

Escuela Latinoamericana de Medicina.

MECANISMOS DE LA EMBRIOGÉNESIS IMPLICADOS EN LA ENFERMEDAD QUÍSTICA RENAL.

Dra. Dalmis Pérez Carrasco.¹ Dr. Juan José Ríos Rodríguez.²

¹Departamento Embriología

²Departamento Anatomía Patológica

Resumen

Se denomina Enfermedad Quística Renal a un grupo de alteraciones del riñón con una característica común: la deformación quística del mismo. Dentro de este grupo de afecciones renales se incluyen varias patologías, algunas de comienzo en etapa prenatal y otras en la vida postnatal o adquiridas. En este material nos referiremos solamente a las patologías que tienen su origen en los períodos embrionario y fetal, en las cuales, a la luz de los conocimientos actuales, se describen fallos de los mecanismos de la embriogénesis, los cuales constituyen la base de la formación de los órganos y sistemas de órganos durante el período embrionario. Las alteraciones que se tratarán en este artículo son la *Displasia renal*, la *Enfermedad renal poliquística*, del recién nacido y el adulto, y dos variedades de *Enfermedad quística de la médula renal*. Para mejor comprensión del tema, iniciamos haciendo una reseña, lo más amplia posible, de la embriología del riñón definitivo, haciendo alusión a la participación de los mecanismos de la embriogénesis durante el desarrollo de este órgano.

Palabras claves: Enfermedad Quística Renal, EQR, embriología, mecanismos de la embriogénesis, mecanismos del desarrollo.

I- Introducción:

Se conoce como Enfermedad Quística Renal a un conjunto de alteraciones del riñón que tienen como característica común la deformación quística del mismo.

Existen diferencias entre los procesos quísticos renales en recién nacidos y adultos. En los primeros abundan las nefronas quísticas cerradas, o sea, formadas cuando aún no ha ocurrido el contacto entre las vesículas renales con los canales excretores, en etapas iniciales del desarrollo renal. En los adultos, sin embargo, aparecen las nefronas quísticas abiertas, resultado de una transformación quística cuando las nefronas ya están en relación con los canales excretores.

Pruebas recientes indican que entre los defectos del desarrollo que pueden condicionar la aparición de quistes renales están la formación anormal de los túbulos contorneados proximales, el desarrollo anormal del sistema colector del riñón, la hiperplasia de la pared de los túbulos colectores y la diferenciación anormal del brote ureteral¹, según las particularidades de cada entidad.

II-Embriología del riñón definitivo:

El riñón definitivo (metanefros) tiene un origen dual a partir del mesodermo intermedio en su porción caudal:

- Blastema metanéfrico: Se origina del cordón nefrógeno.
- Yema ureteral: Se origina del conducto mesonéfrico en su porción distal.

Es importante para el desarrollo del riñón definitivo la *interacción epitelio-mesénquima*. La yema ureteral (epitelio) *induce* la *diferenciación* tubular (nefrona)

sobre un mesénquima predefinido (blastema metanéfrico). El blastema metanéfrico origina la porción excretora o nefrona (glomérulo, cápsula de Bowman y túbulo secretor) y la yema ureteral, la porción colectora (uréter, pelvis, cálices mayores y menores, y túbulos colectores).

La *diferenciación* de cada uno de estos primordios depende de la *señal inductiva* del otro. Se requieren algunas horas de contacto directo con la ampolla de la yema ureteral para inducir la formación de la nefrona en el blastema. La señal inductiva recíproca del blastema regula la posterior ramificación y *crecimiento* de los extremos bifurcados del brote ureteral.

La temprana aparición del blastema estimula la formación de la yema (epitelio), la cual induce la formación de túbulos metanéfricos en el mesénquima del blastema. En ausencia de la yema ureteral, dichos túbulos no se forman. A su vez, el blastema actúa sobre la yema e induce la *ramificación* del sistema ductal. Esta acción recíproca se conoce como *interacción epitelio-mesénquima* y se mantiene durante todo el proceso de formación tubular del riñón en desarrollo².

También ocurre *transición entre mesénquima y epitelio* (las células mesenquimáticas del blastema se *diferencian* en células epiteliales de las nefronas).

El uréter (porción proximal de la yema ureteral) primeramente es permeable, temporalmente se hace macizo y después se *recanaliza* por *apoptosis*. El extremo de la yema se expande y divide dicotómicamente 15 veces aproximadamente. Donde el uréter se une con el riñón, se expande la pelvis embrionaria y a partir de esta ocurre la *ramificación* de la yema. Mientras esto sucede, el mesénquima que rodea a la yema se *diferencia* en células epiteliales bajo la influencia de proteínas de adhesión.

El sistema colector del riñón se deriva completamente de la yema. Los cálices mayores y menores se forman cuando coalescen ramas previamente formadas.

Cerca de las porciones distales de las ramas terminales del sistema ductal colector surgen túbulos néfricos individuales. Las células del blastema metanéfrico comienzan a formar pequeñas masas vesiculares, las cuales se cierran y se unen a la porción final del conducto colector. Cada una de estas masas se convierte en un túbulo elongado y contorneado. Los túbulos contorneados se unen a los conductos colectores en el sitio correspondiente a la unión entre el túbulo contorneado distal y el colector en el riñón definitivo. El otro extremo se asocia con el vaso sanguíneo.

Los vasos sanguíneos, los cuales son convertidos en ramas de la arteria renal, forman un pequeño glomérulo y el túbulo contorneado se expande alrededor de este, formando la cápsula glomerular. Una porción del tubo se *elonga* (*crece*) en forma de horquilla y da lugar al asa de Henle, la cual se extiende hacia la médula renal. La cápsula más el glomérulo forman el corpúsculo renal.

La cavidad intracapsular del corpúsculo se *diferencia* en el epitelio de la nefrona en desarrollo (podocitos). Los capilares del glomérulo se desarrollan a partir de un vaso del propio blastema. Los glomérulos se continúan formando hasta parte del tercer trimestre de gestación, y su crecimiento persiste durante la infancia.

La única fusión que ocurre durante el desarrollo renal es entre las vesículas (porción excretora) y la ampolla (porción colectora) y su comunicación es esencial para proveer al órgano de las vías urinarias desde el corpúsculo renal hacia el exterior. En el adulto, el sitio de fusión se corresponde con la unión entre el túbulo colector y el contorneado distal.

Como parte del complejo proceso de morfogénesis que ocurre en la vida prenatal, durante la nefrogénesis hay participación activa de genes (BF -2, Pax-2, WT -1, genes Hox, SHH, entre otros) que codifican para la formación de factores de transcripción y

moléculas de señales, los cuales son los responsables de la regulación de cada uno de los eventos que se suceden en la formación del riñón^{3,4}.

Las neuronas que regulan el flujo de sangre y la función secretora, se originan de las células de las crestas neurales y *migran* hacia el metanefros en etapas tempranas del desarrollo; estas se pueden encontrar a nivel de los extremos de los casquetes metanéfricos durante la fase de *inducción* de la nefrona. Experimentos in vitro sugieren que estas células participan en dicha inducción³.

III- Presencia de los mecanismos de la embriogénesis en la Enfermedad Quística Renal:

Dentro de la Enfermedad Quística Renal se incluyen varias patologías, algunas de comienzo en etapa prenatal y otras en la vida postnatal o adquiridas. En este material nos referiremos solamente a las patologías que tienen su origen en los períodos embrionario y fetal, en las cuales, a la luz de los conocimientos actuales, se describen fallos de los mecanismos de la embriogénesis.

Displasia renal:

Esta condición tiene un modelo de herencia esporádico. Se define como un trastorno de la nefrogénesis que causa la conversión de todo el riñón, un segmento o focos microscópicos de uno o ambos riñones en estructuras que no recuerdan ninguna etapa de la nefrogénesis normal.

La Displasia renal resulta de la diferenciación anormal del parénquima metanéfrico durante el desarrollo embrionario. Se produce por una obstrucción durante el desarrollo renal, debido a obstrucción pieloureteral, agenesia o atresia ureteral y otras anomalías del tracto urinario inferior. El tipo de displasia que se presente depende del grado de obstrucción y del momento del desarrollo en que esta se instale; es decir, si la obstrucción ocurre durante el primer trimestre de la gestación, se produce una evolución displásica del tejido renal; mientras que esa misma obstrucción en el tercer trimestre conduce a hidronefrosis con displasia corticomedular^{5,6}.

Investigaciones recientes sugieren una alternativa de patogenia de la displasia renal. Se plantea que una obstrucción del tracto urinario intraútero puede causar retención urinaria en nefronas funcionantes y llevar al quiste glomerular en la zona nefrogénica. La expansión de los quistes glomerulares con dilatación tubular (quistes) afectan la subsecuente inducción de la nefrona y contribuyen al desarrollo anormal de los riñones fetales⁷. Otros autores plantean la mutación de los "genes de la nefrogénesis" como causa de esta patología⁸.

Enfermedad renal poliquística:

Consiste en un grupo heterogéneo de desórdenes hereditarios de carácter autosómico recesivo (de la niñez) o dominante (del adulto). Se caracteriza por un crecimiento masivo de ambos riñones, y una cantidad espectacular de quistes⁹.

Entre los mecanismos que se invocan en la patogénesis de la enfermedad está la proliferación celular sin diferenciación, resultando en la formación de los quistes. No obstante, el mecanismo exacto no ha sido identificado; algunos estudios sugieren que la apoptosis está involucrada en la patogenia de la enfermedad, puesto que se han encontrado células apoptóticas en los quistes, pero no está explicado aún el modo en que esta participa¹⁰.

A) Enfermedad renal poliquística autosómica recesiva (de la niñez):

Es un trastorno raro que afecta riñón e hígado y siempre es bilateral. Se hereda de forma autosómica recesiva. En estudios se ha concluido que, aunque esta enfermedad se caracteriza por la presencia de quistes en los túbulos colectores, existe una fase transitoria de formación de quistes en los túbulos proximales durante etapas

tempranas del desarrollo, los cuales posteriormente desaparecen¹¹. Se describen mutaciones en un gen en el brazo corto del cromosoma 6p 21.1^{12,14}.

B) Enfermedad renal poliquística autosómica dominante (del adulto):

Es la más frecuente de las enfermedades quísticas renales en el adulto. Se hereda de forma autosómica dominante. Se han sugerido diferentes patogenias para explicar la formación de los quistes en esta entidad, como son la obstrucción tubular o la insuficiencia de los dos segmentos de la nefrona para unirse adecuadamente durante el desarrollo del riñón. Otros estudios han puesto en duda la posibilidad de la causa obstructiva. Más recientemente se ha sugerido la obstrucción tubular parcial, y una alteración de la adaptabilidad de la membrana basal tubular. Por otra parte, en estos riñones coexisten lesiones quísticas y no quísticas, confirmando que el defecto molecular primario está localizado al inicio del mecanismo de formación del quiste¹³.

Se le suma a este mecanismo la predisposición genética del individuo. Se conoce que existen, al menos, tres genes responsables de la aparición de la enfermedad, los cuales son:

-Gen PKD1: en el cromosoma 16p13.3, supone alrededor del 85% de los casos y codifica una proteína de membrana denominada policistina 1. Se desconoce su función exacta, pero tiene dominios homólogos a los que participan en las interacciones célula-célula y célula-matriz y otros dominios similares a las inmunoglobulinas.

-Gen PKD2: en el cromosoma 4q13-23, su producto es la proteína de membrana policistina 2, la cual presenta homología con algunas proteínas de los canales de calcio y sodio, y también con una parte de la policistina 1.

-Gen PKD3: aún no ha sido mapeado^{14,15,16,17}.

Enfermedades quísticas de la médula renal¹⁸:

A) Riñón en esponja medular (enfermedad renal quística medular):

Es una enfermedad autosómica dominante. Se presenta en adultos casi exclusivamente y la función renal suele ser normal. Se desconoce la patogenia, aunque han sido localizados dos genes que participan en la aparición de esta enfermedad (MCKD1 en el cromosoma 1q21 y MCKD2 en el cromosoma 16p12)^{14,19,20}.

B) Complejo nefronoptosis- enfermedad quística medular urémica:

La nefronoptosis es la causa genética más común de insuficiencia renal crónica en los niños, caracterizada por un desorden renal tubulo-intersticial progresivo, que se hereda como un rasgo autosómico recesivo, de inicio en la infancia. Se plantea la hipótesis de que la patogenia de esta enfermedad se relaciona con los procesos de señalización en las adhesiones focales (puntos de contacto entre las células y la matriz extracelular) y/o uniones adherentes (puntos de contacto entre las células)¹⁵. Experimentalmente, Murer L. et al detectaron que en la forma juvenil está sobreexpresado el gen Pax2, gen homeótico que codifica un factor de transcripción nuclear, determinando un defecto primario a lo largo de la cascada de la diferenciación en el riñón²¹.

IV-Referencias bibliográficas.

- 1- Sadler TW. *Langman Embriología médica*. 7ª edición. México D.F.: Editorial Médica Panamericana; 1996, p. 255-91.
- 2- Carlson BM. *Patten's Foundations of Embryology*. 6a edition. New York: Mc Graw-Hill, Inc.; 1996, p. 569-87.
- 3- Kuure S, Vuolteenaho R, Vainio S: *Kidney morphogenesis: cellular and molecular regulation*. *Mechanisms of Development* 92 :31-45, 2000.
- 4- Burrow CR: *Regulatory molecules in kidney development*. *Pediatr Nephrol* 14: 240-53, 2000.

- 5- Kitagawa H, Pringle KC, Zuccolo J, et al: The pathogenesis of dysplastic kidney in a urinary tract obstruction in the female fetal lamb. *J Pediatr Surg* 34 :1678-83, 1999.
- 6- Ranke A, Schmitt M, Didier F, Droulle P: Antenatal diagnosis of Multicystic Renal Dysplasia. *Eur J Pediatr Surg* 11 :246-54, 2001.
- 7- Nagata M, Shibata S, Shu Y: Pathogenesis of dysplastic kidney associated with urinary tract obstruction in utero. *Nephrol Dial Transplant* 17 :37-8, 2002.
- 8- Woolf AS: Evolving concepts in human renal dysplasia. *J Am Soc Nephrol* Apr;15(4):998-1007, 2004.
- 9- Spitzer A, Bernstein L, Edelmann CM jr. Riñón y vías urinarias. En Fanaroff AA, Martin RJ, Merkatz IR, editores. *Enfermedades del feto y del recién nacido. La Habana; Edición Revolucionaria; 1987, p. 946-61.*
- 10- Ali SM, Wong VY, Kikly K, et al: Apoptosis in polycystic kidney disease: involvement of caspases. *Am J Physiol* 278 :763-69, 2000.
- 11- Nakanishi K, Sweeney WE, et al: Proximal tubular cysts in fetal human autosomal recessive polycystic kidney disease. *J Am Soc Nephrol* 11 :760-63, 2000.
- 12- Losekoot M: From gene to disease; PKHD1 and recessive polycystic kidney disease. *Ned Tijdschr Geneeskd* Feb 26;149(9):463-6, 2005.
- 13- Grunfeld JP, Cahuveau D, et al: Polycystic Kidney Disease (30 ans apres). *J Nephrol* 12 :542-46, 1999.
- 14- Sutters M, Germino GG: Autosomal dominant polycystic kidney disease: molecular genetics and pathophysiology. *J Lab Clin Med* 141 :91-101, 2003.
- 15- Lumiaho A, Ikäheimo R, Miettinen R, Niemitukia et al: Mitral Valve Prolapse and Mitral Regurgitation Are Common in Patients With Polycystic Kidney Disease Type I. *Am J Kidney Dis* 38 :1208-16, 2001.
- 16- Rizk D, Chapman AB: Cystic and inherited kidney diseases. *Am J Kidney Dis* 42, 2003.
- 17- Sessa A: Autosomal recessive and dominant polycystic kidney diseases. *Minerva Urol Nefrol* Dec;56(4):329-38, 2004.
- 18- Hildebrandt F, Omram H: New insights: nephronophthisis-medullary cystic kidney disease. *Pediatr Nephrol* 16 :168-76, 2001.
- 19- Hart TC, Gorry MC, Hart PS, et al: Mutations of the UMOD gene are responsible for medullary cystic kidney disease 2 and familial juvenile hyperuricaemic nephropathy. *J Med Genet* 39 :882-92, 2002.
- 20- Hateboer N, Gumbs C, Teare MD, et al: Confirmation of a gene locus for medullary cystic kidney disease (MCKD2) on chromosome 16p12. *Kidney Int* 60 :1233-9, 2001.
- 21- Murer L, Caridi G, Della Vella M, et al: Expression of nuclear transcription factor PAX2 in renal biopsies of juvenile nephronophthisis. *Nephron* 91 :588-93, 2002.