



Enfermedad glomeruloquística renal y síndrome hemolítico-urémico: observación clinicopatológica

F. Vera-Sempere*, I. Zamora** y J. M. Simón**

*Servicio de Anatomía Patológica y **Servicio de Nefrología del Hospital Infantil. Hospital Universitario La Fe. Valencia.

RESUMEN

El riñón glomeruloquístico es un grupo heterogéneo de condiciones caracterizada morfológicamente por la presencia de dilataciones del espacio glomerular de filtración con aparición de múltiples microquistes corticales, mostrando en su interior un ovillo rechazado y comprimido. Se presentan las características clinicopatológicas de un caso de riñón glomeruloquístico en un paciente de 13 años trasplantado renal por un cuadro de insuficiencia renal secundaria a síndrome hemolítico urémico diagnosticado a los cuatro años de edad. La ausencia de otros estigmas asociados (obstrucción urinaria, anomalías congénitas extrarrenales o historia familiar de enfermedad quística renal) sugieren que se trata de una forma esporádica y adquirida de riñón glomeruloquístico, implantada en la evolución de la síndrome hemolítico urémico, situación que ha sido descrita previamente en la literatura tan solo en dos ocasiones. Las características histopatológicas e inmunohistoquímicas detectadas confirman que los quistes renales encontrados son de origen glomerular, si bien el exacto mecanismo patogenético de su formación es desconocido.

Palabras clave: **Riñón glomeruloquístico. Síndrome hemolítico urémico. Histopatología. Inmunohistoquímica.**

GLOMERULOCYSTIC KIDNEY DISEASE FOLLOWING HAEMOLYTIC-URAEMIC SYNDROME: CLINICOPATHOLOGICAL OBSERVATION

SUMMARY

Glomerulocystic kidney is a heterogeneous group of conditions morphologically characterised by multiple cortical cysts apparently originated from a cystic dilation of the filtration space with atrophy of the glomerular tufts. We report a case of glomerulocystic kidney affecting a 13-year-old boy who underwent renal transplantation for end-stage renal disease following a haemolytic-uraemic syndrome diagnosed nine years ago. The absence of other stigmas (urinary obstruction, extrarenal congenital abnormalities and family history of cystic kidney disease) suggest that our

Recibido: 11-IV-2000.

En versión definitiva: 26-VI-2000.

Aceptado: 28-VI-2000.

Correspondencia: Dr. Francisco J. Vera-Sempere
Servicio de Anatomía Patológica
Hospital Universitario La Fe
Avda. Campanar, 21
46009 Valencia

observation is apparently a sporadic and acquired glomerulocystic kidney following a haemolytic-uraemic syndrome, an infrequent association previously reported only twice. Our histological and immunohistochemical findings suggest that the cysts in this rare condition are really of glomerular origin but the pathogenesis of cyst development remains unknown.

Key words: Glomerulocystic kidney. Haemolytic-uraemic syndrome. Histopathology. Immunohistochemistry.

INTRODUCCIÓN

El riñón glomeruloquistico (RGQ) es un grupo heterogéneo de condiciones caracterizadas morfológicamente por la presencia de dilataciones del espacio de filtración y de la cápsula de Bowman, con aparición de múltiples microquistes corticales, mostrando algunos en su interior un ovillo glomerular rechazado y comprimido. Estos quistes glomerulares se han descrito en tres situaciones distintas^{1,2}: 1) en la llamada enfermedad del RGQ esporádica o familiar, expresión la última de una enfermedad renal poliquistica dominante; 2) el RGQ asociado a cuadros sindrómicos hereditarios tales como esclerosis tuberosa, síndrome orofaciodigital, trisomía 13 o trisomía 18, y 3) quistes glomerulares como componente menor de riñones displásicos.

De forma adicional en la última década, se ha descrito la aparición esporádica de RGQ adquiridos en la evolución de un síndrome hemolítico-urémico, afectando tanto a niños³ como a adultos⁴. Presentamos una observación clinicopatológica de RGQ en un niño de 13 años, con insuficiencia renal terminal secundaria a síndrome hemolítico-urémico, diagnosticado clínicamente a los 4 años, y que en el curso de su evolución había recibido tratamiento de diálisis/trasplante. Tras la exéresis de su riñón nativo se estableció el diagnóstico histopatológico de RGQ, siendo esta la primera descripción realizada en nuestro país en la evolución de un síndrome hemolítico urémico —búsqueda bibliográfica en el Índice Médico Español entre 1991 y 1996— y la tercera en la literatura internacional —búsqueda en Pub Med período 1990-2000—.

OBSERVACIÓN CLINICOPATOLÓGICA

Niño de 13 años de edad diagnosticado clínicamente a los 4 de insuficiencia renal terminal secundaria a síndrome hemolítico-urémico. Recibió tratamiento con DPCA durante 13 meses realizándose un primer trasplante renal de donante cadáver

a los 5 años de edad. En su evolución presenta dos episodios de rechazo agudo tratados con metilprednisolona. Durante los dos primeros años post-trasplante mantiene buena función renal con hipertensión de difícil control. Posteriormente desarrolla proteinuria e incremento progresivo de la creatinina que determina su nueva inclusión en programa de diálisis a los siete años del trasplante. Cuatro meses después recibe un segundo trasplante renal practicándosele nefrectomía de riñón nativo en el mismo acto quirúrgico.

El riñón nativo extirpado, de 13 x 7 x 5 cm, mostró a la sección un parénquima renal con signos de lipomatosis pélvica y con mala diferenciación córtico medular. La corteza renal observada en detalle mostraba un fino piqueteado de aspecto microquistico, en una imagen de fina malla de aspecto esponjoso (fig. 1). Microscópicamente a nivel de la corteza renal existía una masiva y difusa transformación quística, con desaparición absoluta de todas las estructuras glomerulares. Los quistes corticales,

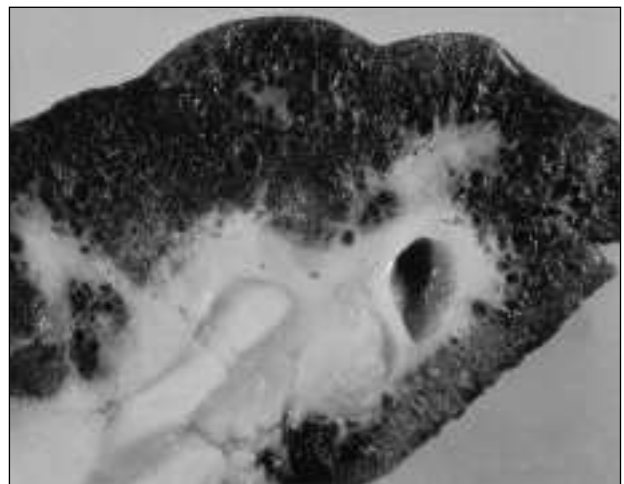


Fig. 1.—Imagen macroscópica renal mostrando una corteza repleta de pequeñas formaciones quísticas con un aspecto esponjoso.

de tamaño variable, tenían su origen en el espacio de filtración glomerular, por cuanto que ocasionalmente en la pared del quiste se observaban ovillos glomerulares retraídos y deformados (fig. 2), estando los quistes rellenos de material proteináceo o serohemático. Se realizó un estudio inmunohistoquímico utilizando el anticuerpo policlonal WT1 (*Santa Cruz Bio Tec*) comprobándose reactividad nuclear tanto en las células epiteliales podocitarias de los ovillos glomerulares, como en el epitelio del revestimiento interno de los quistes (fig. 3). A nivel medular y piélico no se apreciaban estructuras quísticas, si bien se observaban estructuras tubulares de aspecto atrófico y de pequeño tamaño sin conjuntivación periférica. No se encontraron elementos heterólogos ni ningún otro signo de displasia renal. Los vasos renales mostraban imágenes de una discreta arterioloesclerosis hialina, sin signos de proliferación parietal ni de oclusión vascular.

DISCUSIÓN

El RGQ es una afección caracterizada por una dilatación quística del espacio de filtración de Bowman asociada a un colapso y retracción de los ovillos glomerulares. Esta alteración puede aparecer como lesión única o formando parte de un variado espectro de alteraciones quísticas que incluyen displasias renales, uropatías obstructivas y múltiples sín-

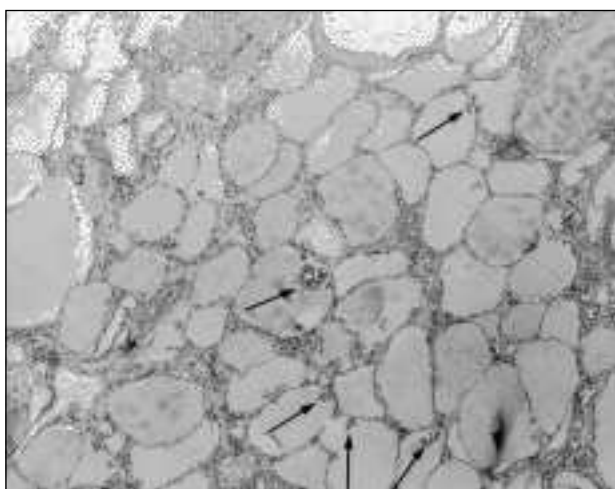


Fig. 2.—Imagen panorámica de la corteza renal. No se aprecia ninguna nefrona funcional observándose múltiples quistes de contenido proteináceo, de tamaños variables y contornos a menudo redondeados. Los quistes son resultado de una dilatación de los espacios de filtración glomerular, siendo posible con frecuencia detectar (flechas) penachos glomerulares rechazados y colapsados, adosados a la pared quística (He, 40x).

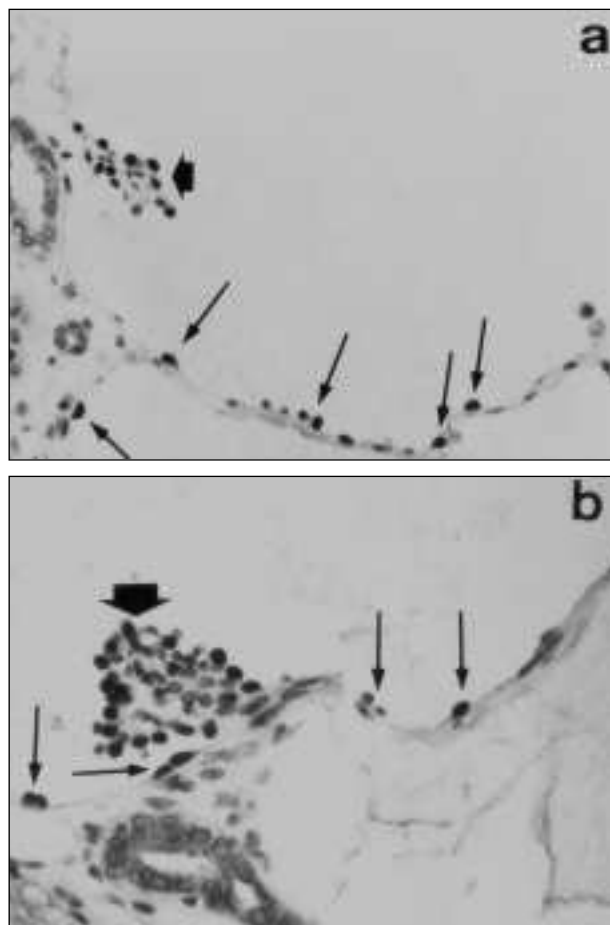


Fig. 3 (a y b).—Expresión inmunohistoquímica de WT-1 en dos formaciones quísticas (a y b). Existe reactividad nuclear marcando el epitelio visceral podocitario de los ovillos glomerulares (flechas gruesas), que en algunos quistes aparecen marcadamente colapsados y atróficos (a), así como del epitelio parietal de la cápsula de Bowman (flechas finas) en el revestimiento interno de los quistes (WT-1 400x).

dromes malformativos⁵, con un carácter familiar, sindrómico o esporádico, que hacen pensar que el RG pueda ser expresión de muy distintas entidades nosológicas⁶.

Morfológicamente, la alteración glomerular presente en el RGQ se asemeja en parte a la enfermedad quística renal tipo 4 del esquema de Osthonndh y Potter⁷, si bien no se detecta la obstrucción uretral, presente en la vida intrauterina, característica de este tipo de alteración. El origen de la dilatación quística glomerular del RGQ es desconocido, habiéndose sugerido como mecanismos patogénéticos un incremento en la presión en el espacio glomerular⁸, obstrucción a nivel medular relacionada a veces con la ingesta crónica de fenacetinas⁹, o bien

a estenosis de la unión glomérulo-tubular causada por fibrosis periglomerular¹⁰, si bien esta última posibilidad es negada en otras observaciones¹¹.

El RGQ puede ser expresión así mismo de una enfermedad renal poliquística autosómica dominante (PKD)¹ y de hecho estudios moleculares de observaciones aisladas de RGQ¹² han demostrado alteraciones familiares en el análisis haplotípico de tres microsatélites (D4S395, D4S423 y D4S1534) marcadores del gen PKD2, indicando un cambio mutacional de este gen asociado a una distinta expresividad clínica, ya que distintos miembros de una misma familia pueden mostrar PKD o RGQ. También en la enfermedad glomeruloquística de transmisión hereditaria dominante se señala la posible implicación de un gen, distinto a PKD1 y PKD2, ubicado en el cromosoma 10q21, homólogo al locus *jcpk* de la enfermedad quística renal del ratón¹³. En nuestra observación desafortunadamente carecemos de estudio biopsico inicial que confirmara morfológicamente el diagnóstico de síndrome hemolítico-urémico y nos indicará el carácter adquirido de la lesión glomeruloquística detectada actualmente; de otra parte tampoco se efectuó estudio genético-molecular que nos pudiera informar del substrato genético lesional, por cuanto como ya hemos indicado el RGQ puede ser tan solo la expresión de una enfermedad poliquística renal, si bien cabe señalar que, clínicamente referido, no existía ningún antecedente familiar conocido, en primera y segunda generación, de enfermedad quística renal.

Otra asociación de interés es la descripción de RGQ en pacientes con estigmas cutáneos o cerebrales de esclerosis tuberosa^{14,15} asociados en ocasiones a rabiomas cardíacos o hamartomas angiomatosos esplénicos. La referencia de que el RGQ debe ser incluido entre las posibilidades del complejo lesional de la esclerosis tuberosa¹⁶ permitiría considerarla también desde una perspectiva genética por cuanto que en la esclerosis tuberosa se ha implicado un gen localizado en el brazo corto del cromosoma 16, en estrecha proximidad al locus del gen PKD1^{1,17}. En nuestra observación no existen ningún antecedente familiar ni ninguna otra alteración que sugiera clínicamente una esclerosis tuberosa. De otra parte tampoco en el examen histopatológico renal detectamos quistes tubulares con hiperplasia papilar de su epitelio de revestimiento, dato descrito a menudo en la esclerosis tuberosa^{1,14,16}.

Resta por comentar la excepcional asociación del RGQ y síndrome hemolítico-urémico, descrita tan solo en dos ocasiones^{3,4}, y en la que de forma común con nuestra observación se señala siempre hipertensión severa, causante de encefalopatía hi-

perensiva y que no cede hasta realizar la nefrectomía^{3,4}. Nuestra observación, a pesar de carecer de constatación morfológica previa, es similar a la de Amir y cols.³, quienes refieren un paciente varón de 15 años, que a los 7 años de sufrir un síndrome hemolítico-urémico presentaba riñones de cortical esponjosa, con imagen microscópica de transformación glomeruloquística detectada, como en nuestra observación, al ser extirpados los riñones en un acto trasplantador. Tanto nuestro paciente como los dos casos descritos previamente, habían sido sometidos a diálisis, si bien los quistes renales asociados a la diálisis son de carácter distinto, con afectación cortical y medular y de origen claramente tubular. El tamaño macroscópico de la pieza renal en nuestra observación (13 x 7 x 5 cm) tampoco es concordante con la existencia de una nefropatía terminal tratada con diálisis, sin embargo el carecer de un estudio biopsico de control previo no nos permite asegurar con certeza que se trate de una forma adquirida de RGQ. Señalar por último que en nuestra observación, al igual que en otro estudio previo¹⁸, la reactividad inmunohistoquímica con WT1, marcador de diferenciación terminal podocitaria^{19,20}, confirmó la naturaleza glomerular de los quistes.

El mecanismo a través del cual un síndrome hemolítico urémico puede hipotéticamente desencadenar la aparición de un RGQ no ha sido establecida hasta el momento actual y estudios futuros deberán aclarar si esta secuencia (síndrome hemolítico urémico-RGQ) es real y cual es el mecanismo que origina la posible lesión glomeruloquística adquirida. En relación a este último aspecto se han implicado diferentes factores, no confirmados de forma definitiva, tales como proliferación excesiva de células podocitarias¹⁸, incremento de presión en el espacio de filtración⁸ secundaria a isquemia glomerular⁴ o bien una hipotética estenosis funcional o estructural de la unión tubuloglomerular¹⁰, que sin embargo es negada en algunos estudios de reconstrucción digital glomerular¹¹.

BIBLIOGRAFÍA

1. Bernstein J: Glomerulocystic kidney disease-nosological considerations. *Pediatr Nephrol* 7: 464-470, 1993.
2. Joshi V, Kasznica J: Clinicopathological spectrum of glomerulocystic kidneys; report of two cases and a brief review of the literature. *Pediatr Pathol* 2: 171-186, 1984.
3. Amir G, Rosenmann E, Drukker A: Acquired glomerulocystic kidney disease following haemolytic-uraemic syndrome. *Pediatr Nephrol* 5: 614-616, 1995.
4. Thompson SJ, Morley AR: Glomerulocystic kidney disease associated with haemolytic-uremic syndrome. *Nephrol Dial Transplant* 6: 131-133, 1991.

5. Bernstein J: Developmental abnormalities of the renal parenchyma: renal hypoplasia and dysplasia. En: *Pathology Annual*, Sommers SC editor, Appleton-Century Crofts, New York, 213-247, 1968.
6. Romero R, Bonal J, Campo E, Pelegri A, Palacín A: Glomerulocystic kidney disease: a single entity? *Nephron* 63: 100-103, 1993.
7. Osathanondh V, Potter EL: Pathogenesis of polycystic kidneys: Type 4 due to urethral obstruction. *Arch Pathol* 77: 502-509, 1964.
8. Pardo-Mindan J, Loris Pablo PC, Vázquez JJ: Morphogenesis of glomerular cysts in renal dysplasia. *Nephron* 21: 155-160, 1978.
9. Krous HF, Richie JP, Sellers B: Glomerulocystic kidney. A hypothesis of origin and pathogenesis. *Arch Pathol Lab Med* 101: 462-463, 1977.
10. Hotta O, Sato M, Furuta T, Taguma Y: Pathogenic role of glomerulo-tubular junction stenosis in glomerulocystic disease. *Clin Nephrol* 3: 177-180, 1999.
11. Liu JS, Ishikawa I, Saito Y, Nakazawa T, yomosugi N, Ishikawa Y: Digital glomerular reconstruction in a patient with sporadic adult form of glomerulocystic kidney disease. *Am J Kidney Dis* 35: 216-220, 2000.
12. Guay-Woodford LM, Galiani CA, Musulman-Mroczek E, Spear GS, Guillot AP, Bernstein J: Diffuse renal cystic disease in children: morphologic and genetic considerations. *Pediatr Nephrol* 12: 173-182, 1998.
13. Sharp CK, Bergman SM, Stockwin JM, Robbin ML, Galliani C, Guay-Woodford LM: Dominantly transmitted glomerulocystic kidney disease: a distinct genetic entity. *J Am Soc Nephrol* 8: 77-84, 1997.
14. Berstein J, Robbins TO, Kissane JM: The renal lesions of tuberous sclerosis. *Semin Diagn Pathol* 3: 97-105, 1986.
15. Miller ID, Gray ES, Lloyds DL: Unilateral cystic disease of the neonatal kidney: a rare presentation of tuberous sclerosis. *Histopathology* 14: 529-532, 1989.
16. Saguem MH, Laarif M, Remadi S, Bozakoura C, Cox JN: Diffuse bilateral glomerulocystic disease of the kidneys and multiple cardiac rhabdomyomas in a newborn. Relationship with tuberous sclerosis and review of the literature. *Path Res Pract* 188: 367-373, 1992.
17. Kandt RS, Haines JL, Smith M, Northrup H, Gardner RJM, Short MP, Dumars K, Roach ES, Steingold S, Wall S, Blanton SH, Flodman P, Kwiatkowski DJ, Jewell A, Weber JL, Roses AD, Pericak-Vance MA: Linkage of an important gene locus for tuberous sclerosis to a chromosome 16 marker for polycystic kidney disease. *Nature Genet* 2: 37-41, 1992.
18. Feather SA, Winyard PJD, Dodd S, Woolf AS: Oro-facial-digital syndrome type 1 is another dominant polycystic kidney disease: clinical, radiological and histopathological features of a new kindred. *Nephrol Dial Transplant* 12: 1354-1361, 1997.
19. Nagata M, Nakayama K, Terada Y, Hoshi S, Watanabe T: Cell cycle regulation and differentiation in the human podocyte lineage. *Am J Pathol* 153: 1511-1520, 1998.
20. Ramani P, Cowell JK: The expression pattern of Wilm's tumor gene (WT1) product in normal tissues and paediatric renal tumors. *J Pathol* 179: 162-168, 1996.

RECESIÓN BIBLIOGRÁFICA

Paratiroides

El libro titulado Paratiroides, editado por los doctores Ariel Sánchez, Jefe del Servicio de Endocrinología del Hospital Español de Rosario (Argentina) y José Luis Novelli, Cirujano de la Universidad de Rosario, representa un libro de interés para el internista, el cirujano, el endocrinólogo, el nefrólogo, el reumatólogo y, en definitiva, para todos aquellos médicos que estén interesados en la patogenia, diagnóstico y tratamiento de la glándula paratiroidea.

No cabe ninguna duda que el advenimiento de métodos automáticos de análisis han cambiado el espectro de presentación del hiperparatiroidismo primario y los casos clásicos de hiperparatiroidismos primarios severos son excepcionales mientras que por el contrario, en numerosas series se ha comprobado una gran prevalencia de hiperparatiroidismos moderados o leves.

En los distintos capítulos del libro no sólo se analiza este hecho de gran implicación clínica-práctica sino también se discuten aspectos polémicos, muchos de ellos secundarios a este diagnóstico precoz como son las ventajas y desventajas del manejo médico y quirúrgico de esta alteración.

Por extensión y similitud, el libro también aborda el problema del hiperparatiroidismo secundario de la insuficiencia renal crónica y el impacto del mismo en el postrasplante renal, temas polémicos y de actualidad dentro de la actividad nefrológica diaria.

En resumen, Paratiroides es el primer libro de consulta monográfico sobre las alteraciones de la paratiroides escrito en castellano y representa un gran aporte para el manejo de estas alteraciones, tanto en el adulto como en el niño.