

# Enfermedad renal quística: revisión de la literatura

David Álvarez<sup>1</sup>, Martha Patricia Rodríguez S.<sup>2</sup>, Mercedes Olaya<sup>3</sup>, Vanesa González<sup>4</sup>

MD, residente de Urología, Pontificia Universidad Javeriana. Bogotá, Colombia davidalvarez1986@hotmail.com<sup>1</sup>

MD, nefróloga, Hospital San Ignacio. Bogotá, Colombia  
mprs566@gmail.com<sup>2</sup>

MD, patóloga, Hospital San Ignacio. Bogotá, Colombia  
molayac@hotmail.com<sup>3</sup>

Médico General, Hospital San Ignacio. Bogotá, Colombia<sup>4</sup>

**Diseño del estudio: Revisión sistemática de la literatura**

**Nivel de evidencia: III**

**El autor declara que no tiene conflicto de interés**

## Resumen

La enfermedad renal quística (ERQ) comprende un amplio espectro de patologías generadas por distintas variables que alteran el proceso de la nefrogénesis y maduración renal. La ERQ puede ser dividida en enfermedades hereditarias y no hereditarias. Los avances en genética han generado cambios en la manera de clasificar y definir cada una de estas enfermedades. Los quistes resultan de alteraciones mal inductivas entre el epitelio y el estroma como consecuencia de efectos obstructivos por largos periodos de tiempo, que se dan por procesos degenerativos o diferentes mecanismos neoplásicos y mutagénicos. El objetivo de esta revisión es definir de manera amplia y clara la ERQ. Se realizó una revisión sistemática de la literatura en MEDLINE de publicaciones que incluyeran los términos dysplastic kidneys, multicystic dysplasia y kidney dysplasia. Se revisaron importantes y diversas publicaciones las cuales fueron seleccionadas, analizadas y referenciadas en esta publicación.

**Palabras clave:** Riñones displásicos, displasia multiquistica, displasia renal.

## Cystic kidney disease: a review

### Abstract

Cystic kidney disease (CKD) encompasses a wide spectrum of pathologies caused by different variables that disturb the nephrogenesis and renal maturation process. CKD can be divided into hereditary and non-hereditary disease. Advances in genetics have led to changes in the way we classify and define each of these diseases. Cysts are a result of disturbances between the epithelium and the stroma as a consequence of having obstructive effects for long periods of time due to degenerative disorders or neoplastic and mutagenic mechanisms. The objective of this review is to define CKD in a broad and comprehensive way. We performed a systematic review of the literature in MEDLINE for publications that included the terms dysplastic kidneys, multicystic dysplasia and kidney dysplasia. We reviewed various important publications which we selected, analyzed and referenced in this article.

**Key words:** Dysplastic kidneys, multicystic dysplasia, kidney dysplasia.

Recibido: 10 de febrero de 2013

Aceptado: 15 de julio de 2013

## RIÑÓN MULTIQUÍSTICO DISPLÁSICO

La displasia renal es la malformación renal más común que se encuentra en autopsias pediátricas (Stocker) y es una de las causas más frecuente de masa abdominal en niños menores de 1 año (1). La forma más común de displasia es la esporádica, sin embargo, las diferentes interacciones y alteraciones genéticas han potenciado su reconocimiento como alteración con base poligénica. Los quistes varían de tamaño y pueden apreciarse a través de la cápsula con una distribución irregular en el parénquima. Desde el punto de vista histológico, el sello característico y que en la mayoría de los casos puede identificarse es la presencia de túbulos inmaduros rodeados por collaretes de mesénquima condensados alrededor de túbulos con epitelio cuboidal irregular, asociado a islas de cartílago inmaduro, no obstante, su presencia no es requerida para el diagnóstico.

El riñón displásico no tiene la forma usual,, el sistema colector no se desarrolla normalmente y son frecuentes las atresias y agenesias segmentarias del uréter, a diferencia de la enfermedad renal poliquistica (2).

Los términos adislplasia renal, displasia e hipoplasia son usados para describir riñones pequeños con extensa displasia que son disfuncionales o mínimamente funcionales.

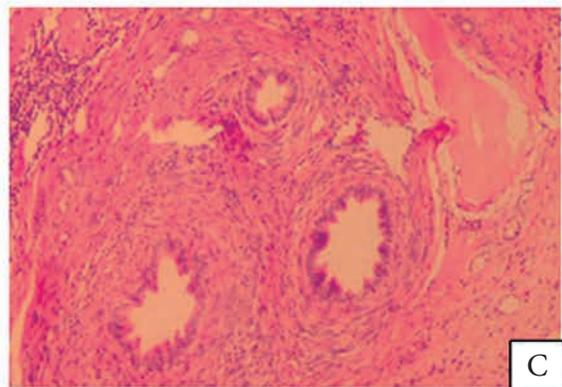
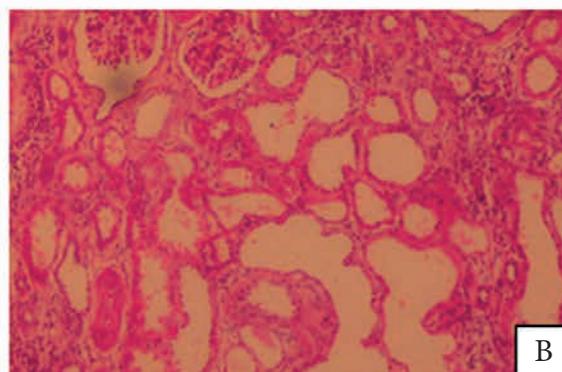
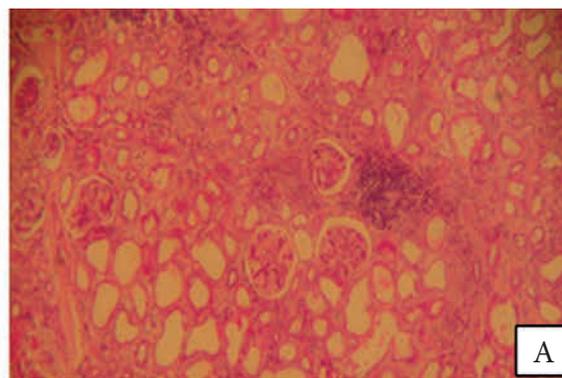
La gran mayoría de riñones displásicos están asociados a alteraciones congénitas urinarias y obstrucción, siendo la alteración de la unión ureteropielica la principal junto con la presencia de valvas de la uretra posterior en fetos masculinos. Diferentes modelos de displasia renal en animales han demostrado su efecto y la enorme variabilidad de este proceso.

### CLASIFICACIÓN DE LA DISPLASIA

No hay una clasificación específica de la displasia renal, pero es útil catalogarlas según la magnitud de la afección sobre el riñón. La displasia puede ser uni o bilateral, con disfunción total o parcial (diferentes grados de displasia).

Según el número de quistes y su apariencia se denominan riñones displásicos o displasia

Figura 1. A y B: Riñón displásico que contiene estructuras primitivas con presencia de quistes. C: Túbulos con condensación mesenquimatosa, "collarete" peritubular, con aumento de componente estromal con disposición difusa.



quística de manera arbitraria, sin embargo, el riñón multiquistico se caracteriza por la ausencia total de la función renal.

El compromiso bilateral del riñón multiquistico es incompatible con la vida y por fortuna es raro. La forma más común de riñón multiquistico es unilateral, con una incidencia de 1/2500

nacimientos, siendo más común en hombres y en el lado izquierdo.

Se presenta como una masa abdominal documentada por ecografía, el diagnóstico es usualmente prenatal. Este riñón se caracteriza por la presencia de quistes grandes que no se comunican entre sí, tampoco tienen un quiste central más grande que sí es característico de la hidronefrosis antenatal.

Esta entidad a menudo es asintomática y los síntomas eventuales estarán en correlación con su tamaño y localización, así como sus posibles complicaciones a largo plazo. La hipertensión arterial es rara debido a la ausencia de parénquima, aunque se han reportado casos ocasionales en la literatura.

El verdadero problema del riñón multiquistico es el riesgo 20 veces mayor de padecer neoplasias urinarias, entre ellas el tumor de Wilms, sin que este riesgo justifique la nefrectomía profiláctica (14). La recomendación es el seguimiento ultrasonográfico trimestral durante los primeros 2 años, seguido de imágenes cada 6 meses hasta los 6 u 8 años, sin embargo, no hay un punto de corte claro respecto a la edad para este tipo de tamizaje. Esta premisa, sumada al extenso periodo de tiempo que conlleva este tipo de seguimiento, conducen en forma apresurada a la nefrectomía profiláctica como opción de manejo sin tomar en cuenta que la tasa de involución del riñón multiquistico es cercana al 60% a los 6 años (14). En el seguimiento ecográfico se observa hipertrofia compensatoria del riñón contralateral, la no evidencia de este fenómeno debe alertar sobre la presencia de alteraciones como displasias parciales (9).

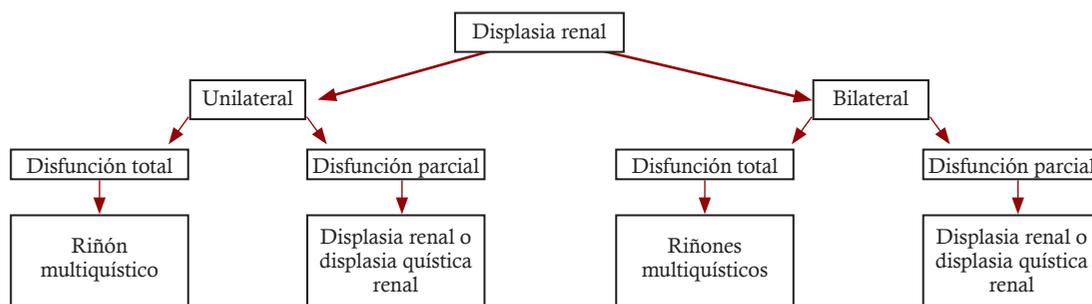
En conclusión, tan solo los riñones multiquisticos sintomáticos podrían ser resecados dejando a consideración de la familia y el médico esta indicación cuando la involución no se da dentro de los primeros 5 a 10 años de vida. Los pacientes con una sola unidad sana requieren seguimiento en su vida adulta tomando en cuenta medidas de prevención de factores de riesgo desencadenantes de falla renal como control de tensión arterial, control de peso y uroanálisis en búsqueda de proteinuria significativa. Por otra parte, cabe destacar herramientas adicionales como la resonancia magnética que permite diferenciar entre riñón obstructivo o multiquistico, ofreciendo además un mejor análisis del riñón contralateral.

### Displasia subtotal

Puede ser uní o bilateral. La displasia bilateral subtotal es frecuente y está asociada a falla renal crónica, uropatía obstructiva (especialmente válvulas de la uretra posterior) y ectopia ureteral, entre otras, muchas veces la causa de la displasia puede ser idiopática. Es la principal causa de falla renal en niños.

La presentación clínica es variable, el uso sistemático de la ecografía prenatal da indicios de la instauración de esta patología, el hallazgo de oligohidramnios y la presencia de lesiones quísticas antes de la semana 20 de gestación pueden ayudar a diferenciar con respecto a otras lesiones quísticas congénitas. En la displasia los quistes pueden estar o no presentes y el diagnóstico puede postergarse hasta después del nacimiento.

Figura 2. Esquema de clasificación de la displasia renal



Los hallazgos como poliuria, polidipsia y deshidratación secundarios a la disfunción tubular y filtración glomerular alterada pueden llevar a la realización de estudios complementarios donde la proteinuria y los trastornos electrolíticos deben poner alerta sobre esta entidad.

## EMBRIOGÉNESIS NORMAL

Los mamíferos desarrollan 3 riñones durante la vida intrauterina. Son, en orden de aparición, el pronefros, el mesonefros y el metanefros. Los dos primeros involucionan in útero y el último es el riñón definitivo. Los tres riñones se desarrollan a partir del mesodermo intermedio.

**Pronefros:** Es un riñón transitorio y afuncional. Su primera evidencia se observa a finales de la 3ra semana y desaparece al comienzo de la 5ta semana. Este se desarrolla en forma de 5 a 7 segmentos pares en la región superior del embrión. Inmediatamente se forman empiezan a degenerarse.

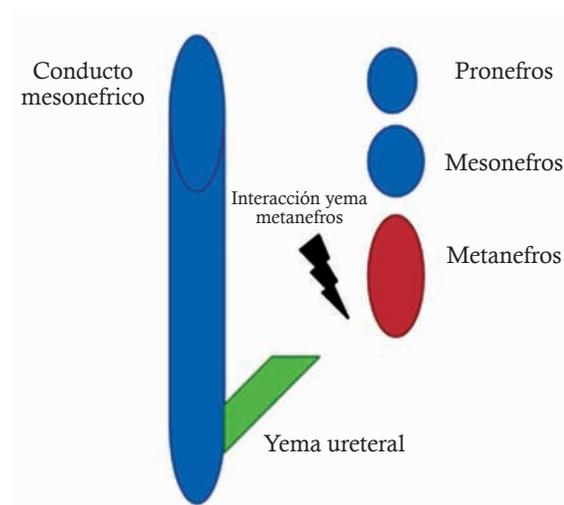
**Mesonefros:** Es transitorio, en los mamíferos sirve como órgano excretor mientras madura a riñón definitivo. Esta condensación da origen al conducto mesonéfrico o conducto de Wolff, estructura tubular necesaria para el proceso de la nefrogénesis, se fusiona con la cloaca alrededor del día 29 de gestación.

A nivel distal del conducto mesonéfrico surgen dos estructuras llamadas yema ureteral o brote ureteral que van a entrar en contacto con el blastema y serán el pilar en la inducción del metanefros para el proceso de nefrogénesis.

**Metanefros:** La yema ureteral penetra el mesénquima metanéfrico y ejerce efectos inductores recíprocos importantes para un desarrollo normal. El mesénquima metanéfrico induce la ramificación del brote ureteral, y a su vez el brote ureteral induce la condensación del mesénquima metanéfrico y la conversión del mesénquima en epitelio. La nefrona formada por glomérulos, túbulo proximal, asa de henle y túbulo distal deriva del mesénquima metanéfrico.

El sistema colector, constituido por conductos colectores, cálices, pelvis renal y uréter se forma a partir del brote ureteral.

Figura 3. Esquema de diferenciación del conducto mesonéfrico y su interacción con el metanefros



## Estadios de desarrollo de las nefronas

**Estadio I.** Las células del mesénquima metanéfrico han formado una vesícula separada del brote de la yema ureteral, es decir, no ha establecido contacto con esta.

**Estadio II.** La vesícula adquiere una disposición en S, que se conecta al brote o yema ureteral, se define un pliegue en forma de cápsula y el resto de la porción se convierte en túbulo proximal, asa de Henle y túbulo distal.

**Estadio III.** Cuando la cápsula ha obtenido una disposición cóncava completa.

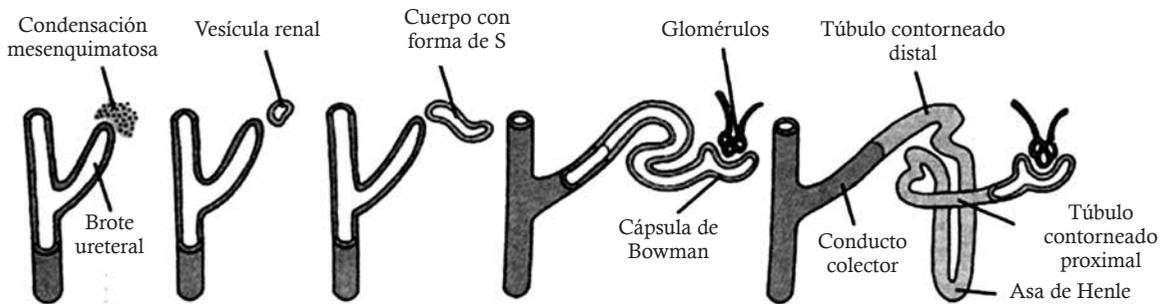
**Estadio IV.** Glomérulos redondos, la morfología de los túbulos adquiere la disposición normal de la vida adulta

Este proceso se repite a lo largo del crecimiento del riñón, es decir, que los nefrones más maduros se localizan en el segmento más yuxtamedular y los más inmaduros en la periferia.

## Mecanismo molecular del desarrollo renal

El factor de transcripción WTI está presente en el mesénquima metanéfrico más no en la yema ureteral. El WTI regula la producción del factor neurotrófico de células gliales (GDNF) y el factor de crecimiento de los hepatocitos

**Figura 4. Relación entre el mesenquima y el brote ureteral. Disposición en la neurona adulta y madura**



(HGF o factor de dispersión) por parte del mesénquima, y estos estimulan la ramificación y el crecimiento de la yema ureteral.

Los receptores de tirosina cinasa RET para el GDNF y MET para el HGF, se sintetizan en el epitelio de las yemas ureterales estableciendo vías de señalización entre los dos tejidos. A su vez, las yemas inducen al mesénquima a través del factor de crecimiento de fibroblastos 2 (FGF 2) y de la proteína morfogénica ósea 7 (BMP-7). Ambos factores bloquean la apoptosis y estimulan la proliferación del mesénquima metanéfrico y, al mismo tiempo, mantienen la producción del WTI.

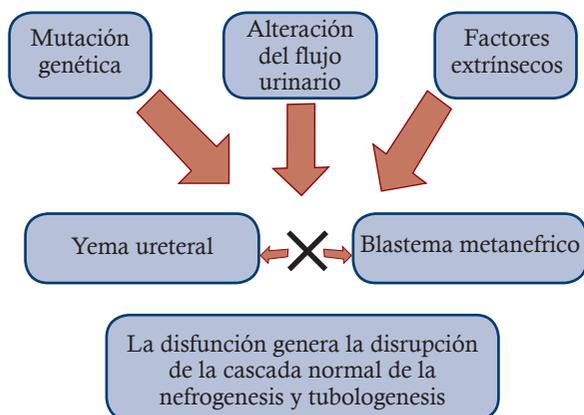
En el proceso de conversión del mesénquima en epitelio para la formación de las nefronas también intervienen las yemas ureterales a través de la expresión WNT9B y WNT6 que regulan al alza el PAX2 y WNT4 en el mesénquima metanéfrico.

El PAX 2 favorece la condensación del mesénquima, mientras que el WNT4 hace que el mesénquima condensado se revista de epitelio y forme túbulos.

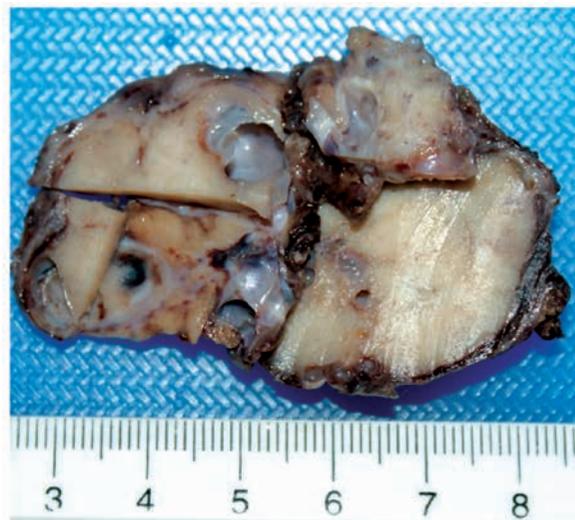
### Presentación antenatal de la displasia renal

El uso sistemático de la ecografía como prueba de tamizaje prenatal ha aumentado la incidencia de alteraciones del tracto genitourinario, entre estas la displasia renal, cuyo hallazgo característico es la presencia de un riñón hiperecogénico con o sin quistes de disposición aleatoria, sin conexiones aparentes entre ellos; puede estar asociado además a la ausencia de

**Figura 5. Factores que alteran la interacción blastema yema ureteral**



**Figura 6. Riñón displásico. Obsérvense las áreas quísticas y el componente sólido alternante ((cortesía: Departamento Patología Hospital San Ignacio).**



visualización de pelvis renal o uréter, siendo variables el tamaño y la forma del riñón.

Otra característica que puede observarse de manera frecuente es la presencia de oligohidramnios que sugiere disfunción renal, aunque en algunos casos puede estar ausente, en los cuales el compromiso renal es unilateral con unidad renal contralateral funcionando.

### **ENFERMEDAD RENAL POLIQUÍSTICA AUTOSÓMICA DOMINANTE (EPAD)**

Es la principal causa de enfermedad renal crónica hereditaria en el mundo con una incidencia de 1 por 1000 nacidos vivos.

Es una enfermedad de carácter hereditario autosómico dominante con una probabilidad de transmisión del 50% y penetrancia del 100%.

Se han descrito 3 patrones fenotípicos secundarios a mutaciones puntuales como son la EPAD tipo I que se debe a la mutación del gen PKD1 que se localiza en el brazo corto del cromosoma 16 y codifica para la proteína policistina 1 que está envuelta en el mecanismo de bombas intracelulares del transporte de calcio; esta es la variedad más frecuente, corresponde al 85% de los pacientes con enfermedad quística. Se manifiesta entre la 3 y 4 década de la vida. La EPAD tipo II se debe a la mutación del gen PKD2 localizado en el brazo largo del cromosoma 4 y codifica para la policistina 2, miembro de las proteínas de transporte del calcio. Se manifiesta entre la 6ta y la 7ma década de la vida, constituye un 15% de los pacientes afectados por esta enfermedad. La EPAD tipo 3, que constituye un raro síndrome familiar con mutación genética no clara pero con el mismo patrón de herencia, constituye el 1% de la población afectada. En esta enfermedad cualquier segmento de la nefrona y de los túbulos colectores puede ser afectado por tener la mutación.

Como patogenia de la enfermedad poliquística se ha planteado la alteración en la disposición de las bombas que migran de una posición basal a una apical, lo que genera la liberación de diferentes elementos a una cavidad favoreciendo el crecimiento del quiste lo que, sumado a un aumento de la producción de factores de

crecimiento, induce a la célula epitelial simple a generar la cavidad inicial.

El compromiso extrarrenal de la EPAD tiene una incidencia variable cercana al 9%, como el caso de los quistes del polígono de Willis en el SNC, quistes hepáticos, pancreáticos y pulmonares de menor tamaño en la mayoría de los casos (13).

La EPAD se asocia con anomalías valvulares cardíacas, principalmente insuficiencia mitral y aneurismas de las coronarias con incidencias no claras. También se ha asociado con riesgo de desarrollo de patologías tumorales tipo carcinoma de células renales, específicamente variantes papilares y sarcomatoide, en un porcentaje muy bajo.

### **ENFERMEDAD RENAL POLIQUÍSTICA AUTOSÓMICA RECESIVA (EPAR)**

Es una entidad menos frecuente que la EPAD con una incidencia de 1 en 20.000 nacidos vivos. Se debe a la mutación del gen PKHD1 en el brazo corto del cromosoma 6 con la variedad de la H que presupone el compromiso hepático secundario a la mutación de este gen, el cual codifica para la proteína poliductina o fibrocistina que es expresada en los túbulos colectores y conductos biliares en menor cantidad. El patrón de herencia es autosómico recesivo con una penetrancia del 100%. Se manifiesta a edades muy tempranas, la mortalidad es alta, cercana al 30% y se debe a la hipoplasia pulmonar por oligohidramnios extremos en la edad prenatal.

El compromiso hepático es más frecuente en niñas y la falla renal crónica es variable con alta tasa de muerte al corto plazo.

Los quistes se caracterizan por un patrón radiado al corte debido a que se originan en los túbulos colectores, este patrón puede observarse también en riñones dominantes.

En la actualidad es difícil diferenciar las dos entidades, ya que ambas pueden compartir similares características, por ejemplo, en niños y adultos con EPAD puede observarse compromiso hepático.

Para hacer la diferenciación se debe identificar el patrón de herencia realizando el árbol

genealógico y una biopsia hepática que documente las malformaciones ductales asociadas, ya que la evaluación genética es difícil y no siempre disponible.

No se ha encontrado asociación entre EPAR y patología tumoral.

### **ENFERMEDAD RENAL QUÍSTICA UNILATERAL**

Entidad rara, en algún momento se confundió con enfermedad poliquística en estadios iniciales, aunque esta se caracteriza por la ausencia de asociación familiar y de manifestaciones quísticas extrarrenales, tampoco guarda relación con mutaciones genéticas conocidas y no es progresiva. Se han descrito pocos casos en la literatura y su diagnóstico se hace después de haber descartado enfermedades hereditarias de base. Se manifiesta como dolor en flanco, hematuria e hipertensión. Microscópicamente es indistinguible de un riñón poliquístico, con quistes de diferentes tamaños con parénquima comprimido.

En esta patología el manejo es conservador, con seguimiento y control de factores que deterioren la función renal a largo plazo y vigilancia del riñón contralateral sano. No se ha documentado asociación con patología tumoral.

### **QUISTES RENALES SIMPLES**

Los quistes renales simples o múltiples son una patología muy frecuente, se caracterizan porque no tienen asociación genética clara, suelen ser unilaterales, guardan una relación proporcional con la edad, están localizados típicamente en la corteza con origen a nivel de túbulo contorneado distal y túbulo colector.

No se asocian a malignidad cuando mantienen sus características de quiste simple, es decir, de paredes delgadas y sin septos. Requieren seguimiento periódico.

### **ENFERMEDAD QUÍSTICA RENAL ADQUIRIDA**

Es una entidad patológica caracterizada por el desarrollo de quistes ubicados en cualquier

parte de la superficie renal (corteza, región corticomedular o médula). precedida generalmente por alteraciones de tipo falla renal o tratamientos como diálisis, siendo la asociación con esta última la más conocida ya que el estado urémico que atraviesan los pacientes previos a estos procesos es un predisponente para la promoción y el desarrollo de quistes. Es importante aclarar que mientras mayor sea el tiempo de diálisis mayor será el riesgo de aparición de esta enfermedad, ya que se ha evidenciado hasta un 90% de riesgo de producir quistes renales en pacientes que han sido sometidos a diálisis por más de 10 años y, asimismo, existe una asociación con carcinoma de células renales en menos de 1% de los casos. Sin embargo, la etiología exacta de esta entidad aún es desconocida, actualmente se consideran tres teorías: la primera, conocida como bloqueo tubular, lleva a una obstrucción y disminución del calibre de la luz produciendo la formación de quistes; la segunda es explicada por un proceso de crecimiento celular como compensación a un estadio renal terminal donde las células tubulares son conducidas a un estado de hipertrofia e hiperplasia que lleva a secreción excesiva de líquido y formación quística; la tercera se considera secundaria a una isquemia donde el tejido renal sufre un proceso atrófico importante y posteriormente acidótico que conduce a la liberación de sustancias tóxicas y daño celular que llevaría a la formación quística.

Este tipo de patología se da con igual frecuencia en niños y adultos, en su mayoría de sexo masculino y raza negra, siendo en la generalidad de los casos asintomática y cuando produce algún tipo de clínica ya se encuentra en estadio avanzado, sus síntomas más comunes son: dolor abdominal con o sin hematuria, precedidos generalmente de una hemorragia retroperitoneal o intrarrenal, que es posible visualizar con medios diagnósticos como la ecografía y tomografía axial computarizada con medio de contraste siendo esta última un buen método diagnóstico, pero no el mejor, para establecer con exactitud esta entidad, siendo entonces la biopsia el método más preciso para aclarar diagnóstico y además descartar patología maligna debido a la asociación con carcinoma de células renales.

Respecto al tratamiento se debe precisar que es absolutamente sintomático incluyendo la embolización o la nefrectomía, esta última reservada en casos de hemorragias masivas sin respuesta a procesos hemostáticos, y en casos de alta sospecha de patología tumoral maligna dados por hallazgos radiológicos: quistes mayores de 3 cm de diámetro y quistes menores de 3 cm de diámetro con algún tipo de complicación clínica (hematuria, dolor abdominal, infección vesical). Por otra parte, la nefrectomía profiláctica contralateral es controversial y no es recomendada.

### REFERENCIAS

1. Kakkar N, Menon S, Radotra BD. Histomorphology of renal dysplasia - an autopsy study. *Fetal Pediatr Pathol.* 2006;25:73-86.
2. Matsell DG. Renal dysplasia: new approaches to an old problem. *Am J Kidney Dis.* 1998;32:535-543.
3. Dawrant MJ, Giles S, Bannigan J, Puri P
4. . The effect of intra-uterine urinary obstruction upon the development of the fetal kidney. *J Urol.* 2008;105:784-789.
5. Bajpai M, Bal CS, Tripathi M, Kalaivani M, Gupta AK. Prenatally diagnosed unilateral hydronephrosis: prognostic significance of plasma renin activity. *J Urol.* 2007;178:2580-2584. (Beck AD 1971
6. Nagata M, Shibata S, Shu Y. Pathogenesis of dysplastic kidney associated with urinary tract obstruction in utero. *Nephrol Dial Transplant.* 2002;17(suppl 9):37-38.
7. Chevalier RL. Perinatal obstructive nephropathy. *Semin Perinatol.* 2004;28(2):124-31.
8. Peters CA, Carr MC, Lais A, Retik AB, Mandell J The response of kidney to obstruction. *J Urol.* 1992;148:503-509
9. D'Alton M, Romero R, Grannum P et al. Antenatal diagnosis of renal anomalies with ultrasound. IV. Bilateral multicystic kidney disease. *Am J Obstet Gynecol.* 1986;154:532-537.
10. Rabelo EA, Oliveira EA, Diniz JS et al. Natural history of multicystic kidney conservatively managed: a prospective study. *Pediatr Nephrol.* 2004;19:1102-1107.
11. Sanders RC, Hartman DS. The sonographic distinction between neonatal multicystic kidney and hydronephrosis. *Radiology.* 1984;151:621-625.
12. Homsy YL, Anderson JH, Oudjhane K et al. Wilms tumor and multicystic dysplastic kidney disease. *J Urol.* 1997;158:2256-2259.
13. Rackley RR, Angermeier KW, Levin H et al. Renal cell carcinoma arising in a regressed multicystic dysplastic kidney. *J Urol.* 1994;152:1543-1545.
14. Beckwith JB. Wilms' tumor and multicystic dysplastic kidney disease. *J Urol.* 1997;158:2259-2260.
15. Narchi H. Risk of Wilms' tumour with multicystic kidney disease: a systematic review. *Arch Dis Child.* 2005;90:147-149.
16. Kiproff DD, Colvin RB, McCluskey RT. Focal and segmental glomerulosclerosis and proteinuria associated with unilateral renal agenesis. *Lab Invest.* 1982;46:275-281.