

DISPLASIA RENAL: Revisão Clínico-Patológica

ARMANDO SANTINHO CUNHA, J. FERRO DE SOUSA, CLARISSE GARCIA

Laboratório de Anatomia Patológica, Escola Superior de Medicina Dentária de Lisboa. Unidade de Nefrologia, Serviço 2, Hospital de D. Estefânia, Lisboa.

RESUMO

Na revisão de 63 casos de nefrectomias, identificaram-se 22 casos de displasia total e 5 casos de displasia segmentar. Procedeu-se à sua revisão anátomo-clínica. No primeiro grupo verifica-se predomínio do sexo masculino e o diagnóstico foi efectuado até aos dois anos de idade em 75% dos casos. A forma de apresentação mais frequente foi a infecção urinária; no período perinatal e até ao 1.º ano de vida, a ecografia pré-natal foi diagnóstica em 4 casos e identificou-se massa abdominal em 5 lactentes. A hipertensão arterial surgiu como quadro inicial num recém-nascido. O número de anomalias ipsilaterais do trato urinário inferior registou-se em 12 crianças e o de anomalias do trato urinário contralateral em 2. Verificaram-se 3 casos de anomalias extra renais de tipo minor associadas. O exame morfológico revelou 13 displasias multiquisticas e 9 displasias sólidas. A associação com alterações inflamatórias foi de 80% dos casos, sendo mais elevada nas displasias sólidas. Identificou-se cartilagem metaplástica num caso. No segundo grupo a idade das crianças variou entre 27 semanas de gestação e oito anos. Em todas foi encontrada duplicidade pieloureteral completa e ureterocelo em 4 casos. Os aspectos histomorfológicos nas áreas afectadas foram semelhantes aos do grupo anterior com um grau de inflamação muito marcado. Reveem-se mecanismos etiopatogénicos destas situações e lembra-se a importância do seu diagnóstico a fim de evitar as suas complicações.

SUMMARY

Renal dysplasia: Clinicopathological review

Histology records from 63 nephrectomies were reviewed; 22 patients had unilateral totally dysplastic kidneys and 5 had polar or segmental dysplasia. A clinicopathological study of these cases was undertaken. In the first group, there was a slight male preponderance and 75% of the patients presented were under two years of age. Urinary tract infection was the most common complaint, 4 patients were diagnosed in utero by ultrasound and 5 infants presented an abdominal mass. Hypertension was documented in a newborn baby. Ipsilateral lower urinary tract anomalies were found in 12 patients and those of the contralateral kidney in 2 children. There were 3 cases of extrarenal anomalies. Histological examination revealed 13 cases of multicystic dysplasia and 9 of solid dysplasia. Metaplastic cartilage was found in 1 case. In the group of segmental dysplasia, age ranging from 27 weeks' gestation to 8 years, at the time of the diagnosis. They all had duplex kidneys and 4 had ureteroceles. Histological study in these cases was similar to the one found in the previous series, although superimposed inflammatory changes were more pronounced. Some of the theories regarding the pathogenesis of this disorder are reviewed and the importance of its diagnosis is emphasised.

INTRODUÇÃO

A designação de *rim multiquistico* foi utilizada de forma indiferenciada com rim poliquistico até 1955, quando Spence propôs o seu uso distinto e aplicado a entidades diferentes¹.

Constitui o prototipo para todas as formas de displasia renal e define-se como a presença de quistos renais em associação com elementos displásicos, podendo as dimensões dos quistos ser variáveis e constituir rins volumosos com redução do parênquima ou quistos microscópicos ou ausentes e maior desenvolvimento do parênquima. Estes dois aspectos correspondem à variedade de doença quística tipo IIa e IIb respectivamente, assinalados por Potter² e apesar da dissimilhança morfológica, representam a mesma entidade constituindo variações de displasia renal.

É a forma de doença quística renal mais comum na criança³ e antes do uso generalizado da ecografia pré-natal, era a causa mais frequente de massa abdominal palpável no recém-nascido. Atribui-se-lhe uma incidência de 1 caso em 4500 nascimentos⁴.

O diagnóstico de displasia renal baseia-se em critérios histológicos, embora possa ser sugerido pela observação macroscópica. A displasia renal pode ser difusa, segmentar e focal. Na maioria dos casos apresenta um atingimento unilateral, podendo esporadicamente ser bilateral; pode ter diferentes graus de gravidade e tem expressão máxima na

síndrome de Pottér (sequência de oligohidramnios) que é dificilmente compatível com a vida. A displasia renal bilateral foi encontrada em 2% numa série de mortes perinatais⁵.

A contribuição da displasia renal para a insuficiência renal na criança pode atingir 50%, quando considerada em conjunto com nefropatia de refluxo³. O seu diagnóstico efectuou-se em cerca de 80% dos casos até aos dois anos de idade e em casos isolados foi detectado pela primeira vez na idade adulta^{6,7}.

Apesar da relativa frequência desta situação, a sua patogénese é ainda controversa, mantendo-se em estudo os factores responsáveis pela perturbação da diferenciação metanéfrica que tem como resultado final a presença de elementos estruturais não incluídos na nefrogénese normal.

A presente série de displasias tem como objectivo, a sua documentação sob o ponto de vista clínico e morfológico e permite uma revisão comparativa dos mecanismos subjacentes à sua patogénese e que foram já apontados para outras séries^{3,5}.

MATERIAL E MÉTODOS

A revisão de 63 casos de nefrectomias enviadas para exame anátomopatológico e efectuadas no Hospital de D. Estefânia no período compreendido entre 1983 e 1990, per-

mitiu identificar 22 casos de displasia total unilateral e 5 casos de displasia segmentar.

Os processos clínicos destas crianças incluindo os exames radiológicos e ecográficos foram revistos e relacionados com os respectivos dados anatomopatológicos.

As peças de nefrectomia foram sujeitas a observação macroscópica após a qual os fragmentos biopsados foram fixados em formol a 10% tamponado (fosfato monodissódico) incluídos em parafina, seccionados em microtomo tipo Minot com 6 micra de espessura e fizeram-se colorações de rotina e especiais nos casos em que estiveram indicadas. Não foi feito estudo seriado de toda a peça operatória em virtude de se querer conservar o material com as relações anatómicas in situ.

A fotografia foi realizada com máquina fotográfica semi-automática e acoplada a microscópio binocular Leitz. A película utilizada foi kodak de sensibilidade 100 ASA.

O critério usado para classificar as displasias renais foi a identificação de ductus primitivos com anéis de mesenquima circundante. A presença de focos de cartilagem não foi considerada critério de displasia renal porque pode ser observada mesmo em rins não displásicos; também a sua ausência não excluiu o diagnóstico de displasia nos fragmentos observados⁵. Túbulos e glomerulos primitivos foram igualmente valorizados em função das restantes alterações encontradas, dado que podem constituir fenómenos reparativos em situações de cicatrizes e infartos e não corresponderem a displasias.

RESULTADOS

Os resultados clínico-radiológicos da revisão das displasias totais e das displasias segmentares foram considerados em separado a fim de facilitar a sua discussão posterior. Os dados anatomopatológicos são analisados em conjunto e de forma comparada para os dois grupos.

Foram identificados 22 casos no primeiro grupo e 5 casos no segundo.

Displasias Totais — A idade das crianças com displasia renal situou-se entre 27 semanas de gestação e oito anos, à data do diagnóstico. A sua distribuição segundo os grupos etários está representada no Quadro 1. Verifica-se que 75% dos casos foram diagnosticados até aos dois anos de idade.

Registaram-se 14 casos no sexo masculino e 8 no sexo feminino. O rim mais afectado foi o esquerdo. A forma de apresentação clínica das displasias renais totais é resumida no Quadro 2.

QUADRO 1— Idade de diagnóstico nas displasias renais

| | |
|------------------------|-----------|
| Pré-natal | 4 |
| Neonatal (até 28 dias) | 4 |
| 28 dias-1 ano | 6 |
| 1 ano-2 anos | 2 |
| 2 anos | 6 |
| Total | 22 |

QUADRO 2— Apresentação clínica nas displasias renais

| | |
|----------------------------------|-----------|
| Diagnóstico ecográfico pré-natal | 4 |
| Infecção urinária | 8 |
| Massas abdominal | 5 |
| Hematúria | 2 |
| Hipertensão arterial | 1 |
| Total | 22 |

O caso de hipertensão arterial como forma de apresentação verificou-se no período neonatal. No entanto, o número de crianças com elevação de renina sem hipertensão foi superior — 4 casos. O diagnóstico de hipertensão arterial no decurso do follow-up antes da nefrectomia, registou-se em 3 casos.

A hematúria macroscópica surgiu em associação com nefrolitíase e traumatismo renal, ambos em crianças com oito anos.

A massa abdominal foi encontrada no período neonatal em 2 casos e os restantes até ao ano de idade.

A infecção urinária constitui a forma de apresentação mais frequente, registando-se a maioria entre os 3 meses e os 6 anos. Surgiu ainda como complicação em número elevado de casos, atingindo no total, 70% das displasias totais.

A associação de displasias renais com anomalias do trato urinário ipsilaterais foi encontrada em 12 casos e estão referidas no Quadro 3.

QUADRO 3— Anomalias ipsilaterais do trato urinário inferior

| | |
|------------------------------------|-----------|
| Estenose uretral | 5 |
| Ostium inexistente | 1 |
| Ureterocelo com RVU | 2 |
| Duplicidade pielocalicial completa | 1 |
| Duplicidade ureteral incompleta | 1 |
| Síndrome de junção | 1 |
| Divertículo da bexiga | 1 |
| Total | 12 |

As anomalias do aparelho excretor contralateral limitaram-se a 2 casos de refluxo vesicoureteral, acompanhados de hidronefrose pielocalicial.

Em todas as crianças, a função renal era normal com excepção de 1 caso de insuficiência renal de grau ligeiro instalada a partir dos 15 anos. A criança tinha diagnóstico de displasia renal desde os 8 anos manifestada por hematúria macroscópica e nefrolitíase; o pai era também insuficiente renal crónico em hemodiálise e a etiologia da insuficiência renal era nefrolitíase.

As anomalias extra-renais identificadas são em número de 3, todas de tipo minor; estão descritas no Quadro 4.

QUADRO 4— Anomalias extra-renais em associação com displasias

| | |
|----------------------------------|----------|
| Sindactilia e pés em pinça | 1 |
| Criptorquídia e naevus múltiplos | 1 |
| Estenose hipertrófica do piloro | 1 |
| Total | 3 |

Dos exames complementares efectuados, consideraram-se a urografia de eliminação, a ecografia renal e a cistografia miccional.

No 1.º exame o défice ou a ausência de função do rim afectado foi o resultado mais comum. A ecografia renal permitiu identificar displasia multiquística em 2/3 dos casos, propondo nos restantes o diagnóstico diferencial entre rim hidronefrótico e displasia renal. A associação dos dois exames tem pois valor diagnóstico importante.

A cistouretrografia miccional permitiu identificar o refluxo vesicoureteral ipsi e contralateral nos casos já referidos.

Displasias Segmentares — Os restantes resultados clínico radiológicos estão resumidos no quadro 5.

Verificou-se em todos os casos a associação com duplicidade pieloureteral completa, com envolvimento da zona drenada pelo ureter ectópico. Registou-se ainda, a existência de ureterocelo em 4 casos com conseqüente refluxo vesicoureteral.

Em todos os casos houve infecção urinária associada como quadro inicial ou como complicação. Em duas crianças diagnosticou-se hipertensão arterial.

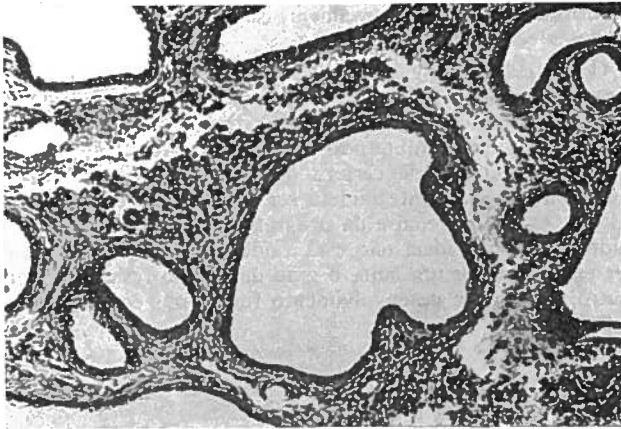


Fig. 4—Rim multiquístico, com quistos de epitélio achatado, de dimensões várias e localização cortical. (H&E×100).

Foi identificada cartilagem metaplástica, distribuída por 3 focos subcapsulares num caso (Fig. 5).

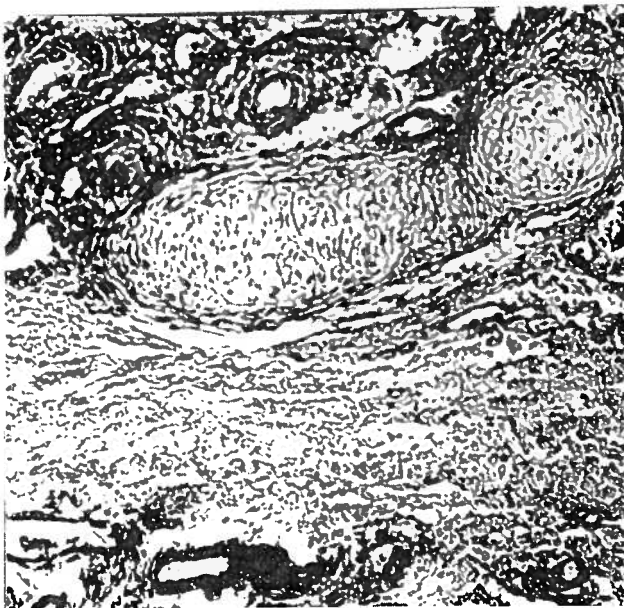


Fig. 5—Cartilagem metaplástica subcapsular e tubos primitivos. (H&E×250).

A associação com outros elementos ditos primitivos como glomerulos e túbulos fetais foi muito frequente e em geral eram observados nas zonas displásicas. Registaram-se 2 casos com dilatação quística com origem nos glomerulos (Fig. 6).

A hipertrofia do aparelho justa glomerular foi notada em 2 casos que clinicamente apresentavam hipertensão arterial. As crianças que tinham igualmente hipertensão arterial ou valores aumentados de renina, tinham aspectos histológicos com desorganização estrutural tão marcada que não foi possível identificar glomerulos e aparelho justaglomerular correspondente.

A associação com processos inflamatórios foi encontrada em 80% dos casos, registando-se um predomínio de elementos mononucleares. Esta relação foi mais elevada para as dis-

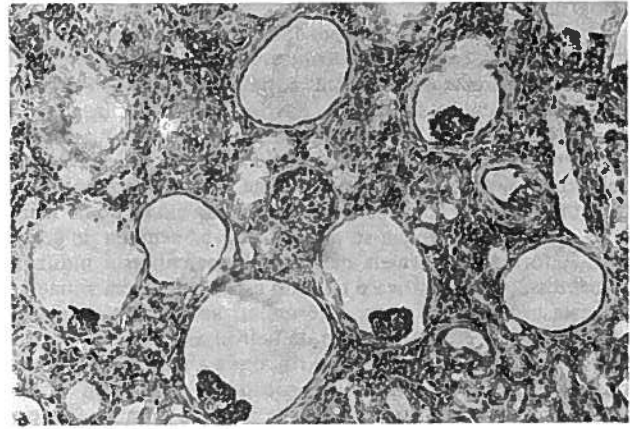


Fig. 6—Pseudo quistos com origem nos glomerulos. Observa-se o colapso do tufo glomerular junto ao polo vascular e alguns glomerulos total e parcialmente hialinizados. (H&E×100).

plasias sólidas em que se verificou uma associação com inflamação na totalidade dos casos. No grupo das displasias multiquísticas, a inflamação foi observada em 45% dos casos (Fig. 10).

Os aspectos histomorfológicos das displasias segmentares são sobreponíveis aos anteriores, notando-se um maior grau de inflamação e áreas mais extensas de parênquima renal estruturalmente normal.

DISCUSSÃO

A displasia renal não constitui uma malformação específica, mas um grupo de malformações com vários graus de alteração funcional e estrutural.

A série de displasias renais apresentada, reflecte essa variedade clínico-patológica. Ainda que se reporte apenas a displasias unilaterais, dado que todo o material disponível provinha de nefrectomias e não de autópsias, condicionando desta forma alguns resultados como a associação com outras anomalias congénitas, o número total de displasias é apreciável face a outras séries consultadas e coligidas em tempos superiores⁵.

A embriogénese comum para todas as formas de displasia renal faz supor um mecanismo semelhante na indução de aspectos tão diversos como displasia sólida e displasia multi-quística, pelo que serão analisados conjuntamente.

Nesta série, verificou-se uma incidência de displasia renal mais marcada no sexo masculino, ao contrário dos resultados apontados na literatura revista e que mostram igual preponderância nos dois sexos⁵. O rim mais afectado foi o esquerdo, como é habitualmente descrito.

Registou-se um número de 5 casos de hipertensão arterial, secundária ao aumento de renina e com hiperplasia do aparelho justa glomerular documentada em 2 casos. Este número é ligeiramente superior ao que foi encontrado para outras séries⁴. A diminuição da perfusão arterial do rim displásico pode ser o factor responsável e poderá lesar o rim contralateral. Esta complicação pode ainda sobreviver a longo prazo e constitui uma das razões que determinam a opção pela nefrectomia do rim displásico na criança^{4,8}.

A associação com processos de pielonefrite é elevada (80%) e é um fenómeno reconhecido para outras séries⁵. A inflamação raramente afecta os focos displásicos, visto que estes têm uma função nula ou muito reduzida; implica ainda um ureter patente, refluxivo ou obstrutivo que proporcione estase urinária a montante. O ureter pode também ser atre-

sico ou com um ostium inexistente, como um dos casos referidos nesta série.

O número de malformações ipsilaterais do trato urinário (50%) é ainda concordante com a revisão bibliográfica e é um aspecto relacionado com a patogénese das displasias renais. De facto, a frequência das formas de displasia renal obstrutiva constitui o fundamento para considerar a displasia como um processo secundário⁶. Esta teoria, desenvolvida sobretudo por Berstein, apoia-se na revisão embriológica.

A morfogénese renal está dependente da excreção da urina pelo metanefros e inicia-se próximo da 5.^a semana de gestação. A formação paralela da pélvis e dos cálices é induzida pela pressão hidrostática e quando esta se eleva em situações de estase urinária, pode determinar um desenvolvimento ductal normal e uma indução de nefron alterada. Estes processos ocorrem na periferia do rim onde a nefrogénese continua, enquanto zonas mais profundas produzem urina. Assim, o córtex periférico torna-se quístico com frequência, o que explica o predomínio subcapsular dos quistos.

Por outro lado, a displasia renal pode surgir sem obstrução associada e ainda não foi possível obter um modelo experimental satisfatório, que reproduza displasia em situações obstrutivas³. Note-se também, que uma mesma situação pode estar associada a aspectos do parênquima renal muito diferentes. São exemplos, as duplicidades ureterais completas que podem encontrar-se em displasias totais, em displasias segmentares afectando apenas a área do ureter ectópico e ainda simples hidronefrose sem elementos displásicos. Da mesma forma, os casos de válvulas da uretra posterior estão associados a diferentes graus de displasia, de acordo com a gravidade da obstrução infravesical.

O papel exacto da obstrução nas displasias renais mantém-se ainda em estudo, admitindo-se que a associação com obstrução possa ser circunstancial ou considerada parte do processo displásico.

Também o número reduzido de anomalias contralaterais encontrado, está de acordo com outros estudos³ e têm sobretudo valor prognóstico em relação à função renal do paciente ou em caso de diagnóstico pré-operatório.

A análise das malformações extra renais associadas, permitiu concluir serem malformações de tipo menor, sem síndrome malformativa complexo identificado. Parece estar em causa, órgãos derivados de folhetos, ecto e mesodérmico.

Sendo uma situação congénita, a displasia renal não é considerada uma situação hereditária. Estudos recentes parecem, no entanto, contrariar esta noção, pelo que tem sido salientado o interesse da investigação urológica dos familiares destas crianças. Apontam-se para alguns casos de atingimento familiar de expressão variável, um modo de transmissão autossómico dominante com penetrância incompleta^{3,10,11}. Nesta série destaca-se o exemplo da criança com displasia renal unilateral, que posteriormente desenvolveu insuficiência renal e cujo pai era também insuficiente renal crónico. Ainda que dificilmente comprovável, será lícito suspeitar de um processo hereditário subjacente a estas situações.

salientando-se o baixo número de casos com cartilagem identificada e que provavelmente se atribui ao número de cortes efectuados.

O interesse do diagnóstico das crianças com displasia quística renal, assenta na importância da redução ou eliminação das suas complicações mais graves, como a hipertensão e a insuficiência renal, sobretudo nas formas obstrutivas. Ainda que o diagnóstico de certeza destas situações assente no exame histológico, este poderá ser suspeitado pela associação da ecografia renal e da urografia de eliminação. A atitude terapêutica ideal não está ainda estabelecida e deverá ter em conta por um lado, o grau de função residual e por outro, o risco de desenvolvimento futuro das complicações referidas.

AGRADECIMENTOS

Os autores agradecem à Dra. Dulce Ferra de Sousa e ao Serviço 3, Sala 1, ao Dr. Pascoal Duarte e Serviço 2, Sala 2, do Hospital de D. Estefânia, a colaboração prestada na realização deste trabalho.

BIBLIOGRAFIA

1. GLASSBERG K.I., STEPHENS F.D., LEBOWITZ R.L., et al.: Report of committee on classification, nomenclature and terminology. *J Urol* 1987; Pt. 2:138: 1085-92.
2. POTTER E.L.: Type II cystic disease. Early ampullary inhibition in Normal and Abnormal Development of the Kidney. Chicago Year Book Medical Publishers 1972; 83-123.
3. Taxy J.B.: Renal dysplasia: a review. *Pathol Annu* 1985; Pt. 2: 139-159.
4. SUSSKIND M.R., KWANG S.K., LOWELL R.K.: Hypertension and multicystic Kidney. *Urology* 1839 XXXIV n.º 6: 362-66.
5. QUINN M.R., KELLY D.G., CALAHANE S.F.: Renal dysplasia — a clinicopathological review. *Br J Urol* 1988; 399-401.
6. MARSIDI P.J., LIN W.I., PILLOFF B.: Congenital multicystic dysplastic Kidney in the adult. *Urology* 1980; 16: 511-15.
7. AMBROSE S.A., GOULD R.A., TRULOCK T.S., PARROT T.S.: Unilateral multicystic renal disease in adults. *J Urol* 1982; 128: 366-69.
8. MIDDLETON A., MELZER R.B.: Neonatal multicystic Kidney disease with associated respiratory distress, obstruction of contralateral ureter and gastric compromise. *Urology* 1989; 24-1: 36-38.
9. BERNSTEIN J.: Renal hypoplasia and dysplasia in Pediatric Kidney Disease. Boston Little Brown and Company 1987; 541-57.
10. RISDON R.A.: Renal dysplasia I — A clinicopathological study of 76 cases II — A necropsy study of 41 cases. *J Clin Pathol* 1971; 24: 57-71.
11. ANAND S.K., ALON U., CHAN J.C.M.: Cystic disease of the Kidney in children. Chicago Year Book Medical Publishers 1984; 371-404.