ISSN 0025-7680

CASUISTICA

MEDICINA (Buenos Aires) 1999; 59: 763-766

ENFERMEDAD RENAL QUISTICA ADQUIRIDA

ENTIDAD POLISINDROMATICA CAUSA DE PROGRESION NO INMUNOLOGICA DE INSUFICIENCIA RENAL

MIGUEL ANGEL NADAL[1], **MARCELO DE ROSA**[1], **OSCAR A. LOPEZ BLANCO**[1], **NESTOR H. CAVALLI**[1], **ROBERTO M. IOTTI**[2], **DAVID GOTLIEB**[1]

[1] Centro Integral de Nefrología; [2] CEMIC, Buenos Aires

Resumen Se comunica un paciente con una glomerulonefritis rápidamente progresiva que después de inmunosupresión y hemodiálisis recuperó parcialmente la función renal. Ocho años más tarde una TAC demostró una enfermedad renal quística adquirida (ERQA), entidad caracterizada por el desarrollo de numerosos quistes en los riñones de pacientes con diferentes nefropatías crónicas que no tienen historia de enfermedad quística hereditaria. La ERQA puede cursar en forma asintomática o como ocurrió en este caso con diferentes complicaciones derivadas de los quistes tales como poliuria-polidipsia, quiste renal hemorrágico, hematoma retroperitoneal y carcinoma de riñón a células claras. En doce años de seguimiento se observó una declinación lenta de la función renal que podría atribuirse a la ERQA. Se sugiere que la ERQA puede convertirse en un factor de progresión no inmunológico que condicionaría pérdida de la función renal cuando se instala en pacientes con insuficiencia renal moderada.

Abstract ***Acquired renal cystic disease. Polysyndromatic entity as the cause of non-immunological progression of renal failure.*** We present a patient with rapidly progressive glomerulonephritis who after immunosuppression and hemodialysis treatment showed an improvement in his condition. Eight years later a computed tomography discovered an acquired renal cystic disease (ARCD) characterized by the development of 3 or more cysts in both kidneys of patients with chronic renal disorders and no history of hereditary cystic disease. ARCD may be asymptomatic or as it ocurred in this patient, associated with several complications related to renal cysts such as polyuria-polydipsia syndrome, renal hemorrhagic cyst, perinephric hemorrhage and renal cell carcinoma. Along 12 years of follow-up the renal function showed a very slow declination which could be attributed to ARCD. It is suggested that ARCD can be considered as a non-immunological factor of renal progression when it develops in patients with mild chronic renal failure.

Key words: acquired renal cystic disease, chronic renal failure, progressive renal disease

En los últimos años el tema de la progresión no inmunológica de la insuficiencia renal en glomerulopatías y otras causas de insuficiencia renal crónica (IRC) ha llamado la atención de clínicos e investigadores. Sin embargo, no hemos encontrado en la literatura a la enfermedad renal quística adquirida (ERQA), como una de las alteraciones determinantes de progresión no inmunológica.

La ERQA se caracteriza por la aparición de quistes múltiples en los riñones de pacientes con IRC secundaria a diferentes nefropatías no quísticas. Los criterios para su diagnóstico son el compromiso renal bilateral con la presencia de más de 3 o 5 quistes en cada lado[1] o un área con quistes que ocupe más del 25% del parénquima renal[2]. Un factor importante para la transformación de una nefropatía crónica en ERQA es la duración de la IRC y/o de la antigüedad en diálisis[3].

La primera descripción de ERQA se remonta a 1847 en pacientes con IRC y posteriormente en 1977 se la reconoció en el material de autopsia de enfermos hemodializados[4]. Se la encuentra entre el 8 y 13% de niños y adultos con IRC, no sometidos a tratamiento sustitutivo. En los enfermos tratados con hemodiálisis o diálisis peritoneal continua ambulatoria, aumenta su prevalencia con la antigüedad del tratamiento: 43% con menos de tres años y 79% con más de 3 años de diálisis. Este incremento se debería a la mayor sobrevida de los enfermos tratados y al perfeccionamiento de las técnicas de imágenes que aseguran un mejor reconocimiento de los quistes. También se la ha observado, aunque con una menor incidencia, en los riñones nativos de pacientes con trasplante renal y en el riñón injertado con rechazo crónico[5].

Recibido: 21-V-1999 Aceptado: 30-IX-1999

Dirección postal: Dr. Miguel Angel Nadal, Lavalle 4094, 1190 Buenos Aires, Argentina

E-mail: nefroint@infovia.com.ar

Se ha descripto que la ERQA puede cursar clínicamente tanto en forma asintomática, como con dolor en el flanco, eritrocitosis, hipercalcemia, diferentes complicaciones hemorrágicas o infecciosas derivadas de los quistes o con carcinoma renal[2, 6-8].

Se presenta un paciente que después de la recuperación parcial de una glomerulonefritis extracapilar (crecéntica) por inmunocomplejos (GNC) se complicó con una ERQA. Esta enfermedad se desarrolló en un período de 10 años en el cual la IRC residual post glomerulonefritis declinó lenta y progresivamente. Así mismo asoció un síndrome de poliuria-polidipsia, uno de los quistes se hizo hemorrágico, se complicó con un severo cuadro de hemorragia retroperitoneal por ruptura quística y en el estudio histopatológico del riñón extirpado se descubrió un carcinoma renal a células claras.

Caso clínico

Paciente de sexo masculino de 64 años que desde 1981 presentaba hipertensión arterial leve controlada con dieta hiposódica, sin otros antecedentes personales, ni familiares, de importancia. En 1985 urea 44 mg/dl, densidad urinaria 1,024, proteinuria negativa y sedimento urinario normal. El 28-5-1986 comenzó con hematuria macroscópica y proteinuria 0.46 g/l. Ecografía renal: riñón derecho de 110 mm de longitud y riñón izquierdo de 113 mm, con aumento de la ecogenicidad, sin signos de litiasis renal ni dilatación pielocalicial. El 2-6-1986 urea 112 mg/dl y creatinina 2.5 mg/dl. El 17-6-1986 urea 134 mg/dl, creatinina 4.77 mg/dl, uricemia 7.9 mg/dl, Hto. 36%. Crioglobulinas, FAN, anti DNA, HBs Ag negativos y complemento HC_{50} 30 U/ml. El 19-6-1986 se practicó una punción biopsia renal (PBR). El estudio con microscopia óptica evidenció un glomérulo en oblea y en 4 de los 5 glomérulos restantes proliferación epitelial circunferencial de la cápsula de Bowman con atrofia tubular, infiltrados linfoplasmocitarios y fibrosis intersticial en menos del 20% de la superficie del tejido examinado. La inmunofluorescencia demostró depósitos granulares de IgG y C_3 en paredes capilares glomerulares y mesangio. El fibrinógeno fue positivo en el espacio urinario, mientras que la IgA e IgM resultaron negativas. El 23-6-1986 presentó oliguria, creatinina 7.92 mg/dl, uricemia 8.9 mg/dl, urea 179 mg/dl, Hto. 33%, Na 122 mEq/l, y K 4.2 mEq/l. Inició tratamiento con hemodiálisis asociado a metilprednisolona 1 g intravenoso, día por medio, totalizando 5 g, seguido de metilprednisona oral 80 mg/día, en dosis decrecientes hasta completar 16 semanas, asociada a ciclofosfamida 100 mg/día durante 12 semanas y a dipiridamol 75 mg cada 8 horas, 16 semanas. El 28-10-1986 la presión sanguínea fue de 150/90 mmHg, Hto. 30%, urea 127 mg/dl, creatinina 3 mg/dl, Ccr 28.7 ml/min, con diuresis 2 300 ml/24 h y proteinuria 1.93 g/día. Se suspendió la hemodiálisis y continuó con dieta de 0.75 g de proteínas/kg/día, 2 000 calorías y aporte de sal normal. El 3-11-1986 se repitió la PBR en cuya microscopia óptica se observaron 9 glomérulos por corte, de los cuales 4 con semilunas fibrosas, 2 con adherencias firmes entre la parietal y visceral de Bowman y 3 con aumento del tejido mesangial; las lesiones de atrofia tubular, infiltrados y fibrosis intersticial se hallaron distribuidas hasta en el 40% del área estudiada. La inmunofluorescencia resultó negativa. El 16-8-1988 la presión sanguínea fue de 130/90 mmHg, una ecografía renal de control evidenció el riñón derecho de 90 x 60 mm con un quiste parapiélico en polo inferior de 26 x 18 mm y el riñón izquierdo de 88 x 66 mm con un quiste en el polo superior de 22 x 15 mm. Hto. 45%, urea 54 mg/dl, creatinina 1.6 mg/dl, uricemia 6.7 mg/dl, densidad urinaria 1,009, proteinuria 0.4 g/24 hs con sedimento urinario inactivo, y Ccr 38.7 ml/min. El 29-4-1991 presión sanguínea 160/100 mmHg, Hto. 43%, creatinina 2 mg/dl, urea 38 mg/dl, y proteinuria negativa. Se agregó amlodipina 5 mg/día.

En 1995 una TAC abdominal reveló ambos riñones con atrofia cortical y múltiples quistes. En el riñón izquierdo uno de los quistes presentó alta densidad lo que sugirió contenido hemático (Fig. 1). El 11-3-1997 presión sanguínea 140/80 mmHg, Hto. 35%, Ccr 29 ml/min, proteinuria 0,75 g/24 hs, y una ecografía con riñón derecho de 85 mm e izquierdo de 83 mm de longitud con múltiples imágenes quísticas bilaterales. El 27-2-1998 Ccr 19 ml/min con diuresis 4 250 ml/24 hs. Se reducen las proteínas de la dieta a 0.5 g/kg/día. El 20-10-1998 presión sanguínea 150/70 mmHg, Hto. 30%, urea 71 mg/dl, creatinina 3.0 mg/dl, Ccr 15 ml/min, Na urinario 22 mEq/l con diuresis 5 000 ml/24 hs. El 4-12-1998 presentó dolor agudo en la región lumbar izquierda y flanco homolateral de tipo continuo, palidez de piel y mucosas, sudoración, taquicardia e hipotensión arterial, Hto. 16%, GB 9 100 x mm^3, urea 120 mg/dl, creatinina 4.5 mg/dl. Una TAC de abdomen sin contraste evidenció riñones multiquísticos con un gran

Fig. 1.– Tomografía axial computada sin contraste. Se observan los riñones algo reducidos de tamaño, con numerosos quistes de diferentes dimensiones. En el riñón izquierdo un quiste presenta alta densidad debido a contenido hemático*.

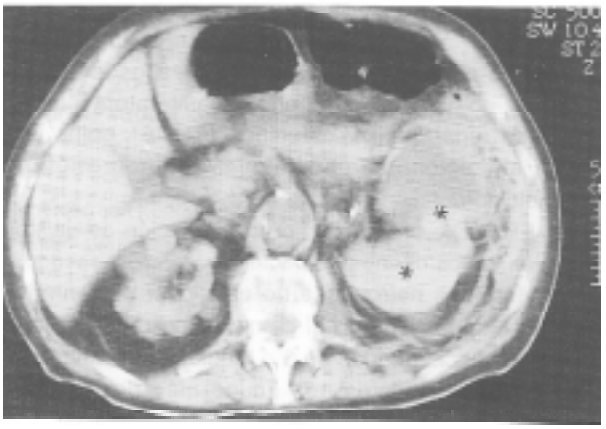

Fig. 2.– Tomografía axial computada sin contraste. El riñón derecho con atrofia del parénquima y quistes múltiples. El riñón izquierdo rodeado por una hemorragia perirrenal extensa*

hematoma perirrenal izquierdo (Fig. 2). Se transfundieron 6 unidades de glóbulos rojos y se indicó lumbotomía izquierda. El hallazgo quirúrgico fue un riñón multiquístico sangrante que obligó a realizar una nefrectomía. El examen patológico reconoció algunos quistes con contenido hemorrágico y en la superficie interna de uno de ellos un adenocarcinoma de células claras localizado sin invasión de su pared. El 5-12-1998 inició hemodiálisis de mantenimiento.

Discusión

Este paciente con una GNC idiopática tratado con inmunosupresores y hemodiálisis durante cuatro meses, recuperó parte de la función renal, la que alcanzó un Ccr de 39 ml/min. La repetición de la PBR evidenció una glomerulonefritis inactiva, con algunas lesiones glomerulares crónicas, sin proliferación extracapilar ni inmunodepósitos. El examen de orina fue concordante con vestigios de proteinuria y sedimento sin microhematuria. A los dos años una ecografía renal reconoció la aparición de un quiste en cada uno de los riñones, y leve reducción del diámetro longitudinal de los mismos. Siete años después una TAC abdominal descubrió atrofia cortical renal bilateral con numerosos quistes, uno de ellos con características hemorrágicas (Fig. 1). Con estos hallazgos se estableció el diagnóstico de ERQA[9, 10]. Los estudios de microdisección efectuados en la ERQA sugieren que los quistes siguen a la dilatación del túbulo proximal y distal[11] y la comprobación de glomérulos esclerosados en los túbulos quísticos indica que el líquido de los mismos se forma por secreción tubular y no por filtración glomerular.

En un período de 10 años el Ccr descendió de 39 ml/min a 15 ml/min, lo que significó una velocidad de declinación de la función renal de 0.19 ml/min/m^2/mes. Este lento deterioro en el tiempo, coincidió con un aumento del número de quistes. Esta correlación merece las siguientes consideraciones: 1) el paciente se encuadra en una enfermedad renal progresiva, que no se debería a un mecanismo inmunológico como al inicio de su enfermedad, ya que la repetición de la PBR permitió comprobar ausencia de crecientes celulares y de inmunodepósitos, 2) es difícil descartar la progresión de la IRC por los mecanismos propuestos por Brenner y col.[12], en los cuales aumentos adaptativos en el flujo y la presión glomerulares en las nefronas remanentes, provocan un daño parenquimatoso independiente de la enfermedad inicial, 3) Ruggenetti y col.[13] correlacionan la velocidad de disminución de la función renal con la magnitud de la proteinuria. En este paciente la proteinuria osciló de leve a negativa, por lo que este factor parece poco probable, 4) la hipertensión arterial como alteración independiente es un reconocido agravante de cualquier nefropatía, que también en este paciente no fue importante ya que durante toda la evolución las presiones sanguíneas se encontraron en valores normales, salvo ocasionales registros levemente elevados, 5) se sabe que el compromiso tubulointersticial que acompaña a las glomerulopatías tiene mayor correlación con la reducción de la función renal que las lesiones glomerulares en sí mismas. Los cambios observados en este paciente en la primera PBR fueron leves y en la segunda moderados, lo cual no descartaría la participación de un mecanismo secuencial de injuria endotelial, hipoxia, fibrosis y oclusión microvascular del compartimiento intersticial con la consiguiente declinación de la función renal[14], 6) el desarrollo de la ERQA comenzó a los dos años de la GNC cuando se observó mediante una ecografía renal un quiste en cada riñón, que siete años después se hizo evidente con una TAC. Como en la ERQA la aparición de los quistes se acompaña de proliferación de las células epiteliales, de acumulación de líquido quístico y de daño intersticial[15], es probable que estas lesiones estructurales superpuestas a las postglomerulonefríticas, hayan contribuido a la pérdida de la función renal. Así como el daño vascular hipertensivo en el riñón empeora la evolución de algunas nefropatías tanto primarias como secundarias, también podríamos proponer que la ERQA cuando complica a un estadio moderado de IRC, puede significar un factor de progresión más, que no excluye la participación de los otros mecanismos enunciados. A favor de esto está la manifestación de polidipsia y poliuria entre 4 000 y 5 000 ml/día con una pérdida aproximada de Na^+ en orina de 110 mEq/día, que coincide con lo descripto en patología esencialmente tubulointersticial.

Doce años después, cuando el Ccr se encontraba en 16 ml/min presentó un súbito cuadro de shock hipovolémico con dolor en región lumbar, hipocondrio y flanco izquierdos, debido a una hemorragia perirrenal por ruptura de uno de los quistes (Fig. 2) que requirió de nefrectomía, cuyo examen reveló numerosos quistes de hasta 2.3 cm de diámetro, varios con contenido hemático y uno con un pequeño carcinoma de células claras.

La hemorragia retroperitoneal es una complicación de la ERQA que ocurre con más frecuencia en los pacientes en hemodiálisis, posiblemente porque la heparinización facilita el sangrado, aunque también puede presentarse antes de ingresar a tratamiento sustitutivo, como ocurrió en este caso. Puede deberse a ruptura vascular de un quiste, a oclusión vascular seguida de infarto renal o a carcinoma. En este paciente, el quiste con contenido hemático del riñón izquierdo advertido previamente, pudo haber sido el responsable del episodio hemorrágico retroperitoneal.

El carcinoma de células claras fue un hallazgo que se compatibiliza con la elevada frecuencia de aparición de tumores en la ERQA, que oscila entre el 10 y 20% de los pacientes[8]. El carcinoma renal es la más grave de las complicaciones de la ERQA, con un riesgo de aparecer en los hombres 7 veces mayor que en las mujeres[4].

Bibliografía

1. Levine E, Grantham JJ, Slusher SL, Greathouse JL, Krohn BP. CT of acquired cystic kidney disease and renal tumors in long-term dialysis patients. *Am J Roentgenol* 1984; 142: 125-31.
2. Gehrig JJ, Gottheiner TI, Swenson RS. Acquired cystic disease of the end-stage kidney. *Am J Med* 1985; 79: 609-20.
3. Levine E, Slusher SL, Grantham JE, Wetzel LH. Natural history of acquired renal cystic disease in dialysis patients: A prospective longitudinal CT study. *Am J Roentgenol* 1991; 156: 501-6.
4. Dunnill MS, Millard PR, Oliver D. Acquired cystic disease of the kidneys: A hazard of long-term intermittent maintenance haemodialysis. *J Clin Pathol* 1977; 30: 868-7.
5. Ishikawa I, Saito Y, Nakazawa T, Shiroma K, Suzuki K. Local recurrence of renal cell carcinoma and acquired cystic 10 years after tumor nephrectomy. *Nephrol Dial Transplant* 1998; 13: 3236-9.
6. Ratcliffe PJ, Dunnill MS. Oliver DO. Clinical importance of acquired cystic disease of the kidney in patients undergoing dialysis. *Br Med J* 1983; 287: 1855-8.
7. Goldsmith HJ, Ahmad R, Raichura N, et al. Association between rising haemoglobin concentration and renal cyst formation in patients on long-term regular haemodialysis treatment. *Proc EDTA* 1982; 19: 313-8.
8. Thomson BJ, Allan PL, Winney RJ. Acquired cystic disease of kidney: metastatic renal adenocarcinoma and hypercalcaemia. *Lancet* 1985; 2: 502-3.
9. Mattoo TK, Greifer I, Geva P, Spitzer A. Acquired renal cystic disease in children and young adults on maintenance dialysis. *Pediatr Nephrol* 1997; 11: 447-50.
10. Mickisch O, Bommer J, Bachmann S, et al. Multicystic transformation of kidneys in chronic renal failure. *Nephron* 1984; 38: 93-9.
11. Vandeursen H, Van Damme B, Baert J, Baert L. Acquired cystic disease of the kidney analysed by microdissection. *J Urol* 1991; 146: 1168-72.
12. Brenner BM, Myer TW, Hostetter TH. Dietary protein intake and the progressive nature of kidney disease: The role of hemodynamically mediated glomerular injury in the pathogenesis of progressive glomerular sclerosis in aging renal ablation and intrinsic renal disese. *N Engl J Med* 1982; 307: 652-9.
13. Ruggenenti P, Perna A, Mosconi L, et al. On behalf of the "Gruppo Italiano Di Studi Epidemiologici in Nefrologia". Proteinuria predicts end-stage renal failure in non-diabetic chronic nephropathies. *Kidney Int* 1997, 52: Suppl 63, 54-7.
14. Fine LG, Orphanides C, Norman JT. Progressive renal disease: The chronic hypoxia hypothesis. *Kidney Int* 1998; 53: Supp 65, 74-8.
15. Grantham JJ. Acquired cystic kidney disease. *Kidney Int* 1991; 40: 143-52.

- - - -

... drugs are made dangerous by myths, politics, illegality and social factors rather than by their psychoactive or *pharmacological properties*.

... las drogas se hacen peligrosas por mitos, política, ilegalidad y factores sociales más que por sus propiedades psicoactivas o farmacológicas.

Ryan J. Huxtable

Usage and abusage. Nature 1995; 377: 23-24. Comentario bibliográfico de *Drugs in history and anthropology,* edited by J. Goodman, P.E. Lovejoy and A. Sherrat. Routledge, 1995
y *Drugs and narcotics in history,* edited by R. Porter and M. Teich. Cambridge University Press, 1995