

DATE ANATOMO-ONTOGENETICE PRIVIND ASPECTE MALFORMATIVE RENO-URETERALE IN SINDROMUL CHARGE

CARMEN MICU^{1,3}, MIHAELA MURESAN², BOGDAN. MICU³, GABRIELA ZAHARIE⁴, ANA-NADIA SCHMIDT¹, NICOLAE MIU⁵

1 - Catedra de Anatomie si Embriologie - Universitatea de Medicina si Farmacie “Iuliu Hatieganu” Cluj-Napoca

2 - Catedra de Anatomie Patologica - Universitatea de Medicina si Farmacie “Iuliu Hatieganu” Cluj-Napoca

3 - Catedra Chirurgie V Cluj-Napoca - Universitatea de Medicina si Farmacie “Iuliu Hatieganu” Cluj-Napoca

4 - Catedra de Neonatologie - Universitatea de Medicina si Farmacie “Iuliu Hatieganu” Cluj-Napoca

5 – Catedra Pediatrie II - Universitatea de Medicina si Farmacie “Iuliu Hatieganu” Cluj-Napoca

Rezumat

Sindromul CHARGE reprezinta o entitate clinica rara ce implica o multitudine de anomalii congenitale ce necesita o abordare multidisciplinara. Acronimul CHARGE include sase caracteristici esentiale: coloboma, anomalii cardiace, atrezie coanala, retard al cresterii si dezvoltarii, malformatii uro-genitale, malformatii auriculare. Malformatiile reno-ureterale, incluse in cadrul caracteristicilor minore ale sindromului CHARGE, au o prevalenta mai mare decat s-a considerat initial (40%), cele mai frecvent intalnite in cadrul acestui sindrom fiind rinichiul unic congenital, rinichi hipoplazic, rinichiul ectopic, hidronefroza si refluxul vesico-ureteral.

Cuvinte cheie: malformatii reno-ureterale, sindrom CHARGE, ontogenie

Anatomical and ontogenetic considerations of the reno-ureteral malformations in CHARGE syndrome

Abstract

CHARGE syndrome is a rare clinical entity that involves a multitude of congenital anomalies that require a multidisciplinary approach. The acronym CHARGE includes six essential characteristics: coloboma, heart anomalies, choanal atresia, retardation of growth and development, uro-genital malformations, auricular malformations. Reno-ureteral malformations, included in minor characteristics of CHARGE syndrome, have a higher prevalence than initially considered (40%), most

commonly seen in this syndrome is congenital solitary kidney, renal hypoplasia, ectopic kidney, hydronephrosis and vesico-ureteral reflux.

Keywords: reno-ureteral malformations, CHARGE syndrome, ontogeny

Introducere

Sindromul Charge a fost descris pentru prima data in 1979 de catre Hall et al., la 17 copii cu multiple anomalii congenitale, toti prezentand atrezie choanala. In acelasi an, Hittner a raportat prezenta acestui sindrom la 10 copii, care pe langa coloboma prezentau si multiple anomalii congenitale, astfel incat acest sindrom a fost initial numit sindromul Hall-Hittner. Primul care a introdus acronimul CHARGE a fost Pagon et al. in 1981. Criteriile de diagnostic initial necesitau prezenta a patru din cele sase caracteristici: coloboma, anomalii cardiace, atrezie choanala, retard al cresterii si dezvoltarii, malformatii uro-genitale, malformatii auriculare/ surditate. In momentul actual se considera prezenta unor criterii majore, respectiv criterii minore de diagnostic. Criteriile majore sunt acele caracteristici ce apar frecvent in cadrul sindromului CHARGE, dar sunt relativ rare in alte boli. Criteriile minore nu apar neaparat mai rar, dar sunt mai putin specifice sindromului CHARGE.[1,2,3]

Diagnosticul de sindrom CHARGE ar trebui suspiciat la orice nou nascut ce prezinta toate cele patru caracteristici majore: atrezie choanala, coloboma, anomalii auriculare si ale nervilor cranieni. Deasemenea, pacientii cu trei caracteristici majore si trei caracteristici minore au o probabilitate crescuta de a prezenta sindrom CHARGE. La unii copii, palatoschizisul inlocuieste atrezia choanala. In unele cazuri sindromul Charge este dificil de detectat in perioada neonatala, fiind suspiciat la orice copil care prezinta unul sau doua criterii majore si cateva criterii minore. Sindromul Charge poate fi suspiciat si in absenta colobomei sau a atreziei choanale. Fiecare caracteristica poate sa varieze de la severa la absenta la diferiti copii.[1,2,3]

Criteriile majore ale sindromului CHARGE (frecvente in sindromul CHARGE si relativ rare in alte boli)

Coloboma irisului, retinei, coroidului, maculei sau discului, microftalmie, anoftalmie; pot cauza probleme de vedere, fotofobie, dezlipire de retina.

Atrezia/stenoza choanala poate fi unilaterală/bilaterală, osoasă/ membranoasă; cheilopalatoschizis



Figura nr.1: Cheilognatopalatoschizis

Anomalii ale nervilor cranieni I determina diminuarea sau pierderea mirosului, IX/X pot cauza dificultati de inghitire, aspiratie; VII- paralizie faciala uni sau bilaterală.

Malformatii ale urechii externe, mijlocii sau interne care pot determina surditate, infectii cronice ale urechii medii, probleme vestibulare afectand echilibrul si/sau abilitatile motorii

Criteriile minore ale sindromului CHARGE (importante, dar mai dificil de diagnosticat, sau mai putin specifice pentru CHARGE)

Malformatii renoureterale – rinichi hipoplazic, rinichi ectopic, hidronefroza, agenezie renala uni sau bilaterală, pelvis renal bifid, duplicatie ureterala, ureter bifid, reflux vesicoureteral, stenoze ureterale, hipoplazia suprarenalei

Malformatii cardiovasculare pot fi variate ca de exemplu tetralogia Fallot, anomalii de arc aortic, DSA, DSV.



Figura nr.2: Malformație cardiacă complexă (DSA,DSV,Ventricul drept cu dubla cale de ejecție)

Anomalii genitale–criptorhidie,labii hipoplazice,hipogonadism

Facies caracteristic CHARGE- aplazizarea bazei de implantare a nasului, asimetrie faciala

Deficit in crestere si dezvoltare - talie mica, retard mental sau motor, comportament obsesiv compulsiv la varsta adulta, ADHD

Anomalii osoase – scoliosa, osteoporoza

Malformatii SNC – arhinencefalie, agenezie de vermis, hidrocefalie, hemoragii subarahnoidiene



Figura nr.3: Hemoragie subarahnoidiană

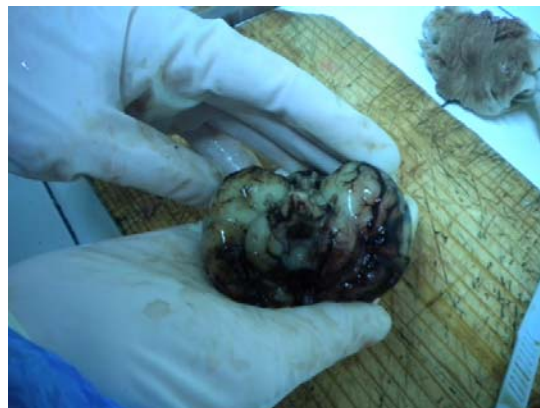


Figura nr.4: Agenezie de vermis cu ventricul IV dilatat

Alte anomalii – anomalii ale mainii (clinodactilie, sindactilie,camptodactilie, polidactilie), fistula traheoesofagiana, anomalii ale plamanilor(lobatie incompleta, scizuri suplimentare)

Consideratii anatomice

Rinichiul poseda la exterior o capsula fibroasa, sub care se afla parenchimul renal, format la randul lui dintr-o substanta periferica, numita corticala si o substanta profunda, numita medulara. Parenchimul delimiteaza o cavitate, sinusul renal, care contine elementele pediculului renal. Sinusul renal este o excavatie situata in interiorul rinichiului, care contine grasime, vase si nervi, precum si canalele excretoare ale rinichiului (calicele si pelvisul renal). Peretii sinusului prezinta doua tipuri de proeminente: papilele renale (apartin medularei si patrund in caliciile mici) si proeminentele interpapilare (apartin coloanelor renale ale corticalei).[4,5,6]

Parenchimul renal este format din doua zone, medulara si corticala, diferite atat prin originea lor embriologica, cat si prin organizarea morfologica si functionala.

Medulara rinichiului este formata din piramidele renale Malpighi, inconjurate din toate partile de corticala.Corticala constituie o substanta continua, care se insinueaza si intre piramidele renale, formand coloanele renale Bertin.

Sistemul de tubi din rinichi este constituit din doua segmente, diferite ca origine ontogenetica, structura morfologica si organizare functionala. Cele doua segmente sunt nefronii si ductele colectoare. Nefronii sunt asezati in corticala, provin din tesut metanefrogen embrionar si reprezinta portiunea secretorie. Nefronii independenti se deschid intr-un sistem de tubi colectori care conflueaza, formand tubii papilari Bellini, care se varsa in calicele mici.Tubii colectori sunt formati prin

ramificarea mugurelui ureteral, un derivat al ductului mezonefric Wolff. Tubii colectori nu mai aparțin nefronilor. Ei sunt situați în marea lor majoritate în medulară, funcția lor principală fiind cea de colectare și excreție a urinei. În raport cu diametrul, structura citologică și așezarea lor topografică se disting trei categorii principale de tubi colectori: piesele intermediare, tubii colectori drepti și ductele papilare Bellini. Ductele papilare Bellini se deschid prin orificiile papilare la nivelul caliciilor mici. Urina, eliminată prin orificiile papilare, trece în caliciile mici, caliciile mari, pelvisul renal și de aici în ureter, care o conduce la vezica urinară.

Din punct de vedere topografic, în porțiunea convolută a corticalei se localizează glomerulii, tubii contorți proximal și distal. În porțiunea radiată a corticalei se situează piesele intermediare, porțiuni ale tubilor drepti aparținând segmentelor proximal și distal. La nivelul medulei se localizează tubii drepti ai segmentelor proximal și distal, segmentele intermediare și tubii colectori. [4,5,6,7,8]

Considerații ontogenetice

Dezvoltarea rinichiului

Sistemul urinar se dezvoltă de la nivelul mezenchimului intermediar, pe seama caruia se dezvoltă trei categorii de sisteme nefrice: pronefrosul, mezonefrosul și metanefrosul (rinichiul definitiv).

Pronefrosul se dezvoltă din mezenchimul intermediar din regiunea cervicală începând cu săptămâna a patra, sub aspectul unor mici formațiuni epiteliale veziculoase denumite nefrotoame cervicale. La om pronefrosul este nefuncțional și dispare la sfârșitul săptămânii a patra. [9,10,11,12]

Mezonefrosul se dezvoltă de la nivelul mezenchimului intermediar tot în săptămâna a patra sub forma unor perechi de tubuli mezonefrici (nefroni). Fiecare tubul mezonefric se dezvoltă inițial sub aspectul unei condensări de celule mezenchimale, care formează vezicule. Una din extremitățile veziculei crește în direcția ductului mezonefric și se deschide la nivelul acestuia, în timp ce extremitatea medială se dilată și se invaginează. Stratul extern formează capsula glomerulară Bowman, iar stratul intern se diferențiază sub forma podocitelor mezonefrice, care îmbracă ghemul de capilare ce inmuguresc din aorta dorsală pentru a forma glomerulul. S-a estimat prezenta a 70-80 de tubuli mezonefrici din care se dezvoltă un număr echivalent de glomeruli. Acești tubuli mezonefrici nu sunt toți prezenți în același stadiu, rar întâlnim mai

mult de 30-40 la același embrion, deoarece tubulii și glomerulii mai craniali se dezvoltă și se atrofiază înaintea dezvoltării tubulilor mai caudali. La sfârșitul săptămânii a șasea mezonefrosul este prezent de o parte și de alta a mezenterului dorsal, bilateral, sub forma crestei mezonefrice sau corpul lui Wolff, care se proiectează în cavitatea celomică, de la nivelul septului transvers până la nivelul segmentului a treilea lombar. Există anumite similitudini structurale între mezonefros și rinichiul definitiv sau metanefros, dar nefronul mezonefric se caracterizează prin absența unui segment care reprezintă echivalentul ramurii decedente a ansei Henle. Mezonefrosul este funcțional și produce mici cantități de urină între săptămânile șase și zece, după care involuează. [5,6,9,12]

Pronefrosul și mezonefrosul sunt structuri liniare tubulare distribuite craniocaudal de-a lungul axului embrionului ce au ca rezultat producția unor cantități mici de urină hipotonică. Spre deosebire de acestea, care sunt organe urinare tranzitorii, tubulii de la nivelul rinichiului metanefric (rinichiul definitiv) sunt situați concentric, iar ansele Henle sunt orientate înspre pelvisul renal, rezultând producția de urină hipertonică. [9,10,11,12]

Metanefrosul se dezvoltă din mugurele ureteral (evaginație a ductului mezonefric) și dintr-o condensare mezenchimala, blastemul metanefric. Mezenchimul angiogenic migrează la nivelul blastemului metanefric puțin mai târziu pentru a forma glomerulii și vase recte.

Dezvoltarea ureterului

Mugurele ureteral se formează aproximativ în ziua 28, iar în jurul zilei 32 fiecare mugure ureteral penetrează blastemul metanefric și începe să se bifurce. În săptămâna a șasea metanefrosul constă în doi lobi separați printr-un sant, iar la sfârșitul săptămânii 16 sunt deja formați 14-16 lobi. Între mugurele ureteral și blastemul metanefrogen există efecte inductive reciproce. Ureterele și sistemul tubilor colectori sunt diferențiați din mugurele ureteral, în timp ce nefronii sunt diferențiați din blastemul metanefrogen. Sistemul de tubi colectori se formează prin bifurcarea secvențială a mugurelui ureteral. Când mugurele ureteral contactează pentru prima dată blastemul metanefrogen, varful sau expansiunea va da naștere pelvisului renal. În săptămânile 6-8 se formează prin bifurcări ale mugurelui ureteral care concresc ulterior calicele mari, calicele mici și tubii colectori. Urina

trece prin sistemul de tubi colectori spre ureter și se acumulează în vezică. Anomalii pot să apară dacă ureterul înmugurește de pe o poziție incorectă de-a lungul ductului mezonefric și, din această cauză va fi incorect incorporat în peretele posterior al vezicii.

Nefronii se formează în baza unei vezicule ce naște din blastemul metanefrogen[5,6,9]. Ca și în cazul mezonefrosului, unitatea constând dintr-o capsulă Bowman și un glomerul este denumită corpuscul renal. Tubul metanefric se diferențiază pentru a forma restul elementelor nefronului: tubul contort proximal, bratele descendent și ascendent ale ansei Henle și tubul contort distal. În timpul săptămânii a zecea extremitatea tubului contort distal se conectează la ductele colectoare și mezonefrosul devine funcțional. Structura rinichiului este definitivată între săptămânile 5 și 15. Rinichiul metanefric este localizat inițial sacral. Între săptămânile șase și nouă rinichiul migrează ascendent ajungând în regiunea lombară. Rinichiul ascendent este revascularizat progresiv de către o serie de artere înmugurind din aorta dorsală, iar artera din regiunea sacrată involuează.

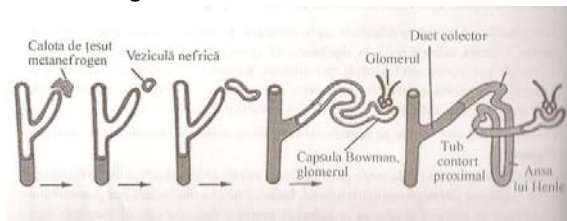


Figura nr.5: Dezvoltarea nefronului

O serie de anomalii renale pot să apară datorită variațiilor în ascensiune. Uneori una sau mai multe dintre arterele renale inferioare nu involuează persistând sub forma arterelor renale accesorii. Altele rinichiul nu ascensionează și devine rinichi pelvin. Rinichiul poate fi situat în mod congenital la diferite distanțe de loja lombodiafragmatică. Această deplasare poartă numele de ectopie renală, ce poate fi directă sau încrucișată.[5,6,9,13]

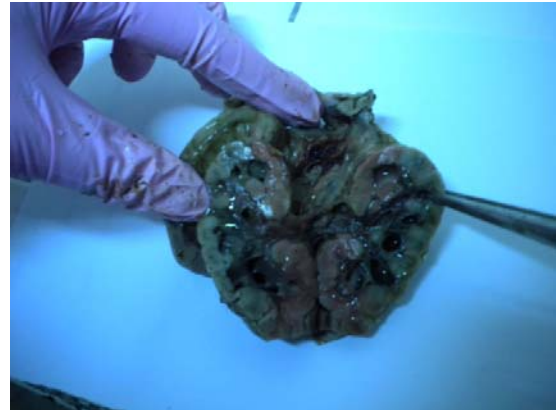


Figura nr.6: Hidronefroza. Stenoza ureterala. Hipoplazie suprarenaliană

Pelvisul renal bifid este o anomalie relativ frecvent întâlnită, inclusiv în cadrul sindromului CHARGE. Această anomalie rezultă prin divizarea mugurelui ureteral, primordiul pelvisului renal și al ureterului. Dimensiunea duplicației ureterale este în strânsă relație cu completarea diviziunii diverticulului metanefric. Pelvisul renal bifid și/sau ureterul bifid pot fi uni sau bilaterale. Ureterele complet duplicate rezultă în urma creșterii a doi muguri ureterali care penetrează blastemul metanefrogen independent. Incompleta diviziune a diverticulului metanefric determină apariția ureterului bifid. Diviziunea completă are ca rezultat rinichiul supranumerar. În absența semnalelor inductive de la mugurele ureteral mezonefrosul nu se dezvoltă, rezultând agenezia renală uni sau bilaterală. Copiii cu agenezie renală bilaterală sunt născuți morți sau mor la câteva zile după naștere. Copiii cu agenezie renală unilaterală supraviețuiesc deoarece rinichiul ramăs suferă o hipertrofie compensatorie. Hipoplazia și displazia renală se datorează unor defecte la nivelul mecanismului de interacțiune mugure ureteral- blastem metanefrogen.[5,13,14,15,16]

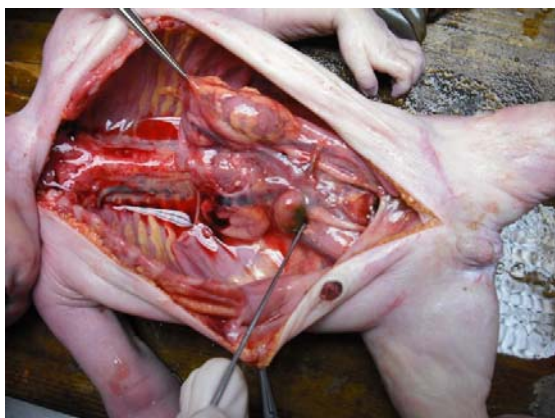


Figura nr.7: Ectopie renala dreapta

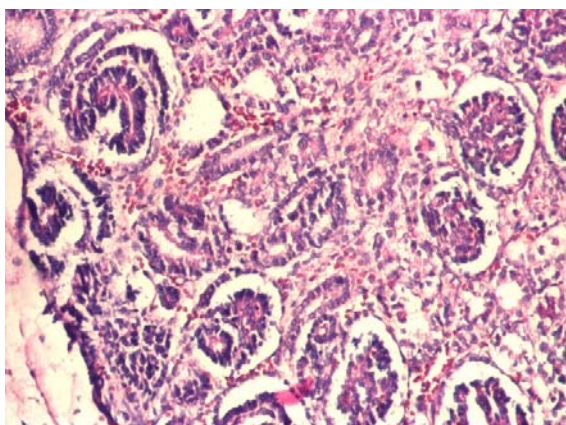


Figura nr. 8: Coloratie Hematoxilin-Eozina 10x:
Rinichi cu nefroblastomatoza

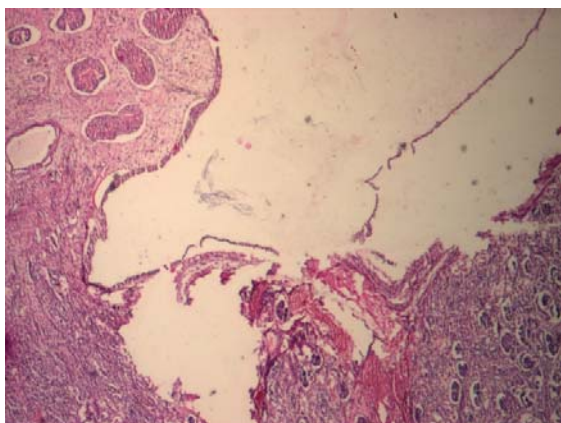


Figura nr.9: Coloratie Hematoxilina-Eozina 2x: Calice dilatate

Concluzii:

1. Cele mai frecvente malformatii reno-ureterale in sindromul CHARGE sunt reprezentate de rinichiul hipoplazic, rinichi ectopic, hidronefroza, agenezia renala, pelvisul renal bifid, duplicatia ureterala,

ureterul bifid, refluxul vesicoureteral, stenozele ureterale.

2. Malformatiile reno-ureterale reprezinta criterii de diagnostic importante, dar mai putin specifice pentru sindromul CHARGE.

3. Metodele de diagnostic genetic (cariotipul pentru a confirma integritatea cromozomilor 22, 14 si 9; testul de depistare a mutatiei genei CHD7)[2], analizele biochimice (ureea, creatinina, electrolitii) ar trebui utilizate pentru evaluarea functiei renale; examinarea ultrasonografica abdominala ar trebui efectuata pentru excluderea anomaliilor renale.

4. Sfatul genetic – Cele mai multe cazuri de sindrom CHARGE sunt sporadice, prezenta unor elemente izolate ale sindromului ar trebui sa determine evaluarea prompta si detaliata a membrilor familiei, inclusiv a parintilor.

5. Copiii cu sindrom CHARGE necesita tratament intensiv medical si numeroase interventii chirurgicale.

6. Importanta diagnosticului prenatal prin ultrasonografie, in special in cazul prezentei oligohidramniosului; nediagnosticate din timp malformatiile reno-ureterale pot determina evolutia spre insuficienta renala.

Bibliografie

1. Blake K, Prasad C. CHARGE syndrome. Orphanet J Rare Dis. 2006 sep 7;1:34. Review
2. Writzl K, Cale CM, Pierce CM et all. Immunological abnormalities in CHARGE syndrome. Eur J Med Genet. 2007 Sep-Oct;50(5):338-45
3. Brown T, Mandell J, Lebowitz RL. Neonatal hydronephrosis in the era of sonography. AJR Am J Roentgenol. 1987 May;148(5):959-63
4. Papilian V. Anatomia omului Vol II Splahnologia. Ed Didactica si Pedagogica, Bucuresti 1979
5. Gray's Anatomy, The Anatomical Basis of Clinical Practice. 40th Edition, Churchill Livingstone 2008
6. Moore KL. Clinically Oriented Anatomy. Fifth Edition, Baltimore, Williams & Wilkins, 2006
7. Albu I, Georgia R. Anatomie clinica. Editura All, 2009

8. Sinescu I, Gluck G. Tratat de urologie. Editia I. Editura Medicala, Bucuresti 2008, 714-721
9. Schmidt Ana-Nadia. Embriologie Speciala. Deva : Editura Intelcredo, 2002
10. Grigorescu-Sido Francisc. Embriologie generala si speciala. Cluj-Napoca, 1994
11. Langman's Medical Embryology. Fifth Edition, Baltimore, Williams & Wilkins, 1985
12. Larsen WJ. Human Embryology. New-York; Churchill Livingstone, 1993:360-7
13. Zaharie T, Bizo A, Gabriela Zaharie. Diagnosticul morfologic al malformatiilor reno-urinare in perioada perinatale. Nefrologia. 2004 Dec;25-26 (9):211-214
14. Ciofu E.P, Ciofu C. Tratat de pediatrie. Editia I, Editura National, Bucuresti 2001, 726-728
15. Bulucea D, Geormaneanu M. Manual de pediatrie. Vol II, Editura Aius, Craiova 2000: 241
16. Gordon I. Diuretic renography in infants with prenatal unilateral hydronephrosis: an explanation for the controversy about poor drainage. BJU Int. 2001 Apr;86(6):551-5