

Importancia del diagnóstico morfológico en anomalías congénitas renales fetales

Drs. Milagros Romero*,**, María Luisa Hernández*, Chiquinquirá Silva*, Mildred Fuenmayor**

* Departamento de Ciencias Morfológicas, Cátedra de Histología y Embriología de la Escuela de Medicina de la Universidad del Zulia. ** Hospital Militar de Maracaibo "TCNEL (Ej) Dr. Francisco Valbuena", Estado Zulia.

RESUMEN

Se presentan dos casos. Primero: paciente III gesta, 1 cesárea, 1 aborto, 26 años, que ingresa con diagnóstico de embarazo de 30 semanas y trabajo de parto prematuro. El ecosonograma reportó feto único de 30 semanas, con riñones poliquísticos aumentados de tamaño e hiperecogénicos, oligohidramnios severo, y bienestar fetal comprometido. Se realizó cesárea segmentaria, obteniéndose feto femenino vivo en malas condiciones que muere con diagnóstico de: recién nacido pretérmino, riñones poliquísticos y asfixia perinatal severa. El estudio morfológico posmortem reportó atelectasia bilateral, y poliquistosis renal autosómica recesiva.

Segundo: paciente primigesta, 23 años, a quien se le realiza ecograma obstétrico que reportó feto único de 23 semanas, retardo de crecimiento intrauterino severo, displasia renal bilateral, y anhidramnios. Inicia trabajo de parto prematuro a las 24 semanas expulsando feto muerto masculino, cariotipo 46, XY, la necropsia reportó agenesia renal bilateral.

Palabras clave: Anomalías congénitas renales. Necropsia fetal. Diagnóstico prenatal.

SUMMARY

Two cases are reported. First, a 26 years old gravida 3 patient, 1 cesarean section, 1 abortion, admitted with diagnostic of 30 weeks gestation and premature labor. Ultrasound reported a 30 weeks gestation fetus, with hyperechoic increased in size polycystic kidneys, severe oligohydramnios, and compromise of fetal well being. A cesarean section was performed, obtaining an alive female fetus in bad conditions who died. Diagnostic: preterm baby, polycystic kidneys and severe perinatal asphyxia. Morphologic postmortem study reported bilateral atelectasia and recessive autosomic kidney polycystosis.

Second, a 23 years old I gravida patient, with obstetric ecogram that reported a 23 weeks gestation fetus, severe intrauterine growth retardation, bilateral renal dysplasia and anhydramnios. At 24 weeks started premature labor obtaining a male dead fetus, cariotype 46, XY. Necropsy reported bilateral renal agenesia.

Key words: Renal congenital anomalies. Fetal neoplasia. Prenatal diagnostic.

INTRODUCCIÓN

Los defectos congénitos del aparato urinario representan entre el 15 % y 30 % de todas las anomalías diagnosticadas durante el embarazo (1,2). La mortalidad debida a anormalidades del tracto urinario es alta, aproximadamente el 60 % cuando existe una anomalía estructural y relativamente baja, 13,3 % en el grupo con dilatación del aparato urinario (2,3).

A pesar de las limitaciones del diagnóstico ultrasonográfico de las anomalías fetales renales, se requiere precisión en el diagnóstico prenatal, porque, una vez detectada la anomalía, es necesario brindar a la pareja información apropiada acerca del tipo de anormalidad (leve o severa, aislada o sindromática),

pronóstico del feto, riesgo de recurrencia, conducta a seguir en futuros embarazos, posibilidad de ofrecer terapia fetal, cuando ésta sea posible y el seguimiento posnatal (4,5).

Los estudios que evalúan la relación entre los hallazgos del ultrasonido prenatal y los obtenidos a través del examen anatomopatológico posmortem, han reportado que la verificación posnatal del diagnóstico prenatal varía entre 50 % y 90 % (1,2,5-7). En el caso de las anomalías renales, se reconoce que, pueden presentarse dificultades en su detección por ecografía (4,5), por tanto, es importante realizar el estudio anatomopatológico fetal en los casos de anomalías letales.

REPORTE DE CASOS

Caso 1: Feto femenino, producto de madre de 26 años, III gesta, I cesárea, I aborto, embarazo controlado, sin exposición demostrada a teratógenos, padres no consanguíneos, aparentemente sanos, sin antecedentes familiares de anomalías congénitas y enfermedades hereditarias. Se realizó ecosonograma obstétrico a las 30 semanas de gestación que reportó feto único, con riñones aumentados de tamaño e hiperecogénicos, con múltiples quistes, pobre diferenciación corticomedular, no se observó la pelvis renal ni la vejiga urinaria, oligohidramnios severo (Figura 1).

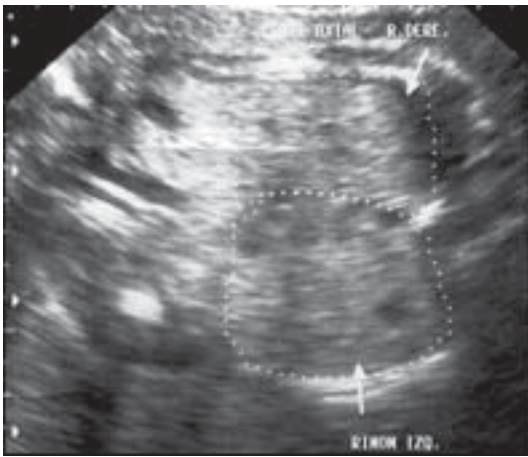


Figura 1. Feto 1. Ecosonograma obstétrico: Feto de 30 semanas, riñones aumentados de tamaño (delimitados por las líneas de puntos) hiperecogénicos, sin diferenciación de la corteza renal y ausencia de pelvis renal, con múltiples imágenes quísticas de diferentes tamaños.

Se realiza cesárea segmentaria, por trabajo de parto prematuro, obteniéndose recién nacido en malas condiciones generales, sin respiración espontánea al nacer, poca respuesta a la reanimación cardiopulmonar, se traslada a cuidados intensivos para soporte ventilatorio y fallece dos horas después del nacimiento.

Hallazgos anatomopatológicos. Examen externo: peso: 2 000 g, talla: 43 cm, circunferencia cefálica: 30 cm, circunferencia torácica: 26 cm, circunferencia abdominal: 28 cm, fascie aplanada. Examen interno: riñones aumentados de tamaño; riñón derecho mide

7 x 4 x 3 cm y riñón izquierdo mide 8 x 5 x 2 cm. Ambos con superficie externa lisa; al corte se apreciaron múltiples quistes pequeños, localizados en corteza y médula, con aspecto de esponja (Figuras 2 y 3). Hígado: superficie externa lisa y al corte se observan varias cavidades vacías pequeñas, de aspecto quístico.

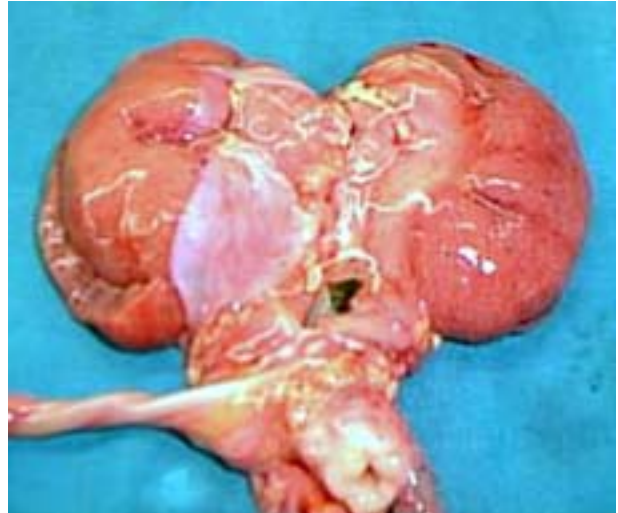


Figura 2. Feto 1. Riñones aumentados de tamaño. Riñón derecho mide 7x4x3 cm y riñón izquierdo mide 8x5x2 cm. Ambos con superficie externa lisa.



Figura 3. Feto 1. Aspecto de los riñones al corte coronal: múltiples quistes pequeños, localizados en corteza y médula, dándoles el aspecto de esponja.

Examen microscópico: riñones: conductos dilatados revestidos por epitelio cúbico, sustituyendo la corteza y la médula a expensas de túbulos colectores. Hígado: quistes revestidos de epitelio, proliferación de conductillos biliares portales, fibrosis portal, dilatación de venas centrales y sinusoides circundantes. Pulmones: atelectasia total bilateral. Resto de los órganos sin alteraciones patológicas.

Caso 2. Feto masculino, producto de primera gestación, madre de 23 años, embarazo controlado, sin exposición a teratógenos, padres no consanguíneos, aparentemente sanos, sin antecedentes familiares de anomalías congénitas y enfermedades hereditarias. Durante la semana 23 de gestación se detectó por ultrasonido restricción del crecimiento intrauterino (RCIU), severo y anhidramnios. Asimismo, se observaron ambos riñones aumentados de tamaño, hiperecogénicos con pequeños quistes, sin diferenciación de la corteza renal y ausencia de pelvis renal, hallazgos ecográficos compatibles con displasia renal bila-teral (Figuras 4 y 5).

Una semana después, se diagnostica muerte fetal en útero, por lo que, se decide inducir el parto, obteniéndose por vía vaginal feto muerto de 24 semanas de gestación con las siguientes medidas antropométricas: peso: 800 g, talla: 33 cm, circunferencia cefálica: 23 cm, circunferencia torácica: 18 cm, circunferencia abdominal: 17 cm.



Figura 4. Feto 2. Ecosonograma obstétrico donde se muestra feto de 23 semanas con oligohidramnios severo.



Figura 5. Feto 2. Ecosonograma obstétrico del mismo feto de 23 semanas con oligoamnios donde se observa abdomen fetal con imagen que se identificó como riñones (entre los calipers).

Hallazgos anatomopatológicos. Examen externo: maceración de primer grado, modelaje craneal, sin anomalías congénitas externas. Examen interno: riñones y uréteres ausentes y vejiga urinaria rudimentaria. Resto de los órganos sin alteraciones patológicas.

DISCUSIÓN

Existen numerosos reportes que demuestran la capacidad del ultrasonido para detectar anomalías congénitas fetales (1,6,8-11). La precisión diagnóstica ecográfica de las anomalías congénitas del aparato urinario oscila entre 50 % y 100 % (1,5,6).

Los riñones fetales pueden ser observados por ultrasonido transvaginal tan temprano como a las 9 semanas y deben ser siempre visibles a las 13 semanas; por ecosonografía abdominal los riñones y las glándulas suprarrenales pueden ser visualizadas entre las 12 y 15 semanas de gestación y en la mayoría de los casos son visibles entre las 16 a 18 semanas (12). La médula y la corteza pueden ser bien diferenciadas entre las 20 y 25 semanas de embarazo. La vejiga urinaria fetal puede observarse por vía transvaginal a las 11 semanas, cuando los riñones definitivos comienzan la producción de orina (8) y debe ser visible en la semana 16 en todos los fetos (13).

Ante la presencia de riñones hiperecogénicos, aumentados de tamaño y con estructuras quísticas,

se deben considerar las siguientes posibilidades diagnósticas: en primer lugar, lesiones no hereditarias consistentes con riñones aumentados de tamaño con grandes estructuras quísticas que ocurren en respuesta a obstrucción ureteral o atresia. En segundo lugar, un grupo heterogéneo de enfermedades renales, generalmente severas y de origen genético, con riñones hiperecogénicos, aumentados de tamaño y/o quísticos, en las que la expresión fetal puede ser aislada o sindrómica con anomalías extrarrenales que pueden involucrar defectos en el sistema nervioso central, esquelético, otras dismorfias o retardo en el crecimiento intrauterino (14). En el feto N° 1, no hubo evidencia ecográfica de uropatía obstructiva y los hallazgos ultrasonográficos correspondieron a la segunda categoría, además presentó pobre diferenciación corticomedular diagnosticándose enfermedad poliquística renal.

Existen dos entidades clínicas de enfermedad poliquística renal, la forma autosómica dominante que generalmente se presenta en el adulto y la forma autosómica recesiva que frecuentemente se presenta durante el período neonatal (15,16).

Aunque existen criterios diagnósticos ultrasonográficos para la enfermedad poliquística renal autosómica recesiva, descritos por Garel (17), estos no pueden considerarse patognomónicos, porque, son ecográficamente indistinguibles de otras lesiones renales congénitas (16), por tanto, en las familias donde no hay antecedentes de esta enfermedad y cuando no esté disponible el diagnóstico molecular prenatal, el diagnóstico definitivo debe confirmarse con el estudio histopatológico en los casos letales.

En el feto N° 1 se detectó en el estudio ecográfico prenatal riñones aumentados de tamaño e hiperecogénicos, con múltiples quistes, pobre diferenciación corticomedular, no se observó la pelvis renal ni la vejiga urinaria, acompañado de oligohidramnios severo, características que corresponden con el posible diagnóstico prenatal de enfermedad renal poliquística autosómica recesiva (ARPKD, por sus siglas en inglés).

La ARPKD es una de las lesiones renales quísticas hereditarias más frecuentes, su incidencia exacta se desconoce y oscila entre 1:6 000 a 1:14 000 (16). Roume estima 1:20 000 nacidos vivos, tiene una alta mortalidad infantil y su diagnóstico puede realizarse in útero o en la infancia (14).

Esta enfermedad es causada por la mutación en el gen PKHD1 ubicado en el locus cromosómico 6p21.1-p12 y codifica para la proteína fibrocistina o

poliductina. Esta proteína se localiza en los cilios de las células epiteliales tubulares renales, conductos biliares y en el páncreas. Se ha sugerido que la función disminuida o ausente de dicha proteína ciliar explica la patogénesis de esta enfermedad (18,19) que se ha relacionado con defectos en los cilios, estructurales, funcionales o ambos, que originan anomalías en la proliferación celular y diferenciación tubular, que llevan finalmente a la formación de quistes (14,20,21).

Las principales manifestaciones de esta enfermedad involucran la dilatación fusiforme de los túbulos colectores renales y la disgenesia de la tríada portal hepática (17). La presentación clínica es variable con diversos grados de severidad de afectación renal y hepática y dependiendo de la edad a la que se presenta se clasifica en varios grupos: perinatal, neonatal, infantil y juvenil.

En la forma perinatal, los fetos afectados característicamente tienen siempre riñones aumentados de tamaño bilaterales y simétricos y oligohidramnios debido a la disminución de la producción de la orina, la cual usualmente no se manifiesta antes de las 20 semanas de gestación (16).

El diagnóstico histopatológico se basa en las alteraciones renales y hepáticas. La afectación renal se caracteriza por pobre diferenciación córtico-medular. En los fetos se observan escasos conductos colectores dilatados en forma quística delimitados por epitelio plano radialmente de la médula a la zona nefrogénica donde la nefrogénesis activa es evidente. Estos cambios han sido detectados tan temprano como a las 13 semanas (17).

La afectación hepática se caracteriza por fibrosis hepática congénita con fibrosis portal, periportal e interlobular, disgenesia biliar e hiperplasia de los conductos biliares (16). Estos cambios típicos renales y biliares están invariablemente asociados en la ARPKD y se observaron en el feto N° 1.

Debido a que las características ultrasonográficas compatibles con enfermedad renal poliquística son inespecíficas, en los casos en los que se detecte por ecografía prenatal riñones poliquísticos hiperecogénicos y aumentados de tamaño, sin antecedentes en la familia, como en el feto N° 1, es importante realizar el diagnóstico morfológico en caso de muerte fetal, ya que ofrece múltiples beneficios, tales como, verificar el diagnóstico ecográfico, realizar el diagnóstico definitivo, detectar la presencia de otras anomalías asociadas, además, aporta información que permite ofrecer el asesoramiento genético. En este caso, los hallazgos

morfopatológicos permitieron realizar el diagnóstico de ARPKD y contribuyó a definir el riesgo de recurrencia para esa familia, ya que, por tratarse de una enfermedad autosómica recesiva, es de un 25 % para cada embarazo.

En el feto N° 2 el diagnóstico ecográfico realizado a las 23 semanas de gestación fue displasia renal bilateral y los hallazgos posmortem permitieron concluir la presencia de agenesia renal bilateral. En este sentido, Isaksen y col., en un estudio donde comparan el diagnóstico ecográfico prenatal con los hallazgos posmortem de anomalías congénitas del aparato urinario, reportaron 2 casos con diagnóstico prenatal de displasia renal en los que la necropsia reveló agenesia renal bilateral (5).

Estas diferencias entre el diagnóstico prenatal y posnatal de las anomalías renales pueden ser originadas por las limitaciones que tiene el estudio ecográfico prenatal, debidas a factores intrínsecos y extrínsecos. Entre los factores intrínsecos o relacionados con la enfermedad renal, se describen: a) la presencia de oligohidramnios o anhidramnios, que dificultan la visualización de la morfología fetal, y que ocurren en algunas anomalías como la agenesia renal bilateral, el riñón poliquístico bilateral y las lesiones displásicas renales, b) la ecogenicidad renal, que en el segundo trimestre, es similar a las glándulas suprarrenales y al intestino, lo que dificulta la identificación y medición de los riñones (13) y c) la edad gestacional en la que se realiza el ultrasonido, puesto que el desarrollo del riñón definitivo ocurre en la región pélvica y luego asciende a su posición definitiva en la región lumbar, por lo que, cuando ocurre ectopia renal puede confundirse con agenesia renal (22) y, por otro lado, deben considerarse las distintas fases de la nefrogénesis durante el período prenatal (8,14).

Entre los factores extrínsecos, que interfieren con el diagnóstico ecográfico exacto de las anomalías renales, se encuentran los relacionados con la posición fetal, la experiencia del especialista que realiza el estudio, del equipo y transductor utilizado, de la capacidad de transmisión sónica de la pared abdominal materna en la que influye la obesidad y, por último, la presencia de miomas uterinos grandes, entre otros (12).

La agenesia renal bilateral es una anomalía congénita letal poco frecuente, su incidencia varía entre 1:3 000 y 1:4 000 nacimientos (5). Su embriogénesis está relacionada con falla de inducción recíproca entre el brote ureteral y el

mesodermo metanéfrico, primordios del riñón definitivo. El diagnóstico prenatal se realiza posterior a las 20 semanas de gestación, cuando la orina fetal contribuye principalmente en el mantenimiento del volumen normal del líquido amniótico, por lo tanto, invariablemente se asocia a oligodidramnios o anhidramnios (9). Además del criterio anterior, el estudio ecográfico prenatal debe mostrar ausencia de riñones en la región lumbar o en alguna otra localización ectópica; al estudio Doppler, ausencia de las arterias renales; y ausencia de vejiga en varios ecosogramas repetidos y prolongados ya que la vejiga fetal se vacía cada 30 a 45 minutos (13,23).

En el feto N° 2 el examen patológico permitió la modificación del diagnóstico prenatal de la anomalía renal, establecer el diagnóstico definitivo y la causa de la muerte fetal.

En conclusión en este trabajo se presentan 2 fetos con anomalías renales letales diagnosticadas por ultrasonido durante el embarazo, en quienes la realización del estudio anatomopatológico posmortem determinó el diagnóstico definitivo de la anomalía renal y permitió el adecuado asesoramiento a las parejas relacionado con el riesgo de recurrencia y el seguimiento multidisciplinario en futuros embarazos.

REFERENCIAS

1. Wiesel A, Queisser-Luft A, Clementi M, Bianca S, Stoll C; EUROSCAN Study Group. Prenatal detection of congenital renal malformations by fetal ultrasonographic examination: An analysis of 709,030 births in 12 European countries. *Eur J Med Genet.* 2005;48(2):131-144.
2. Damen-Elias HA, De Jong TP, Stigter RH, Visser GH, Stoutenbeek PH. Congenital renal tract anomalies: Outcome and follow-up of 402 cases detected antenatally between 1986 and 2001. *Ultrasound Obstet Gynecol.* 2005;25(2):134-143.
3. De Galan-Roosen AE, Kuijpers JC, Meershoek AP, van Velzen D. Contribution of congenital malformations to perinatal mortality. A 10 years prospective regional study in The Netherlands. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol.* 1998;80(1):55-61.
4. Johns N, Al-Salti W, Cox P, Kilby M. A comparative study of prenatal ultrasound findings and post-mortem examination in a tertiary referral centre. *Prenat Diagn.* 2004;24:339-346.
5. Isaksen CV, Eik-Nes SH, Blaas HG, Torp SH. Fetuses and infants with congenital urinary system anomalies: Correlation between prenatal ultrasound and postmortem findings. *Ultrasound Obstet Gynecol.* 2000;15(3):177-185.

6. Sun CC, Grumbach K, DeCosta DT, Meyers CM, Dungan JS. Correlation of prenatal ultrasound diagnosis and pathologic findings in fetal anomalies. *Pediatr Dev Pathol.* 1999;2(2):131-142.
7. Yeo L, Guzman E, Shen-Schwarz S, Walters C, Vintzileos A. Value of a complete sonographic survey in detecting fetal abnormalities. Correlation with perinatal autopsy. *J Ultrasound Med.* 2002;21:501-510.
8. Dillon E, Ryall A. A 10 year audit of antenatal ultrasound detection of renal disease. *Br J Radiol.* 1998;71(845):497-500.
9. Latini JM, Curtis MR, Cendron M, Crow HC, Baker E, Marin-Padilla M. Prenatal failure to visualize kidneys: A spectrum of disease. *Urology.* 1998;52(2):306-311.
10. Munim S, Nadeem S, Khuwaja NA. The accuracy of ultrasound in the diagnosis of congenital abnormalities. *J Pak Med Assoc.* 2006;56(1):16-18.
11. Brunisholz Y, Vial Y, Maillard-Brignon C, Meyrat BJ, Frey P, Hohlfeld P. Prenatal diagnosis of urinary malformations: Results in a series of 93 consecutive cases. *Swiss Med Wkly.* 2001;131(7-8):95-98.
12. Benson CB, Doubilet PM. Sistema genitourinario fetal. En: Fleischer AC, Mannig FA, Jeanty P, Romero R, editores. *Ecografía en Obstetricia y Ginecología.* Madrid: Marban Libros S.L.; 2002.p.431-444.
13. Dezerega V, Corral E, Sepúlveda W. Diagnóstico prenatal de malformaciones urinarias. En: Pellicer A, Simon C, editores. *Cuadernos de medicina reproductiva: diagnóstico prenatal.* Madrid: Editorial Médica Panamericana; 2001.p.209-233.
14. Roume J, Ville Y. Prenatal diagnosis of genetic renal diseases: Breaking the code. *Ultrasound Obstet Gynecol.* 2004;24(1):10-18.
15. Mendelian Inheritance in Man, OMIM (TM). McKusick-Nathans Institute for Genetic Medicine, Johns Hopkins University (Baltimore, MD) and National Center for Biotechnology Information, National Library of Medicine (Bethesda, MD), [cited 2006 may 10]. Disponible en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/omim/>
16. Zerres K, Mucher G, Becker J, Steinkamm C, Rudnik-Schoneborn S, Heikkila P, et al. Prenatal diagnosis of autosomal recessive polycystic kidney disease (ARPKD): Molecular genetics, clinical experience, and fetal morphology. *Am J Med Genet.* 1998;76(2):137-144.
17. Zerres K, Senderek J, Rudnik-Schoneborn S, Eggermann T, Kunze J, Mononen T, et al. New options for prenatal diagnosis in autosomal recessive polycystic kidney disease by mutation analysis of the PKHD1 gene. *Clin Genet.* 2004;66(1):53-57.
18. Hiesberger T, Bai Y, Shao X, McNally BT, Sinclair AM, Tian X, et al. Mutation of hepatocyte nuclear factor-1beta inhibits Pkhd1 gene expression and produces renal cysts in mice. *J Clin Invest.* 2004;113:814-825.
19. Zhang MZ, Mai W, Li C, Cho SY, Hao C, Moeckel G, et al. PKHD1 protein encoded by the gene for autosomal recessive polycystic kidney disease associates with basal bodies and primary cilia in renal epithelial cells. *Proc Natl Acad Sci USA.* 2004;101:2311-2316.
20. Ward CJ, Yuan D, Masyuk TV, Wang X, Punyashthiti R, Whelan S, et al. Cellular and subcellular localization of the ARPKD protein; fibrocystin is expressed on primary cilia. *Hum Mol Genet.* 2003;12:2703-2710.
21. Ong AC, Wheatley DN. Polycystic kidney disease-the ciliary connection. *Lancet.* 2003;361:774-776.
22. Saulny J, Jorgez A. Riñón pélvico fetal. Reporte de un caso. *Rev Obstet Ginecol Venez.* 1992;52(2):107-110.
23. Sosa A. *Ultrasonografía y clínica embrio-fetal.* 2ª edición. Valencia: Editorial Tatum; 2002.



Sociedad de Obstetricia y Ginecología de Venezuela

Invita al

XXIII Congreso Nacional de Obstetricia y Ginecología

14 al 17 de marzo de 2007

Hotel Hilton Caracas

Información e inscripciones:

- Sede de la Sociedad de Obstetricia y Ginecología de Venezuela, Maternidad Concepción Palacios, Av. San Martín, Caracas. e-mail: sogvzla@cantv.net • www.sogvzla.org
Teléfono: (+58-212) 461.6442- Fax: (+58-212) 451.0895
- CONGREX C.A. Av Blandín, Centro Comercial Mata de Coco, Piso 3, Oficina Oeste, La Castellana, Caracas. Teléfono: (+58-212) 263.9733 - Fax: (+58-212) 263.8443 - 3672. www.congrex.com