

## Revisão de conjunto

# Diagnóstico pré-natal de uropatia: importância do desenvolvimento embriológico renal

### Resumo

As uropatias malformativas constituem a principal causa de anomalia neonatal não letal. Estas anomalias do desenvolvimento devem ser interpretadas com base no conhecimento da morbidade e, em alguns casos, a mortalidade associada a este tipo de patologia<sup>1,2</sup>.

As malformações congénitas devem ser pensadas com base no conhecimento da dinâmica do normal desenvolvimento embrionário e dos múltiplos factores reguladores intervenientes, só assim será possível estabelecer estratégias eficazes de investigação e terapêutica.

### Desenvolvimento embriológico renal

#### No princípio era...

Talvez mais do que qualquer outro órgão, o rim permitiu a sobrevivência e a adaptação a novos ambientes desde a água do mar até à terra firme. A necessidade universal de atingir uma homeostase tecidual de fluidos e uma regulação osmótica em ambientes diferentes obrigou ao desenvolvimento de diversos tipos de rim<sup>3</sup>.

#### Um, dois, três...

O sistema nefrourológico inicia a sua formação a partir da mesoderme do disco embrionário. A mesoderme intermédia forma uma crista na parede dorsal da cavidade celômica; à medida que o embrião se alonga, os segmentos da mesoderme intermédia oalecem e formam o cordão nefrogénico; na parede dorsal do cordão nefrogénico uma condensação longitudinal de células canaliza e forma o canal mesonéfrico ou canal de Wolff, que se vai abrir na cloaca. O cordão nefrogénico e o canal mesonéfrico correm paralelamente um ao outro e situam-se na parede posterior da cavidade abdominal. O desenvolvimento do rim e das vias urinárias definitivas dá-se a partir do cordão nefrogénico e do canal mesonéfrico e faz-se por três fases numa sequência craneocaudal, originando sucessivamente o pronefros, o mesonefros e o metanefros ou rim definitivo<sup>3-5</sup>.

Serrão AP, Abranches M,  
Ferra de Sousa J  
Unidade de Nefrologia Pediátrica. Hospital de Dona Estefânia. Lisboa

Assim, o desenvolvimento embriológico do rim definitivo, o metanefros, é precedido pelo aparecimento sequencial e transitório de dois rins primitivos: o **pronefros**, rudimentar, que surge na 3ª semana e regride na 5ª semana de vida fetal, e o **mesonefros**, que aparece na 4ª semana, atinge o seu desenvolvimento máximo na 8ª semana e involua na 12ª semana. O **metanefros** forma-se na 5ª semana quando o blastema metanéfrico, também denominado mesoderme metanéfrica (MM), e que consiste numa condensação de células que tem origem na região caudal da mesoderme intermédia, induz o botão ureteral a desenvolver-se a partir do canal mesonéfrico. Interações indutivas recíprocas entre o botão ureteral e a MM conduzem à ramificação do botão ureteral e dão início à morfogénese do sistema colector (Fig. 1). Nas extremidades das

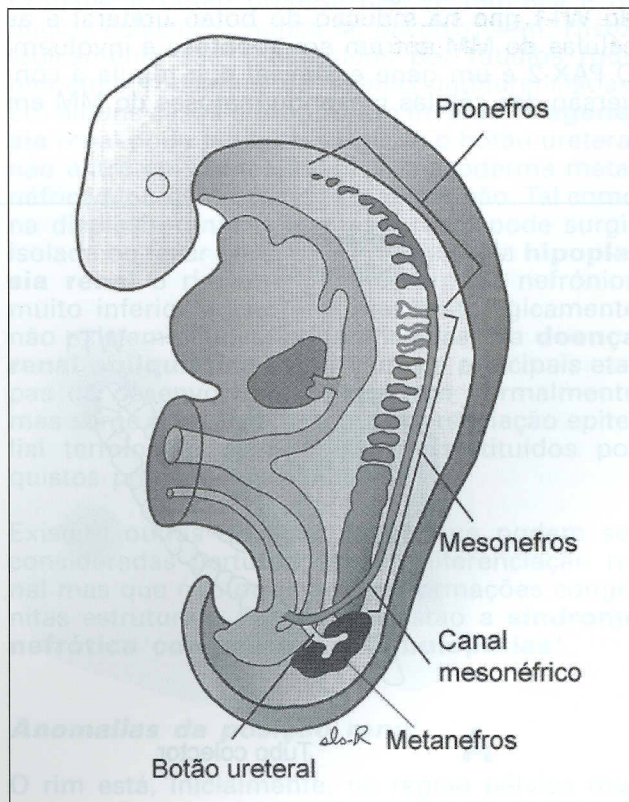


Figura 1. Pronefros, mesonefros, metanefros.

ramificações do botão ureteral, as células mesenquimatosas da MM sofrem também um processo indutivo, condensam e agregam-se, originando a vesícula renal, que se desenvolve em forma de S. Esta formação em S funde-se com o tubo colector derivado do botão ureteral e diferencia-se em glomérulo, tubo contornado proximal, ansa de Henle e tubo contornado distal; a partir do botão ureteral originam-se o uretero, a pélvis renal, os cálices e os tubos colectores. Assim, o desenvolvimento do rim tem duas origens diferentes: o nefrónio, unidade renal funcional, que se forma a partir do mesênquima metanéfrico, e o sistema colector, que deriva do botão ureteral<sup>3-5</sup>.

### Toma lá, dá cá

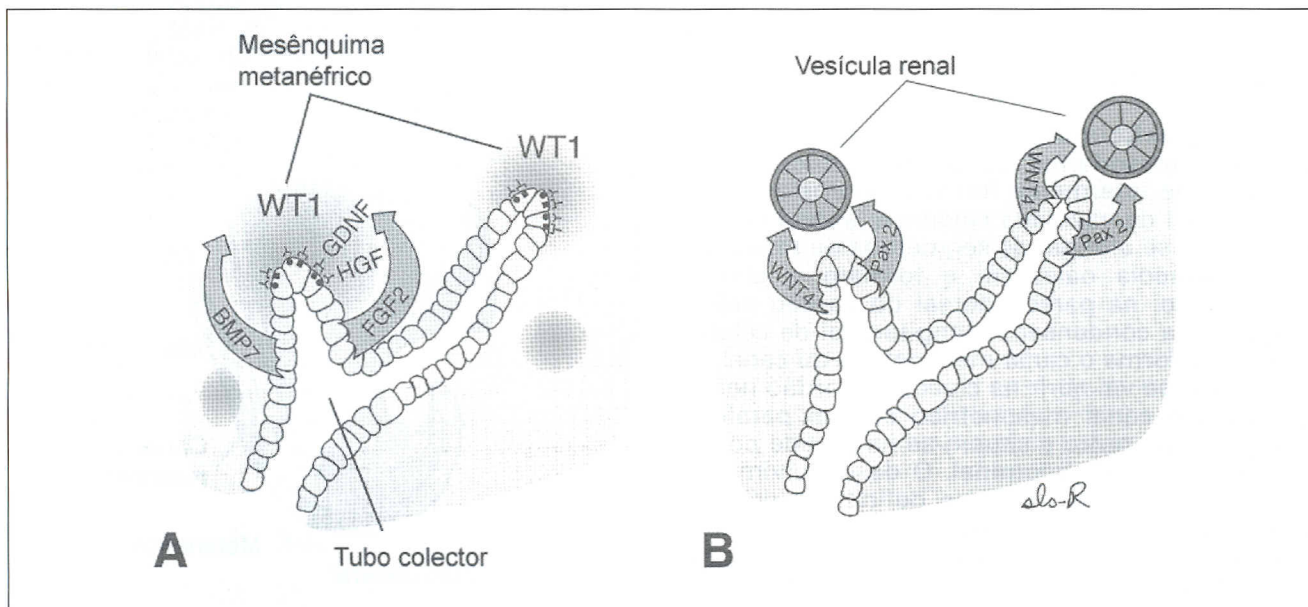
A interrelação entre o botão ureteral e o MM é o exemplo clássico de uma interacção indutiva recíproca. No rim humano, o MM surge logo no início do período da organogénese e, embora as suas células pareçam indistinguíveis de outras células mesenquimatosas do embrião, o MM constitui a única população celular embriológica que pode ser induzida a iniciar o processo da nefrogénese. O MM está geneticamente programado para responder a processos indutivos provenientes do botão ureteral e dar origem aos vários tipos celulares que caracterizam os rins. Embora pouco se conheça sobre o que determina esta "programação", sabe-se com segurança que os genes principais da nefrogénese são o WT1 e o PAX-2 (Fig. 2). Se não houver expressão do WT1 não há indução do botão ureteral e as células do MM entram em apoptose e involuem. O PAX-2 é um gene essencial que regula a conversão das células mesenquimatosas do MM em

células epiteliais tubulares. De um modo simplista, o botão ureteral envia "sinais" que provocam a conversão do MM em epitélio tubular e os "sinais" enviados pelo MM induzem crescimento e ramificação no botão ureteral<sup>3</sup>.

Os processos de indução, morfogénese e diferenciação do metanefros ocorrem de modo centrífugo, evoluindo do centro para a periferia. Na zona mais exterior do rim em desenvolvimento estão os tubos mais jovens, na zona mais interna os tubos mais maduros. No final, o desenvolvimento de cerca de 1 milhão de nefrónios em cada rim atinge-se cerca das 35 semanas de gestação. Um recém-nascido de termo, às 40 semanas de idade conceptual, possui já todos os nefrónios que deve ter. Por outro lado, no recém-nascido pré-termo, com idade inferior a 35 semanas, a nefrogénese, ou seja, a formação de novos nefrónios, ainda continua. O rim metanéfrico começa a produzir urina após a diferenciação dos capilares glomerulares, cerca da 10<sup>a</sup> semana de gestação. A urina fetal contribui para a formação do líquido amniótico e é necessária para um crescimento fetal simétrico e para o desenvolvimento pulmonar. Embora o funcionamento renal não seja necessário para a regulação da homeostase fetal da água e electrólitos, processo assumido pela placenta, a adaptação à vida extrauterina exige que os rins assumam essa função imediatamente após o nascimento<sup>3</sup>.

### Mitose e apoptose

O desenvolvimento do rim requer muito mais do que interacções indutivas recíprocas entre extremidades de ductos e mesênquima metanéfrico e está relacionado com o seu crescimento. O cres-



**Figura 2.** Genes responsáveis pela diferenciação do rim.

cimento do rim está integrado no seu desenvolvimento de um modo simples e elegante. O rim continua a crescer até à idade adulta mas as interações entre crescimento e desenvolvimento, que estão marcadas pelo aparecimento de novos nefrónios, cessam quando as células do MM desaparecem. No homem, isto acontece cerca de seis semanas antes do nascimento, embora alguns pequenos ninhos de células do MM, conhecidas como “restos embrionários”, possam encontrar-se após o nascimento. É o que acontece nos nefroblastomas, que se caracterizam por uma proliferação celular descontrolada e pela presença de nefrónios imaturos, estroma, etc. É, também, muito provavelmente devido à perda de células de MM que os rins não têm a capacidade de regenerarem novos nefrónios como resposta a uma agressão e, quando, por exemplo, um rim é removido, a compensação funcional consegue-se através da hipertrofia e hiperplasia dos nefrónios restantes<sup>3</sup>.

A apoptose, morte celular programada, modula o rápido crescimento renal de quatro modos. Primeiro, o blastema metanéfrico morre se não for induzido pelo botão ureteral e é necessária a expressão do factor de transcrição WT1 para o crescimento do blastema e para “escapar” à apoptose. Segundo, a periferia do blastema está delimitada por um invólucro de células em apoptose que garante a integridade do futuro rim. Terceiro, existe apoptose no MM induzido, principalmente à volta dos nefrónios em desenvolvimento, e aqui a apoptose pode contribuir para a arquitectura dos tubos epiteliais. Quarto, existe apoptose nas células do estroma até ao fim do desenvolvimento renal, um processo que parece facilitar a extensão das ansas de Henle através da área medular. Os mecanismos moleculares que activam ou impedem a apoptose ainda estão mal esclarecidos, embora já estejam identificados alguns factores que parecem proteger as células renais da apoptose (Bcl-2, EGF, BMP-7)<sup>3,6</sup>.

### **Regulação molecular do desenvolvimento renal**

O desenvolvimento das diversas estruturas do aparelho urinário envolve processos de diferenciação celular com um equilíbrio delicado entre mitose e apoptose. Estes processos são conduzidos por moléculas específicas. Pelo menos três grandes categorias de moléculas são fundamentais na nefrogénese: **factores de crescimento** e **moléculas de adesão** cuja expressão é controlada por **factores de transcrição**<sup>3,6,7</sup>.

A nefrogénese é controlada por genes que facilitam ou inibem o crescimento e a diferenciação e fazem-no alterando a sobrevivência, proliferação e diferenciação celular, ou seja, a morfogénese; se algo corre mal ao longo deste complexo processo

evolutivo pode surgir uma malformação renal como resultado de **dismorfogénese**<sup>3,6</sup>.

Estas perturbações dos genes, “lesões moleculares”, podem resultar de uma alteração cromossómica ou de uma expressão aberrante do gene ou ainda podem ser o efeito de mutações ou polimorfismos que alteram não só o normal desenvolvimento como condicionam a resposta à agressão<sup>8</sup>.

### **Correlações clínicas**

O rim é uma entidade anatómica e funcional complexa e as perturbações do seu desenvolvimento originam uma grande diversidade de malformações e doenças. As malformações congénitas do aparelho urinário, incluindo agenesia, hipoplasia e displasia renais, são responsáveis pela maioria de casos de insuficiência renal crónica na infância que justificam a necessidade de diálise e transplante renal nos primeiros anos de vida<sup>9</sup>.

### **Tumores e malformações renais**

O **tumor de Wilms** resulta de mutações do gene WT1 no 11p13 e pode associar-se a outras anomalias e a outras síndromes (síndrome WAGR, síndrome de Denys-Drash). Na displasia renal o rim iniciou a sua formação mas não conseguiu completar a diferenciação celular normal. Na **displasia renal multiquística** os nefrónios não se formam, o botão ureteral não se ramifica e os ductos colectores nunca se desenvolvem. Histologicamente são constituídos por túbulos rudimentares rodeados de células indiferenciadas. Em alguns casos o próprio rim involue. A **agenesia** renal pode também surgir se o botão ureteral não entra em contacto com a mesoderme metanéfrica e/ou não provoca a sua indução. Tal como na displasia renal, a agenesia renal pode surgir isolada ou fazer parte de síndromes. Na **hipoplasia renal** o rim tem um número de nefrónios muito inferior ao normal mas histologicamente não existem células indiferenciadas. Na **doença renal poliquística** as primeiras e principais etapas do desenvolvimento ocorrem normalmente mas surge uma aberração na diferenciação epitelial terminal e os rins ficam constituídos por quistos preenchidos por fluido<sup>3,4</sup>.

Existem outras doenças renais que podem ser consideradas perturbações da diferenciação renal mas que não originam malformações congénitas estruturais. Entre estas estão a **síndrome nefrótica congénita** e as **tubulopatias**<sup>3</sup>.

### **Anomalias da posição renal**

O rim está, inicialmente, na região pélvica mas mais tarde ascende para uma posição abdominal mais alta, no sentido craniano. A migração dos

rins é provocada pela diminuição da curvatura do abdómen e pelo crescimento das regiões lombar e sagrada do embrião. Enquanto se localiza na pélvis, o metanefros é vascularizado a partir de um ramo pélvico da aorta. Durante a ascensão abdominal a vascularização faz-se a partir de artérias com origem na aorta a níveis progressivamente mais elevados acompanhando a migração do metanefros. Geralmente, os vasos mais inferiores degeneram mas, por vezes, alguns permanecem. Durante a migração renal um dos rins pode não ascender e permanecer numa localização pélvica, denominando-se **rim pélvico**. Noutra situação os rins migram tão juntos que surge uma fusão entre os dois pólos inferiores, **rim em ferradura**. O rim em ferradura habitualmente localiza-se ao nível da última vértebra lombar porque a artéria mesentérica inferior impede a ascensão. É frequente existirem **artérias renais acessórias**. São resultado da persistência de vasos embrionários que se formam durante a migração dos rins e que não degeneraram<sup>4</sup>.

### **Duplicação do sistema ureteral**

As duplicações ou duplicidades do uretero são frequentes e resultam de uma divisão precoce do botão ureteral. A divisão pode ser completa ou parcial e o tecido metanefrico pode também ficar dividido em duas partes, cada uma com a sua própria pélvis renal e uretero. Na situação mais frequente as duas partes partilham vários lobos devido às ramificações dos tubos colectores. Na duplicidade ureteral completa pode acontecer que um dos ureteres esteja ligado à bexiga e que o outro fique numa posição ectópica, abrindo na vagina ou na uretra. Esta anomalia deve-se ao desenvolvimento de dois botões ureterais. Um dos botões desenvolve-se na posição normal e o outro roda para baixo com o canal mesonéfrico, adquire uma posição abaixo da localização habitual e pode abrir na bexiga, na uretra, na vagina ou na região do epidídimo<sup>4</sup>.

### **Conclusão**

A regulação molecular dos complexos processos indutivos associados à formação do aparelho excretor dos vertebrados tem sido progressiva-

mente esclarecida em resultado de estudos genéticos em cultura de tecidos. Um enorme desafio consiste em determinar o papel específico que todas estas moléculas desempenham na nefrogénese, assim como na regulação da resposta inflamatória do rim à agressão: obstrução, refluxo vesicoureteral, infecção, agressão imunológica ou multifactorial. O estado actual do conhecimento científico e o esforço da investigação dedicada a este tópico levam-nos a pensar que, num futuro próximo, alguns problemas ainda desconhecidos ou mal compreendidos poderão ser resolvidos. Os avanços da engenharia molecular, ao permitirem compreender a base molecular do desenvolvimento das malformações e da lesão renal, oferecem uma oportunidade para a sua prevenção e tratamento.

Nos últimos 20 anos, o desenvolvimento da ultrassonografia fetal e a detecção de anomalias urinárias pré-natais criaram um campo de investigação técnica e científica e influenciaram o diagnóstico, a orientação pós-natal e a atitude terapêutica da maioria das malformações do tracto urinário. Permanecem aspectos importantes do diagnóstico pré- e pós-natal das uropatias malformativas: caracterização ecográfica fetal pormenorizada e evolutiva, investigação imagiológica pós-natal individualizada, avaliação da repercussão funcional renal e prevenção, diagnóstico e tratamento atempado da infecção urinária.

### **Bibliografia**

1. Saphier CJ, Gaddipati S, Applewhite LE, et al. Prenatal diagnosis and management of abnormalities in the urologic system. *Clin Perinatology* 2000;27:921-45.
2. Batista J, Abranches M, Silva A, Ferra de Sousa J. Diagnóstico pré-natal das anomalias do tracto urinário: dez anos de experiência. *Acta Pediatr Port* 2002;33:311-5.
3. Vize PD, Woolf AS, Bard JBL. *The kidney, from normal development to congenital disease*. Londres: Academic Press 2003.
4. Sadler TW. *Langman's Medical Embriology*. Baltimore: Lippincott, Williams & Wilkins 2000.
5. Wonsiewicz M. *The developing human, clinically oriented embryology*. Filadélfia: WB Saunders Company 1988.
6. Hammerman MR. Regulation of cell survival during renal development. *Pediatr Nephrol* 1998;12:596-602.
7. Burrow CR. Regulatory molecules in kidney development. *Pediatr Nephrol* 2000;14:240-53.
8. Woolf AS. Emerging roles of obstruction and mutations in renal malformations. *Pediatr Nephrol* 1998;12:690-4.
9. Batista J, Abranches M, Silva A, Ferra de Sousa J. O diagnóstico pré-natal da uropatia malformativa na prevenção da insuficiência renal crónica. *Rev Port Nefrol Hipert* 1995;9:227-37.