

Válvulas de uretra posterior, reflujo vesicoureteral unilateral y displasia renal (síndrome VURD). Seguimiento de la función renal a largo plazo

A. Montesdeoca Melián^a, C.L. Marrero Pérez^b, L. Antón Hernández^b,
R. López Almaraz^a y V.M. García Nieto^b

^aHospital Universitario de Canarias. La Laguna. ^bHospital Universitario Nuestra Señora de Candelaria. Santa Cruz de Tenerife. España.

El síndrome VURD (*posterior urethral valves, unilateral vesicoureteral reflux and renal dysplasia*) es una entidad infrecuente en la infancia que ha suscitado controversias con el devenir de los años. La escasez de trabajos que evalúen el pronóstico a largo plazo de estos niños justifica la redacción de este artículo.

Se han revisado retrospectivamente 3 casos que cumplen criterios estrictos de síndrome VURD, y se ha puesto especial atención a los diferentes indicadores de función renal de estos pacientes al diagnóstico y en la edad adulta.

Los 3 casos expuestos presentan actualmente una función renal normal, al contrario de lo que ocurre con un importante porcentaje de los pacientes diagnosticados de válvulas de uretra posterior de uretra asociadas a reflujo vesicoureteral bilateral.

A pesar de tratarse de una muestra escasa, se encontraron resultados que defienden la hipótesis del buen pronóstico final de los niños afectados de esta rara asociación.

Palabras clave:

Síndrome VURD. Válvulas de uretra posterior. Reflujo vesicoureteral. Displasia renal. Función renal.

POSTERIOR URETHRAL VALVES, UNILATERAL VESICoureTERAL REFLUX AND RENAL DYSPLASIA (VURD SYNDROME). LONG-TERM FOLLOW-UP OF KIDNEY FUNCTION

Posterior urethral valves, unilateral vesicoureteral reflux and renal dysplasia (VURD syndrome) is an infrequent entity in childhood that has provoked multiple controversies. The shortage of studies that evaluate the long-term outcome in these children prompted up to write the present article.

Three patients that met strict criteria for a diagnosis of VURD syndrome were retrospectively reviewed, with spe-

cial emphasis on several indicators of renal function in these patients at diagnosis and in adulthood.

The three patients currently have normal renal function, unlike a large percentage of patients diagnosed with posterior urethral valves with vesicoureteral bilateral reflux.

Although the sample is small, our results support the hypothesis of good long-term renal function in affected children.

Key words:

VURD syndrome. Posterior urethral valves. Vesicoureteral reflux. Renal dysplasia. Renal function.

INTRODUCCIÓN

La asociación de válvulas de uretra posterior, reflujo vesicoureteral (RVU) unilateral persistente y displasia renal se conoce desde 1982 como síndrome VURD (*posterior urethral valves, unilateral vesicoureteral reflux and renal dysplasia*), cuando Hoover y Duckett lo describieron tras analizar retrospectivamente 38 casos de niños con válvulas de uretra y reflujo vesicoureteral, de los cuales 10 cumplían los criterios diagnósticos¹. Desde ese momento, han sido varios los autores que se han interesado por dicha asociación, prestando especial atención al pronóstico de la función renal a largo plazo.

La presencia de displasia renal en niños con obstrucción uretral congénita de etiología diversa es conocida, y se ha citado en publicaciones previas²⁻⁴ aunque, desde siempre, han existido controversias en torno a la causa responsable de la falta de maduración del parénquima renal.

El propósito de este artículo es describir nuestra experiencia y aportar datos en cuanto al seguimiento de la función renal de estos pacientes desde la niñez a la adolescencia (en un caso) y edad adulta (en los otros dos),

Correspondencia: Dr. V.M. García Nieto.

La Rosa, 79, 2º izqda. Santa Cruz de Tenerife. España.
Correo electrónico: vgarcia@comtf.es

Recibido en septiembre de 2005.

Aceptado para publicación en noviembre de 2005.

TABLA 1. Datos clínicos y analíticos en el momento del diagnóstico

| Caso | Edad dx | Qx inicial | Creat 1 (mg/dl) | FGR 1 (ml/min/1,73 m ²) | RVU grado V | Eqx |
|------|------------|------------|-----------------|-------------------------------------|-------------|----------|
| 1 | Intraútero | DV + F | 1,06 | 18,09 | Derecho | 1 mes |
| 2 | 20 días | DV + F | 0,91 | 33,9 | Derecho | 1 mes |
| 3 | 2 meses | DV + F | 1,6 | 16,8 | Izquierdo | 10 meses |

Edad dx: edad al diagnóstico; Qx inicial: tratamiento quirúrgico inicial; DV: derivación externa; F: fulguración transuretral; Creat 1: Concentraciones de creatinina en plasma al diagnóstico; FGR 1: función glomerular renal calculada con la fórmula de Schwartz al diagnóstico; RVU: reflujo vesicoureteral; Eqx: edad a la que se realizó la nefrectomía.

TABLA 2. Datos concernientes a la función renal final

| Caso | Edad actual (años) | ITU | Creat 2 (mg/dl) | FGR 2 (ml/min/1,73 m ²) | Osmolalidad (mOsm/kg) | MAU (µg/µmol) | NAG (U/g) | DMSA |
|------|--------------------|-----|-----------------|-------------------------------------|-----------------------|---------------|-----------|------|
| 1 | 21 | Sí | 0,8 | 130,2 | 722 | 2,5 | 2,6 | Sc |
| 2 | 21 | Sí | 1 | 86,7 | 733 | 0,8 | 0,5 | Sc |
| 3 | 15 | Sí | 0,9 | 82 | 540 | 1,73 | 5 | Sc |

ITU: infecciones del tracto urinario febriles en la edad pediátrica; Creat 2: concentraciones plasmáticas de creatinina; FGR 2: función glomerular renal (aclaramiento de creatinina); osmolalidad: valor máximo obtenido en la prueba de concentración con desmopresina intranasal; MAU: índice MAU/creatinina; NAG: índice N-acetilglucosaminidasa/creatinina; DMSA: gammagrafía renal realizada con ^{99m}Tc DMSA; Sc: sin cicatrices renales en la gammagrafía.

algo que, según nuestra información, no ha sido publicada hasta ahora en la literatura médica española.

PACIENTES Y MÉTODOS

Se analizaron retrospectivamente 3 casos que cumplían criterios diagnósticos de síndrome VURD en un período de 19 años (1984-2003). Se han registrado diversos datos en el momento del diagnóstico (edad, signos y síntomas, pruebas de imagen, técnicas quirúrgicas iniciales, momento de la nefrectomía, hallazgos histológicos y parámetros de función renal en sangre y orina (tabla 1) y los datos concernientes a la función renal final (tabla 2). Sólo se cuenta con datos ecográficos prenatales en uno de los casos por no estar estandarizada, en esos años, la ultrasonografía en el control rutinario de la mujer gestante en nuestro país.

El aclaramiento de creatinina se calculó mediante la fórmula de Schwartz. La prueba de concentración urinaria se llevó a cabo tras la administración intranasal de una única dosis de 10 µg de desmopresina (DDAVP) en el momento del diagnóstico y de 20 µg en la última determinación.

RESULTADOS

El caso 1 fue diagnosticado intraútero, mientras que los otros 2 casos lo fueron en el primer mes de vida. El caso 2 se presentó como masa abdominal palpable a los 20 días de vida, irritabilidad y rechazo de la alimentación. En este paciente se demostró por laparotomía la presencia de una invaginación intestinal concomitante. El caso 3 empezó con problemas para la micción (chorro miccional *babeante* continuo), pérdida de peso e hipertermia; se constató una infección de vías urinarias (probable pielonefritis aguda bacteriana por *E. coli*).

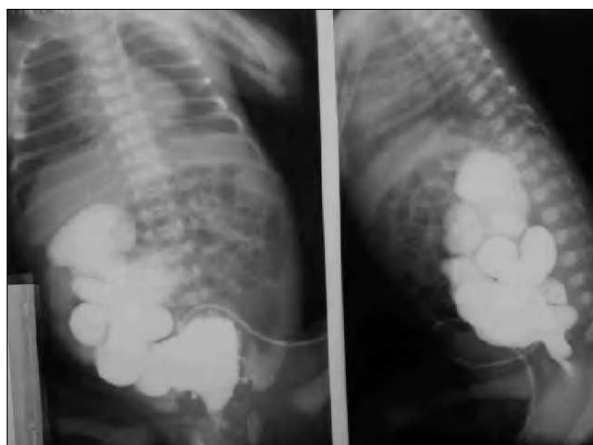


Figura 1. Cistouretrografía del paciente 2, en la que se observa un reflujo vesicoureteral grado V en el lado derecho y la vejiga trabeculada.

Los 3 pacientes cumplían criterios estrictos de síndrome VURD (una vez que fueron nefrectomizados), y se encontraron diversos hallazgos histopatológicos en el riñón ipsilateral al reflujo. En todos ellos se refería una alteración de pequeños islotes de parénquima renal bien diferenciado con otras zonas en las que destacaba la inmadurez de los glomérulos y de las estructuras tubulares en el seno de una matriz mesenquimatosa con alteraciones vasculares de diferente grado (dismorfia e indiferenciación). La ausencia de función del riñón displásico fue evidenciada mediante un renograma isotópico.

Todos presentaban en el momento del diagnóstico RVU unilateral grado V (fig. 1), dos de ellos en el lado derecho y uno en el izquierdo. La hidronefrosis renal y el megauréter contralaterales de origen obstructivo fueron también

hallazgos comunes a los tres. En todos los casos se comprobó estenosis de la unión vesicoureteral en el lado sano. Los 3 pacientes fueron sometidos a fulguración de las válvulas, nefroureterectomía del riñón displásico y derivación externa (ureterocutaneostomía) contralateral, con cierre posterior.

La determinación de creatinina plasmática inicial se encontraba alterada (media: 1,23 mg/dl) en los 3 pacientes, así como la función glomerular renal (FGR) determinada mediante el cálculo del aclaramiento de creatinina (media: 22,3 ml/min/1,73 m²) (tabla 1).

Los valores analíticos al acabar el período de estudio se hallan reflejados en la tabla 2. Cabe destacar que en los 3 pacientes persiste un defecto leve en la capacidad de concentración urinaria. Los valores de creatinina se encuentran en todos los casos dentro de rango normal, así como los de la FGR. El paciente 1 presentaba microalbuminuria persistentemente elevada, por lo que, en la actualidad recibe tratamiento con un inhibidor de la enzima convertidora de la angiotensina (IECA) (enalapril). Ninguno cumple criterios diagnósticos de insuficiencia renal crónica. La eliminación urinaria de N-acetilglucosaminidasa es normal. En ninguno de los 3 casos existen imágenes compatibles con cicatrices en el riñón sano al realizar la gammagrafía renal con ^{99m}Tc-DMSA.

DISCUSIÓN

A pesar de que la relación entre válvulas de uretra posterior y displasia renal ha sido plenamente establecida², continúa en controversia la causa última de dicha asociación. Así, para algunos autores la hiperpresión generada proximalmente a la obstrucción uretral es la principal responsable de las alteraciones del parénquima renal (intraútero)^{3,4}. En cambio, para otros existe un defecto común en el desarrollo del riñón y de las vías urinarias de estos fetos (teoría del brote o *bud theory*).

Inicialmente Beck⁴, en consonancia con Osathanondh y Potter⁵, demostró en modelos experimentales animales el hallazgo de cambios displásicos en riñones que eran obstruidos en etapas tempranas de la embriogénesis. Los estudios ya clásicos de Henneberry y Stephens⁶, y anteriormente de Mackie y Stephens⁷, dieron luz a la teoría del brote, la cual defiende el origen común de la displasia renal, de las válvulas de uretra posterior y, por ende, del RVU. De forma grosera, se puede resumir que estos autores observaron que todos los riñones displásicos de estos pacientes asocian RVU, mientras que no todos los RVU se acompañan, necesariamente, de displasia. Estudiaron la región distal del uréter y concluyeron que los riñones eran tanto más displásicos cuanto más lateralizada era la inserción ureteral en la vejiga. La *teoría del brote* propugna que una localización anormal del brote ureteral primigenio en el conducto de Wölff implica una inserción ectópica del uréter en la vejiga en formación (con un túnel submucoso muy corto) e induce el desarrollo de la porción periférica

del metanefros, generando un riñón displásico. Esta teoría explicaría los resultados de múltiples publicaciones que describen la presencia de cambios displásicos primarios y secundarios en riñones de niños con válvulas de uretra posterior. Estos trabajos y otros posteriores ponen en tela de juicio la indicación de algunas intervenciones quirúrgicas fetales de descompresión de la vía urinaria⁸.

Cuando Hoover y Duckett describen el síndrome VURD¹, al igual que Greenfield et al⁹, un año más tarde, no hacen referencia a la presencia de estenosis vesicoureteral contralateral al RVU y su posible acción protectora sobre la función renal del órgano sano. En ambos casos, es Woodard^{10,11} quien, en sendas notas complementarias a los artículos, pone atención a este hecho.

El síndrome VURD se ha asociado a un excelente pronóstico en la función renal¹²⁻¹⁴, aunque, nosotros hemos comunicado un caso de evolución fatal¹⁵. En este sentido, Cuckow et al¹⁶ en su artículo sobre seguimiento a largo plazo de estos pacientes, indicaron que las concentraciones plasmáticas de creatinina eran normales en el 67% de los casos durante los primeros 2 años de vida, en el 50% entre los 4 y 5 años y sólo en el 30% entre los 8 y los 10 años. Ni Hoover y Duckett¹ ni Greenfield et al⁹ han comunicado un seguimiento prolongado de los niños con síndrome de VURD como para asegurar con evidencia científica aceptable acerca de la certeza de un pronóstico excelente en lo que a función renal se refiere. Es por ello, por lo que estas afirmaciones deben ser tomadas con cautela, como ya apuntaba Woodard¹¹. Existen algunos trabajos que tratan de enunciar hipótesis para explicar el aparente buen pronóstico de los pacientes con síndrome VURD. Donnely et al¹² describen varias situaciones en las que por un mecanismo que ellos definen como *pop-off* o válvula de escape, la función renal queda preservada al evitar el aumento de la presión en las vías urinarias y, por tanto, de forma retrógrada al riñón¹³. Ejemplos de situaciones en las que se da este fenómeno de escape o *pop-off*, además del síndrome VURD, son las válvulas de uretra asociadas a un gran divertículo vesical, a un urinoma o a ascitis urinaria¹³.

Finalmente, queda abierto a discusión si, en la actualidad, se debe realizar una ureterocutaneostomía en el sistema contralateral no refluente. Al solventar la obstrucción puede mejorar la hidronefrosis, como se ha señalado en alguna publicación¹⁷.

BIBLIOGRAFÍA

1. Hoover DL, Duckett, J W Jr. Posterior urethral valves, unilateral reflux and renal dysplasia: A syndrome. J Urol. 1982;128:994-7.
2. Milliken LD Jr, Hodgson NB. Renal dysplasia and urethral valves. J Urol. 1972;108:960-2.
3. Cussen IJ. Cystic kidneys in children with congenital urethral obstruction. J Urol. 1971;106:939-41.

4. Beck AD. The effect of intra-uterine urinary obstruction upon the development of the fetal kidney. *J Urol.* 1971;105:784-9.
5. Osathanondh V, Potter EL. Development of human kidney as shown by microdissection. Development of vascular pattern of glomerulus. *Arch Pathol.* 1966;82:403-11.
6. Henneberry MO, Stephens FD. Renal hypoplasia and dysplasia in infants with posterior urethral valves. *J Urol.* 1980;123:912-5.
7. Mackie GG, Stephens FD. Duplex kidneys: A correlation of renal dysplasia with position of the ureteral orifice. *J Urol.* 1975;114:274-80.
8. Haecker FM, Wehrmann M, Hacker HW, Stuhldreier G, Von Schweinitz D. Renal dysplasia in children with posterior urethral valves: A primary or a secondary malformation? *Pediatr Surg Int.* 2002;18:119-22.
9. Greenfield SP, Hensle TW, Berdon W, Wigger HJ. Unilateral vesicoureteral reflux and unilateral non-functioning kidney associated with posterior urethral valves – a syndrome? *J Urol.* 1983;130:733-8.
10. Woodard JR. Editorial comment. *J Urol.* 1982;128:997.
11. Woodard JR. Editorial comment. *J Urol.* 1983;130:738.
12. Donnelly LF, Gylys-Morin VM, Wacksman J, Gelfand MJ. Unilateral vesicoureteral reflux: Association with protected renal function in patients with posterior urethral valves. *Am J Roentgenol.* 1997;168:823-6.
13. Rittenberg MH, Hulbert WC, Snyder HM III, Duckett JW. Protective factors in posterior urethral valves. *J Urol.* 1988;140:993-6.
14. Oliveira EA, Rabelo EA, Pereira AK, Diniz JS, Cabral AC, Leite HV, et al. Prognostic factors in prenatally-detected posterior urethral valves: A multivariate analysis. *Pediatr Surg Int.* 2002;18:662-7.
15. León González JS, García Nieto V, Antón L, Pérez González E, Hernández Rodríguez A. Insuficiencia renal aguda neonatal. A propósito de un caso de síndrome VURD (vesicoureteral reflux and dysplasia). *BSCP Can Ped.* 2003;27:85-9.
16. Cuckow PM, Dinneen MD, Risdon RA, Ransley PG, Duffy PG. Long-term renal function in the posterior urethral valves, unilateral reflux and renal dysplasia syndrome. *J Urol.* 1997;158:1004-7.
17. Lee CC, Fang CC, Chou HC, Tsau YK. Urinothorax associated with VURD syndrome. *Pediatr Nephrol.* 2005;20:543-6.