



PROGRESOS de OBSTETRICIA Y GINECOLOGÍA

www.elsevier.es/pog



CASO CLÍNICO

Disgenesia tubular renal. Una causa infrecuente de oligoamnios

Eva M. Martínez Lopera^a, M. Dolores Fresneda Jáimez^{a,*}, M. Carmen Padilla Vinuesa^a,
Pilar Carretero Lucena^a, Miguel Cámara Pulido^b y Rafael Martínez Huertas^a

^a Servicio de Obstetricia y Ginecología, Hospital Universitario S. Cecilio, Granada, España

^b Servicio de Anatomía Patológica, Hospital Universitario S. Cecilio, Granada, España

Recibido el 15 de junio de 2010; aceptado el 8 de noviembre de 2011

Disponible en Internet el 10 de mayo de 2012

PALABRAS CLAVE

Oligoamnios;
Disgenesia renal tubular;
Riñón

KEYWORDS

Renal tubular
dysgenesis;
Oligohydramnios;
Kidney

Resumen La disgenesia tubular renal es una enfermedad adquirida durante el desarrollo fetal o heredada, con un patrón autosómico recesivo. Histológicamente es una severa anomalía del desarrollo de los túbulos renales. Clínicamente, se caracteriza por anuria fetal persistente y muerte perinatal, probablemente debido a hipoplasia pulmonar y secuencia Potter. Presentamos el caso de un recién nacido de sexo femenino que murió horas después del nacimiento por insuficiencia renal y respiratoria. La necropsia informó de disgenesia tubular renal.

© 2010 SEGO. Publicado por Elsevier España, S.L. Todos los derechos reservados.

Renal tubular dysgenesis. An uncommon cause of oligohydramnios

Abstract Renal tubular dysgenesis is acquired during fetal development or through autosomal recessive inheritance. Histologically, this entity is a severe disorder affecting renal tubular development. Clinically, renal tubular dysgenesis is characterized by persistent fetal anuria and perinatal demise, probably due to pulmonary hypoplasia and Potter sequence. We report the case of a female neonate who died a few hours after birth from renal and respiratory failure. Post-mortem examination identified renal tubular dysgenesis.

© 2010 SEGO. Published by Elsevier España, S.L. All rights reserved.

Introducción

La disgenesia tubular renal es una enfermedad severa y rara, caracterizada por la ausencia o escaso desarrollo de los túbulos proximales. Se manifiesta por la aparición tardía

de oligoamnios —generalmente, no antes de la semana 22 de gestación—, pese a advertirse ecográficamente riñones con apariencia normal (Allanson et al.¹, 1992). El neonato presenta, además de ocasionalmente alteraciones en la osificación craneal, anuria persistente, hipotensión, insuficiencia renal e hipoplasia pulmonar, lo que produce su muerte horas después del nacimiento.

La fisiopatología de la enfermedad aún no está clara, pero examinada la corta casuística disponible se ha observado que se desarrolla en fetos con alguna de estas 3 circunstancias:

* Autor para correspondencia.

Correo electrónico: mfresnedaj@sego.es
(M.D. Fresneda Jáimez).

1. Entidad autosómica recesiva (OMIM 267430).
2. Exposición a fármacos inhibidores de la enzima convertidora de la angiotensina (Scarcella et al.², 1992).
3. En el feto donante, en casos de síndrome de transfusión feto-fetal (Barr et al.³, Oberg et al.⁴).

Caso clínico

Presentamos el caso de una gestante de 30 años, primigrávida, que fue remitida desde un centro privado a nuestra unidad de diagnóstico prenatal en la semana 28, por oligoamnios severo. Hecha la pertinente historia clínica, no existía consanguinidad con su pareja, la historia familiar era anodina y no tomaba ninguna medicación. El cribado combinado de cromosomopatías del primer trimestre, realizado en la semana 12 en nuestro servicio, había mostrado riesgo bajo de cromosomopatía. En la semana 20, la ecografía morfológica no había revelado anomalías fetales. En especial, ambos riñones aparecían sonográficamente normales, así como el índice de líquido amniótico.

En nuestra ecografía, realizada en la semana 28, la biometría fetal era la adecuada para la edad gestacional y los valores del índice de pulsatilidad de las arterias umbilical, las uterinas y cerebral eran normales. Sin embargo, el líquido amniótico era nulo, pese a que los riñones aparecían sonográficamente visibles y normales. Preguntada la gestante, no había percibido pérdida de líquido amniótico y clínicamente se descartó rotura prematura de membranas.

Ingresamos a la paciente para continuar el estudio y valorar la conducta que se debía seguir. La prueba de detección vaginal de PAMG-1 (*Placental Alpha Microglobulin-1*) fue negativa. Presentaba leucocitosis ($20,10^3/\text{ml}$) y PCR normal. Las serologías frente a TORCH y parvovirus fueron asimismo negativas. Nos encontrábamos pues ante un caso de oligoamnios severo, en principio idiopático, pues no había signos de insuficiencia placentaria ni de rotura prematura de membranas, y ambos riñones fetales se visualizaban como normales. En las ecografías seriadas que se procedieron a realizar persistía el oligoamnios severo. En una exploración ecográfica pudimos determinar la existencia de vejiga fetal, si bien presentaba un tamaño pequeño.

Tras informar a la pareja y consultar con el equipo de pediatría del hospital, se decide finalizar la gestación tras maduración pulmonar fetal con betametasona. Se tomó esta decisión pensando que podía tratarse de una rotura oculta de membranas, pues el líquido amniótico era nulo y la gestante presentaba leucocitosis. Se realizó una cesárea en la semana 29 de gestación. El recién nacido, de sexo femenino, pesaba 1.048 g. La puntuación del test de Apgar fue de 7-10. Morfológicamente, presentaba una leve hipotonía, rigidez de miembros superiores e inferiores y suturas craneales dehiscentes.

En la auscultación cardiorrespiratoria realizada por el equipo de neonatología se apreció hipoventilación bilateral, estertores de despliegue y tonos cardíacos puros y rítmicos. La frecuencia respiratoria era de 58 rpm y la presión arterial de 30/16. Se procede a su traslado inmediato a la UCI pediátrica. El pH arterial fue de 7,42 y el venoso de 7,45. El hemograma era normal y el test de Coombs directo, negativo. El distrés respiratorio y la

hipotensión empeoraron, por lo que se inició ventilación mecánica, administración de surfactante pulmonar, canalización de los vasos umbilicales para infusión de medicación vasoactiva, expansores de volumen y bicarbonato. El recién nacido no respondió al tratamiento, continuando en anuria y falleciendo 11 h después del nacimiento. De conformidad con los padres, se realiza la necropsia, que informa de los siguientes hallazgos: disgenesia tubular renal bilateral, además de pulmones con membranas hialinas y atelectasia periférica, múltiples depósitos de material PAS positivo en el hígado y en el tejido muscular estriado, identificado como glucógeno.

Discusión

La disgenesia tubular renal fue descrita por primera vez en 1983 por Allanson et al.¹ en 2 fetos de una misma gestante, que murieron intraútero y que en sendas necropsias presentaban hipoplasia renal difusa. Desde entonces se han publicado unos 70 casos. Su característica ecográfica común es la aparición de oligoamnios, generalmente después de la semana 22 de gestación, riñones aparentemente normales y Doppler uteroplacentario asimismo normal. En el periodo neonatal se observa anuria persistente, hipotensión arterial y grados variables de hipoplasia pulmonar. Esta última está presente en casi todos los casos, pues depende del momento de aparición del oligoamnios (a partir de la semana 23 de gestación las probabilidades disminuyen significativamente). No obstante, hay publicación de disgenesia renal sin hipoplasia pulmonar². La disgenesia renal tubular puede asociarse a otras anomalías, como hemacromatosis⁵ y múltiples malformaciones⁶. De hecho, el neonato suele presentar anomalías en la osificación de la calota, con agrandamiento de las fontanelas craneales.

La anuria persistente, la hipotensión y la hipoplasia pulmonar conducen a la muerte horas o pocos días después del nacimiento. Sin embargo, se conocen contados casos de supervivencia. Uematsu⁷ publica el caso de una niña que sobrevivió, alcanzando los 18 meses en la fecha de la publicación. La niña había nacido en la semana 35 de gestación. En el periodo neonatal presentaba hipoplasia pulmonar, hipotensión y anuria. Tras iniciar tratamiento con plasma fresco congelado y diálisis peritoneal, recuperó la diuresis en el día 29 de vida y se decide suspender la diálisis en el día 52, persistiendo una insuficiencia renal moderada. El crecimiento ponderal y el desarrollo mental eran normales. Zingg-Schenk⁸ da a conocer el caso de una niña de 15 años en el momento de su publicación. En el periodo neonatal había presentado anuria, hipotensión e hipoplasia pulmonar. Iniciaron tratamiento con albúmina, dopamina y furosemida, y diálisis peritoneal. A los 4 años se la somete con éxito a un trasplante renal. Examinada la literatura, solo en estos 2 casos se pudo realizar el diagnóstico en vida, restando la necropsia para el resto.

Macroscópicamente, el tamaño y el aspecto de los riñones suelen ser normales. El diagnóstico definitivo lo aportará, sin embargo, el estudio histológico de los riñones, que presentan las siguientes características: ausencia o escaso desarrollo de los túbulos proximales, y glomérulos morfológicamente normales aunque aumentados en número y conglomerados⁹.

Según dijimos, la disgenesia tubular renal se ha descrito en 3 situaciones clínicas:

1. DRT primaria autosómica recesiva.
2. DRT asociada a la ingesta materna de fármacos inhibidores de la angiotensina, antiinflamatorios no esteroideos y cocaína.
3. DRT en el feto donante, en el marco del síndrome de transfusión feto-fetal.

En las 3 formas, como se expone más adelante, el mecanismo patogénico común parece ser la hipoperfusión renal secundaria a situaciones de hipovolemia e hipotensión fetal^{4,10}, siendo la característica histopatológica la disminución o ausencia en el desarrollo de los túbulos proximales. El desarrollo de estos requiere de una filtración glomerular adecuada¹¹. Por el contrario, la hipoperfusión renal estimula la síntesis y la liberación de renina. La consiguiente activación de la cascada de la renina-angiotensina da lugar a la generación de angiotensina II. Esta proteína es un potente vasoconstrictor, por lo que sería de esperar un efecto beneficioso para la restauración del volumen extracelular mediante la estimulación de la liberación de aldosterona, consiguiéndose así mantener la presión sanguínea periférica. Sin embargo, este mecanismo adaptativo puede fracasar y la acción vasoconstrictora de la angiotensina reduciría aun más el flujo renal y conduciría finalmente a oliguria.

Si examinamos con cierto detalle, las 3 formas de presentación ya aludidas podemos intentar profundizar en la génesis de la enfermedad:

1. DRT autosómica recesiva (OMIM 267430): la aparición y recurrencia de la enfermedad en varios miembros de una familia confirma el patrón de herencia autosómica recesiva. Grivoubal et al.¹⁰ identifican por primera vez defectos genéticos en el sistema renina-angiotensina. Los autores estudiaron a 11 individuos pertenecientes a 9 familias de etnia diferente e identificaron varias mutaciones en los diferentes genes que codifican las siguientes proteínas: sistema renina-angiotensina, renina, enzima conversiva de la angiotensina y el receptor AT1 de la angiotensina. Posteriormente, H. Ben Amar¹¹ identifica en 2 parientes una mutación homocigota en el gen REN que codifica la renina; el resultado es la ausencia de la producción o de la función de la renina, por lo que su expresión sería nula en el tejido renal (aparato yuxtarglomerular principalmente). De ambos trabajos se deduce que una alteración constitucional en el sistema renina-angiotensina es el factor subyacente en la DRT autosómica recesiva.
2. DRT asociada al uso materno de fármacos inhibidores de la enzima conversiva de la angiotensina, antiinflamatorios no esteroideos y cocaína. El efecto vasoactivo de estos fármacos produciría isquemia renal y disregulación en el sistema renina-angiotensina⁴.
3. DRT en el feto donante en el síndrome de transfusión feto-fetal. Esta patología ocurre en el 10-15% de las gestaciones gemelares monocoriales. La patogenia es un desbalance en el aporte sanguíneo fetal debido a anastomosis arteriovenosas en la circulación placentaria. El feto donante sufre hipovolemia crónica y este sería el mecanismo implicado

en la disgenesia renal³. La depleción de volumen estimula la cascada del sistema renina-angiotensina y la generación de angiotensinógeno, un potente vasoconstrictor que disminuiría aún más el flujo renal. La hipoperfusión y la hipofiltración glomerular retrasarían el desarrollo proximal tubular⁴, lo que se manifiesta en oligoamnios.

Como conclusión, podemos decir que la disgenesia tubular renal es una enfermedad más frecuente de lo que pensamos, cuyo diagnóstico solo se realiza mediante el estudio histológico renal. El caso que presentamos es uno más de los que se han publicado. No nos explicamos la causa del oligoamnios ya que en la semana 20 de gestación los riñones y el líquido amniótico eran normales, y el crecimiento intrauterino era adecuado. Decidimos, de acuerdo con los padres, finalizar la gestación en la semana 29, sospechando una rotura de membranas inadvertida. El diagnóstico de DRT se realizó post mortem mediante el estudio histológico de los riñones. Pensamos que ante el hallazgo ecográfico de oligoamnios tardío, con riñones sonográficamente normales, Doppler útero-placentario normal y sin evidencia de rotura prematura de membranas, hay que considerar la disgenesia renal como causa. Hasta ahora, el diagnóstico de la enfermedad no se ha realizado prenatalmente. Los avances en el conocimiento de las mutaciones de los genes que codifican las proteínas del sistema renina-angiotensina permitirán la posibilidad de estudio en las familias portadoras y el diagnóstico en el feto. Solo así podrá ofrecerse un asesoramiento y manejo adecuados. El pronóstico es reservado, ya que los pocos pacientes que sobreviven presentan la función renal dañada.

La DRT es una enfermedad rara que causa oligoamnios de aparición tardía con un pronóstico severo por hipoplasia pulmonar e insuficiencia renal.

Conflicto de intereses

Los autores declaran no tener ningún conflicto de intereses.

Bibliografía

1. Allanson JE, Pantzar JT, MacLeod PM. Possible new autosomal recessive syndrome with unusual renal histopathological changes. *Am J Med Genet.* 1983;16:57-62.
2. Scarcella A, Pecoraro C, D'Angello MR, Sole AN. Renal tubular dysgenesis without pulmonary hypoplasia. *Pediatr Nephrol.* 1994;8:216-7.
3. Barr M, Sedman AB, Heidelberger KP. Renal tubular dysgenesis in twins. *Pediatr Nephrol.* 1998;12:408-13.
4. Oberg KC, Pestaner JP, Bielamowicz L. Renal tubular dysgenesis in Twin-Twin transfusion syndrome. *Pediatr Pathol.* 1999;2:25-32.
5. Morris S, Akima S, Dahlstrom JE, Ellwood D, Kent A, Falk MC. Renal tubular dysgenesis and neonatal hemochromatosis without pulmonary hypoplasia. *Pediatr Nephrol.* 2004;19:341-4.
6. Hisama FM, Reyes-Mugica M, Wargowski DS, Thompson KJ, Mahoney MJ. Renal tubular dysgenesis, absent nipples and multiple malformations in three brothers: a new lethal syndrome. *Am J Med Genet.* 1998;80:335-42.
7. Uematsu M, Sakamoto O, Nishio T, Ohura T, Matsuda T, Inagaki T, et al. A case surviving for over a year of renal tubular dysgenesis

- with compound heterocygous angiotensinogen gene mutations. *Am J Med Genet.* 2006;PartA 140A:2355–60.
8. Zingg-Schenk A, Baccheta J, Corvol P, Michaud A, Stallmach T, Cohat P, et al. Inherited renal tubular dysgenesis: the first patients surviving the neonatal period. *Eur J Pediatr.* 2008;167:311–6.
 9. Swinford BR, Bernstein J, Toriello HV, Higgins JV. Renal tubular dysgenesis: delayed onset of oligohydramnios. *Am J Med Genet.* 1989;32:127–32.
 10. Griboubal O, Gonzales M, Neuhaus T, Aziza J, Bieth E, Laurent N, et al. Mutations in genes in the rennin-angiotensin system are associated with autosomal recessive renal tubular dysgenesis. *Nat Genet.* 2005;37:964–8.
 11. Ben Amar H, Gargouri A, Makni S, Kammoun H, Trigui L, Hmida NH, et al. Dysgénésie tubulaire renale autosomique récessive: étude morphologique et génétique de 2 nouveaux cas. *Archives de Pédiatrie.* 2007;14:1088–90.