

## Reflujo vesicoureteral primario detectado a través del estudio de las hidronefrosis antenatales

Dras. Laura Alconcher\* y Marcela Tombesi\*\*

### Resumen

**Introducción.** El reflujo vesicoureteral (RVU) es el responsable del 10 al 38% de las dilataciones del tracto urinario detectadas prenatalmente. Un número significativo de niños con RVU presenta daño renal en ausencia de infección urinaria previa (daño renal congénito).

**Objetivos.** Determinar: 1) el porcentaje de hidronefrosis antenatales (HNA) debidas a RVU, 2) la severidad y la unilateralidad o bilateralidad del RVU, 3) la distribución por sexo y 4) la incidencia de daño renal congénito asociado.

**Población.** Se analizaron las historias clínicas de 73 pacientes con HNA asistidos durante un período de 10 años.

**Material y métodos.** A todos se les efectuó ecografía renal y vesical después del tercer día de vida y cistouretrografía miccional durante el primer mes. El RVU se graduó de acuerdo a la Clasificación Internacional. Todos los pacientes con RVU fueron evaluados con centellografía renal. Se consideró daño renal congénito a la disminución global de la captación del ácido dimercaptosuccínico (DMSA) en ausencia de infección urinaria previa. El tiempo medio de seguimiento fue de 3,8 años (rango: 1-11 años).

**Resultados.** En 20 de 73 pacientes con HNA (27%) se diagnosticó RVU, siendo en 7 de ellos bilateral. El 80% fueron varones. El RVU fue severo (grados IV-V) en 21 de las 27 unidades renales refluyentes. Signos centellográficos de daño renal, coincidente en todos los casos con altos grados de RVU, fueron observados en 16 unidades renales y en 9 de ellas (56%) no existía antecedente de infección urinaria.

**Conclusiones.** El 27% de las HNA fueron secundarias a RVU. Las tres cuartas partes de los RVU fueron de alto grado y hubo un neto predominio en varones (relación 4:1). Un tercio de las unidades renales con RVU presentaron daño renal congénito.

**Palabras clave:** hidronefrosis antenatal, reflujo vesicoureteral, daño renal congénito.

### Summary

**Introduction.** Approximately 10 to 38% of prenatal hydronephrosis (PH) cases are secondary to vesicoureteral reflux (VUR). Renal damage without previous urinary tract infection (congenital renal damage) is present in a large number of these infants.

**Objective.** To determine: 1) the proportion of PH due to VUR, 2) the unilateral or bilateral presentation and the severity of the VUR, 3) sex distribution and 4) the incidence of congenital renal damage associated.

**Population.** The records of 73 patients with PH assisted during the last 10 years were retrospectively reviewed.

**Material & methods.** All patients were evaluated by renal and bladder sonography after the third day of life and by cystourethrography during the first month. VUR was graduated according to the International Classification. Static renography using technetium-99m dimercaptosuccinic acid (<sup>99m</sup>Tc DMSA) was performed in all the children with VUR. Congenital renal damage was defined by a homogeneous reduced uptake in patients without previous urinary tract infection. In all patients antibiotic chemoprophylaxis was indicated. The mean follow up was 3.8 years (range: 1-11 years).

**Results.** Twenty out of 73 patients with PH (27%) had VUR and in 7 cases it was bilateral. The reflux was severe (IV-V grades) in 21 out of 27 refluxing units. The diagnosis was more frequent in males (16 out of 20, 80%). Renal damage was detected in 16 refluxing units, 9 of them (56%) without previous urinary tract infection and in all the cases associated with the highest grades of reflux.

**Conclusions.** In our study 27% of the patients with PH had VUR. High grade reflux was observed in more than three quarters of the cases and predominated in males (male/female ratio 4:1). Congenital renal damage without previous urinary tract infection was detected in 33% of the refluxing units.

**Key words:** prenatal hydronephrosis, vesicoureteral reflux, congenital renal damage.

\* Unidad de Nefrourología Pediátrica.

\*\* Servicio de Diagnóstico por Imágenes.

Hospital Interzonal General de Agudos "Dr. José Penna". Bahía Blanca. Provincia de Buenos Aires.  
Correspondencia: Dra. Laura Alconcher. Hospital Interzonal General de Agudos "Dr. José Penna". Las Lomas N° 217. 8000 Bahía Blanca.

### INTRODUCCION

El control ecográfico antenatal ha permitido reconocer anomalías genitourinarias en alrededor de 1% de los recién nacidos vivos.<sup>1</sup> La anomalía más frecuentemente hallada es la hidronefrosis. La mayoría de las hidronefrosis son dilataciones del tracto urinario no obstructivas, siendo el reflujo vesicoureteral (RVU) el responsable del 10 al 38% de las mismas.<sup>2-5</sup> A diferencia del RVU diagnosticado a través del estudio de pacientes con infección urinaria (IU), que predomina en niñas y suele ser de grado leve o moderado, el RVU de diagnóstico

antenatal predomina en varones, frecuentemente es bilateral y de alto grado.<sup>3-13</sup> Un número significativo de estos pacientes presenta daño renal en la evaluación inicial, sin haber padecido IU (daño renal congénito).<sup>6-13</sup>

El objetivo de este estudio fue determinar: 1) la proporción de hidronefrosis antenatales (HNA) debidas a RVU, 2) la severidad y la unilateralidad o bilateralidad del RVU, 3) la distribución por sexo y 4) la incidencia de daño renal congénito asociado.

### Población

Se analizaron en forma retrospectiva las historias clínicas de 73 pacientes con HNA asistidos en el Hospital Penna de Bahía Blanca durante el período comprendido entre septiembre de 1989 y diciembre de 1999. Se incluyeron en un protocolo de estudio y seguimiento los pacientes con diagnóstico posnatal de RVU primario, quedando excluidos no sólo los RVU secundarios a válvula de uretra posterior o vejiga neurogénica, sino también todas las otras causas de HNA, tales como anomalías de la unión ureteropielica, anomalías de la unión vesicoureteral, ureterocele, doble sistema.

### MATERIAL Y METODOS

La mayoría de las hidronefrosis fueron detectadas en el último trimestre del embarazo, considerándose anormal una pelvis de diámetro anteroposterior mayor de 7 mm en un corte transversal. Los pacientes fueron evaluados mediante ecografía renal y vesical después del tercer día de vida para evitar el período de oliguria fisiológica que podría enmascarar una hidronefrosis real. Los estudios fueron llevados a cabo con equipos Toshiba Capasee y SIM Plus 5000 provistos de transductores sectoriales de 3,5; 5 y 7,5 Mhz obteniéndose imágenes en los planos longitudinal y transversal con el niño en decúbitos prono y supino. Se evaluaron las medidas renales (se consideraron anormales discrepancias mayores de 1 cm), ecogenicidad parenquimatosa, grosor cortical, vía urinaria y características vesicales. Durante el primer mes de vida se efectuó la cistouretrografía miccional (CUGM) bajo condiciones de aspsia utilizando contraste yodado al 17%

y evaluando las uniones vesicoureterales durante las planificaciones vesicales y las micciones. La intensidad del RVU se graduó de acuerdo a la Clasificación Internacional<sup>14</sup>: grados I y II (leve), III (moderado) y grados IV y V (severo). Cada riñón y su uréter fueron considerados como una unidad renal (UR). Los pacientes con RVU fueron evaluados con ácido dimercaptosuccínico tecnecio 99 m (DMSA Tc<sup>99m</sup>). La dosis fue determinada por peso (0,05 mCi/kg ó 1,85 MBq/kg), dosis mínima 0,3 mCi-11.1 MBq, dosis máxima 3 mCi-111 MBq. Se utilizó una cámara gamma (ADAC Pe gasys) provista de colimadores de alta resolución y se registraron imágenes posteriores y oblicuas de 300.000 y 200.000 cuentas respectivamente, 2 a 4 horas después de la inyección endovenosa del DMSA Tc<sup>99m</sup>, con el paciente en posición supina y en una matriz de 256 x 256. La función renal diferencial en lactantes con RVU unilateral fue evaluada comparando la captación del riñón refluente con la del riñón contralateral, considerándose anormal una captación menor al 40%.<sup>10</sup> En pacientes con RVU bilateral, la evaluación del daño renal fue cualitativa y se basó en la interpretación de las imágenes centellográficas.<sup>6,10</sup> El daño renal congénito se definió como una disminución global y homogénea de la captación renal en ausencia de IU previa. En todos los casos un único radiólogo pediatra evaluó las imágenes.

Los pacientes fueron seguidos por un tiempo medio de 3,8 años (r: 1-11 años). En todos los casos se indicó antibióticos en forma profiláctica a bajas dosis y se estudió la presencia de IU mediante urocultivos mensuales o en forma inmediata frente a la presencia de fiebre u otro síntoma sugestivo de infección. Las muestras fueron obtenidas al acecho, en su mayoría por personal de enfermería adiestrado al efecto y con técnica del "chorro medio". Se consideró que existía bacteriuria significativa frente al aislamiento de un único germen, con recuentos de colonias superiores a 10<sup>5</sup>UFC/ml o 10<sup>4</sup>UFC/ml en dos muestras consecutivas o más.<sup>15</sup> La función renal global fue estimada mediante determinaciones seriadas de creatinina sérica, considerándose como anormales los valores superiores a la media más 2 desvíos estándar

para la edad.<sup>16</sup> La presión sanguínea fue controlada según técnica estándar, considerándose como hipertensión arterial reiterados valores de tensión arterial sistólica o diastólica mayores al percentilo 95 para edad, sexo y talla.<sup>17</sup> El tratamiento fue conservador excepto en los pacientes con pielonefritis recurrentes.

La evaluación estadística se realizó mediante la prueba de Student considerándose significativa una  $p < 0,05$ .

**RESULTADOS**

Veinte de los 73 pacientes con HNA (27%) tenían RVU, siendo en 7 de ellos bilateral (27 UR refluyentes). En 21 de 27 UR (77,7%) el RVU fue severo (grados IV o V) (Fotografía 1). Dieciséis de los 20 pacientes con RVU eran varones (80%), con una relación varón-mujer 4:1 (Tabla 1). El centellograma renal con DMSA Tc<sup>99m</sup> reveló signos de daño renal en 16 de 27 UR (59%) y en 9 de ellas (56%) no existía el antecedente de IU (daño renal congénito). Se identificaron 3 patrones centellográficos de daño renal: 1) riñones con < 20% de función e irregular captación del radioisótopo (“shrunken kidneys”) presentes en 9 pacientes (10 UR refluyentes), 2) reducción homogénea de la captación con función renal diferencial entre 20 y 40% observada en 4 pacientes y 3) defecto de captación focal presente en los dos riñones de un 1 paciente con RVU bilateral y pielonefritis recurrentes. Los dos primeros fueron considerados patrones de daño renal congénito, siendo el tercero característico del daño renal adquirido (Fotografía 2). En todos los casos, el daño estuvo asociado a RVU de alto grado. Por el contrario, los niños con RVU leve o moderado no presentaron alteraciones centellográficas ( $p < 0,000029$ ) (Tabla 2). La ecografía posnatal fue anormal en 20 de las 27 UR refluyentes (74%), en 8 se observó hidronefrosis, en 4 una disminución severa del tamaño renal con aumento de la ecogenicidad sin hidronefrosis y en las 8 restantes, alteraciones parenquimatosas asociadas a grados variables de hidronefrosis.

Un varón con RVU masivo unilateral presentó una cardiopatía congénita asociada.

Al final del seguimiento, dos pacientes estaban en insuficiencia renal crónica. Sólo

en uno se registraron cifras de tensión arterial elevada en forma transitoria. Nueve pacientes tuvieron un episodio de IU o

TABLA 1. Unidades renales refluyentes: distribución por severidad del RVU y sexo.

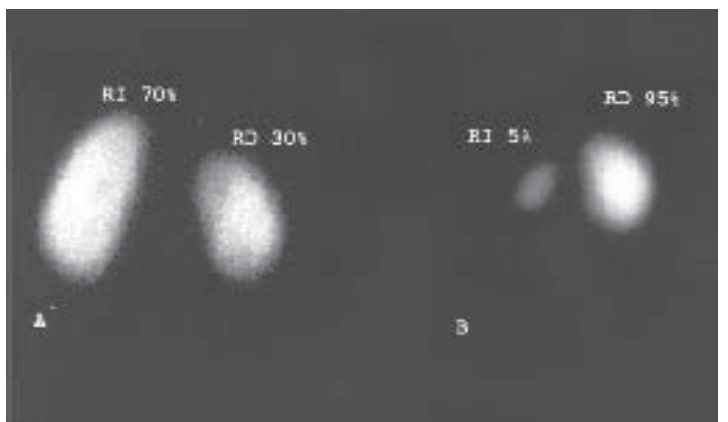
UR - Grado de RVU	Masculino	Femenino
I - II	2	1
III	3	
IV- V	18	3
Total	23	4

FOTOGRAFÍA 1



Cistourethrografía miccional. RVU severo con signos de dismorfia en las pelvis renales.

FOTOGRAFÍA 2



Patrones centellográficos de daño renal congénito: A. Disminución del tamaño del riñón derecho con menor captación global del radioisótopo ; B. Riñón izquierdo con pérdida de volumen, baja e irregular concentración del DMSA (“shrunken kidney”).

más a pesar de la profilaxis antibiótica; a dos niños con pielonefritis recurrente y función renal diferencial menor del 10% se les realizó nefroureterectomía unilateral. La anatomía patológica mostró en ambos casos una corteza renal adelgazada con glomérulos fetales, ductus primitivos e islotes de cartilago (displasia renal) (Fotografía 3). En otros cuatro, todos ellos con RVU masivo bilateral, se efectuó una vesicostomía en el primer mes de vida. A tres de ellos se les realizó reimplante ureteral mediante técnica de Cohen después del primer año de vida; el paciente restante permaneció con la vesicostomía hasta que ingresó en plan de diálisis peritoneal continua ambulatoria a la edad de 7 años.

### DISCUSIÓN

El RVU es el responsable del 10 al 38% de las HNA.<sup>2-5</sup> El porcentaje de niños con

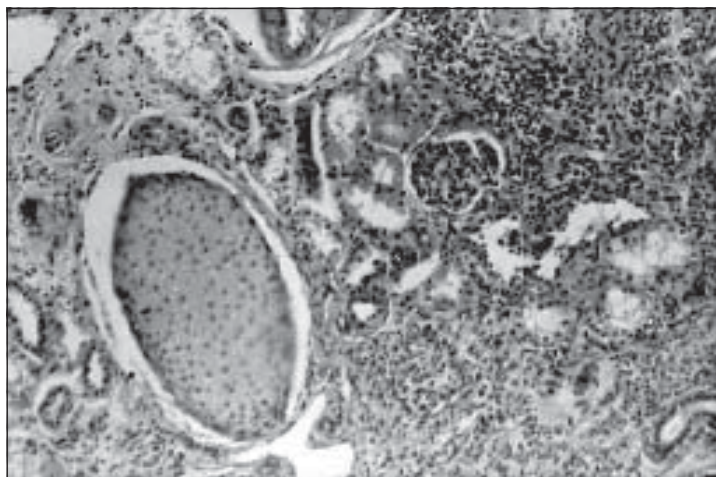
RVU resulta mayor cuando se efectúa CUGM a todos los recién nacidos con HNA, incluyendo a aquéllos con ecografía posnatal normal.<sup>2,3</sup> En nuestra serie, el 27% de las HNA estudiadas fueron secundarias a RVU, constituyendo la causa más frecuente luego de las anomalías de la unión pieloureteral, como fue comunicado previamente.<sup>4</sup> En 7 de los 20 recién nacidos, el reflujo era bilateral y tres cuartos de los reflujos (21 de 27 UR reflucentes) eran de IV y V grados. Observamos un neto predominio masculino, con una relación varón/mujer 4:1. Nuestros datos coinciden con la mayoría de las series de reflujo de diagnóstico antenatal comunicadas, no sólo en el predominio masculino sino también en la bilateralidad y el alto grado de RVU.<sup>3,13</sup> Avni y col. sugirieron que la alta prevalencia de RVU severos en varones podría deberse a una obstrucción transitoria de la uretra posterior en la vida fetal o a un desarrollo embriológico anormal de la uretra masculina.<sup>18</sup> Sillen y col. observaron aumento de la contractilidad del detrusor en lactantes con RVU masivo, con un patrón urodinámico semejante al observado en pacientes con válvula de uretra posterior.<sup>19</sup> A diferencia del RVU de detección antenatal, el RVU reconocido a través del estudio de pacientes con IU predomina en niñas, más frecuentemente es de grado leve a moderado y el daño, cuando está presente, es focal (escara pielonefítica).<sup>11,12</sup> Aproximadamente un cuarto de los pacientes con RVU de diagnóstico antenatal desarrollan IU durante el seguimiento.<sup>8,13</sup> En nuestro estudio, 9 de 20 lactantes tuvieron IU en un tiempo medio de seguimiento de 3,8 años; en 3 pacientes fue un único episodio asintomático, en los 6 restantes fueron brotes pielonefíticos recurrentes y se resolvieron quirúrgicamente.

Alrededor del 60% de nuestros niños con RVU presentaron daño renal, coincidiendo en todos los casos con los grados más severos de RVU. Marra y col. demostraron la presencia de daño renal en niños que no habían presentado IU (daño renal congénito).<sup>6</sup> En 9 de 27 UR estudiadas (33%), se detectaron signos de daño renal sin antecedentes de IU. El patrón centellográfico del daño renal congénito consiste en disminución global de la captación del radio-

TABLA 2. Unidades renales reflucentes: relación entre el daño renal evaluado con DMSA Tc<sup>99m</sup> y la severidad del RVU.

UR-grado de RVU	DMSA N captación >40%	Defecto focal de captación	Captación 40 a 20 %	Captación <20%
I- II	4			
III	3			
IV- V	4	2	4	10
Total	11	2	4	10

FOTOGRAFÍA 3



Anatomía patológica: Corteza renal adelgazada con glomérulos fetales, ductus primitivos e islotes de cartilago (displasia renal).



isótopo, diferente de los defectos focales observados en las escaras pielonefríticas. En coincidencia con lo observado por Polito y col., nosotros identificamos dos patrones centellográficos de daño renal congénito:<sup>11</sup> disminución global y homogénea de la captación del radiofármaco y riñones escasamente funcionantes con irregular concentración del DMSA Tc<sup>99m</sup> ("shrunken kidneys") (*Fotografía 2*). La distinción entre daño renal congénito y adquirido a través de la infección urinaria no siempre es clara y eventualmente pueden coexistir. Con un criterio estricto nosotros sólo incluimos en el grupo de daño renal congénito a los pacientes que nunca tuvieron infección urinaria. Es probable que en un número significativo de pacientes con pielonefritis aguda recurrente y riñones severamente dañados, el daño pielonefrítico haya ocurrido sobre un riñón displásico, como quedó confirmado con la anatomía patológica de los dos niños en quienes se realizó nefroureterectomía.

Un cuidadoso estudio ecográfico neonatal puede alertar sobre la presencia de daño renal congénito. En 12 de 16 UR con daño centellográfico (75%), la ecografía mostró disminución del volumen renal con aumento de la ecogenicidad cortical y pérdida de la diferenciación corticomedular con hidronefrosis o sin ella. La patogenia del daño renal congénito no está del todo clara. Se ha postulado que el RVU masivo podría condicionar el desarrollo de hipodisplasia, a través de la inducción de un blastema metanéfrico anormal.<sup>6,11,23,24</sup> Nguyen y col. especulan que la displasia renal podría ser consecuencia de un RVU estéril, de alta presión, secundario a una obstrucción funcional y transitoria del flujo urinario.<sup>10</sup> Los hallazgos urodinámicos observados por Sillen y col. apoyarían este mecanismo obstructivo.<sup>19</sup> Sin embargo la teoría expuesta no permitiría explicar por qué algunos pacientes con RVU masivo bilateral sólo presentan daño unilateral.

Existen controversias en cuanto a la indicación de cirugía en los pacientes con RVU de diagnóstico antenatal. Yu y col. propusieron una cirugía antirreflujo precoz en pacientes con daño renal congénito antes de que desarrollen la primera IU aduciendo la alta susceptibilidad a la in-

fección y desarrollo de nuevas escaras en este grupo de pacientes.<sup>25</sup> Contrariamente, otros autores recomiendan un tratamiento conservador por la alta tasa de resolución espontánea.<sup>7,8,20-22,26</sup> Un trabajo reciente sobre la historia natural del RVU de detección antenatal ha demostrado que aproximadamente la mitad de los RVU de III a V grados se resuelven completamente a la edad de 20 meses.<sup>13</sup> Nosotros no realizamos en forma sistemática y periódica CUGM a todos los pacientes, por lo cual desconocemos con exactitud el porcentaje de resolución. El tratamiento fue conservador en todos los casos excepto en los pacientes con brotes pielonefríticos.

Si bien el daño renal congénito no puede prevenirse, la importancia del diagnóstico precoz del RVU así como del cuidadoso seguimiento de estos pacientes, reside en tratar de evitar brotes pielonefríticos e intentar minimizar la progresión del daño renal.

## CONCLUSIONES

El 27% de las HNA fueron debidas a RVU. En el 35% de los recién nacidos el RVU fue bilateral. Hubo un neto predominio de varones y de RVU de alto grado. Aproximadamente el 60% de las UR presentaron daño renal y en la mitad de ellas no existía antecedente de IU previa.

## Agradecimiento

Al Dr. Francisco Spizzirri, por su colaboración en la revisión del manuscrito. ■

## BIBLIOGRAFIA

1. Grignon A, Filion R, Filiatrault D et al. Urinary tract dilatation in utero: classification and clinical applications. *Radiology* 1986; 160:645-647.
2. Zerin JM, Ritchey ML, Chang A. Incidental vesicoureteral reflux in neonates with antenatally detected hydronephrosis and other renal abnormalities. *Pediatr Radiol* 1993; 187:157-160.
3. Tibballs JM, De Bruyn R. Primary vesicoureteric reflux - how useful is postnatal ultrasound? *Arch Dis Child* 1996; 75:444-447.
4. Alconcher L, Tombesi M. Anomalías nefrourológicas detectadas intraútero: evolución postnatal. *Arch. argent. pediatr* 1998; 96: 163-168.
5. Martin AJ, Peiró JL, Chicaiza E, Gosálbez R. Diez años de diagnóstico prenatal de uropatías. Estudio y conclusiones. *Cir Pediatr* 1998; 11:55-63.
6. Marra G, Barbieri G, Dell'Agnola C et al. Congenital renal damage associated with primary vesicoureteral reflux detected prenatally in male infants. *J Pediatr* 1994; 124:726-730.

7. Assael BM, Guez S, Marra G, Secco E et al. Congenital reflux nephropathy: a follow-up of 108 cases diagnosed perinatally. *Br J Urol* 1998; 82:252-257.
8. Elder J. Commentary: Importance of antenatal diagnosis of vesicoureteral reflux. *J Urol* 1992; 148:1750-1754.
9. Stock JA, Wilson D, Hanna MK. Congenital reflux nephropathy and severe unilateral reflux. *J Urol* 1998; 160 (3 Pt 2):1017-1018.
10. Nguyen HT, Bauer SB, Peters CA, Connolly LP, et al. <sup>99m</sup>TcTechnetium dimercapto-succinic acid renal scintigraphy abnormalities in infants with sterile high grade vesicoureteral reflux. *J Urol* 2000; 164:1674-1679.
11. Polito C, La Manna A, Rambaldi PF, Nappi B, Mansi L, Di Toro R. High incidence of a generally small kidney and primary vesicoureteral reflux. *J Urol* 2000; 164:479-482.
12. Lama G, Russo M, De Rosa E, Mansi L et al. Primary vesicoureteric reflux and renal damage in the first year of life. *Pediatr Nephrol* 2000; 15: 205-210.
13. Farhat W, McLorie G, Geary D et al. The natural history of neonatal vesicoureteral reflux associated with antenatal hydronephrosis. *J Urol* 2000; 164:1057-1060.
14. International Reflux Study Committee: Medical versus surgical treatment of primary vesicoureteral reflux: a prospective international reflux study in children. *J Urol* 1981; 125:277-283.
15. Hansson S, Jodal U. Urinary tract infection. En: Barrat TM, Avner E, Harmon W. *Pediatric Nephrology* 4<sup>th</sup> ed. Lippincott: Williams & Wilkins, 1999: 835.
16. Chantler C, Holliday M. Progressive loss of renal function. En: Holliday MA, Barrat TM, Vernier RL (ed). *Pediatric Nephrology*. 2<sup>nd</sup> ed. London: WB Saunders, 1975:778.
17. Update on the 1987 Task Force Report on High Blood Pressure in Children and Adolescents. *Pediatrics* 1996; 98: 649.
18. Avni EF, Gallety E, Rypens F, Hall M, Dedeire S, Shulman CC. A hypothesis for the higher incidence of vesicoureteral reflux and primary megaureters in male babies. *Pediatr Radiol* 1992; 22: 1-4.
19. Sillen U, Hjalmas K, Aili M, Bjure J, Hanson E, Hansson S. Pronounced detrusor hypercontractility in infants with gross bilateral reflux. *J Urol* 1992 ; 148:598-599.
20. Steele BT, Robitaille P, De Maria J, Gignon A. Follow-up evaluation of prenatally recognised vesicoureteric reflux. *J Pediatr* 1989; 115: 95-96.
21. Herndon CD, McKenna PH, Kolon TF, Gonzales ET, Baker LA, Docimo SG. A multicenter outcome analysis of patients with neonatal reflux presenting with prenatal hydronephrosis. *J Urol* 1999; 162:1203-1208.
22. Gordon AC, Thomas DF, Arthur RJ, Irving HC, Smith SE. Prenatally diagnosed reflux: a follow-up study. *Br J Urol* 1990; 65(4):407-412.
23. Mackie GG, Stephens FD. Duplex kidneys: a correlation of renal dysplasia with position of the ureteral orifice. *J Urol* 1975; 114: 274-280.
24. Sommer JT, Stephens FD. Morphogenesis of nephropathy with partial ureteral obstruction and vesicoureteral reflux. *J Urol* 1981; 125: 67.
25. Yu TJ, Chen W, Chen H. Early versus late management of fetal reflux nephropathy. *J Urol* 1997; 157:1416-1418.
26. Belman B. Editorial comment. *J Urol* 1997; 157: 1418-1419.