



FACULDADE DE MEDICINA DA UNIVERSIDADE DE COIMBRA  
MESTRADO INTEGRADO EM MEDICINA – TRABALHO FINAL

Vilma Sofia Domingues Salgado

## **AS INESPERADAS REVELAÇÕES DO RIM NA AUTÓPSIA**

Artigo de Revisão

Área Científica de Anatomia Patológica

Trabalho realizado sob a orientação de:

Prof.<sup>a</sup> Doutora Rosa Henriques de Gouveia

Prof.<sup>a</sup> Doutora Lina Carvalho

Março 2017

## AS INESPERADAS REVELAÇÕES DO RIM NA AUTÓPSIA

1- Vilma Sofia Domingues Salgado

2- Prof.<sup>a</sup> Doutora Rosa Henriques de Gouveia

3- Prof.<sup>a</sup> Doutora Lina Carvalho

### **Afiliação:**

1- Faculdade de Medicina da Universidade de Coimbra (FMUC)

2- Instituto Nacional de Medicina Legal e Ciências Forenses (INMLCF) e Faculdade de Medicina da Universidade de Coimbra (FMUC)

3- Centro Hospitalar Universitário de Coimbra (CHUC) e Faculdade de Medicina da Universidade de Coimbra (FMUC)

### **Endereço Electrónicos:**

vi.salgado@hotmail.com

rhgouveia@mail.telepac.pt

lcarvalho@huc.min-saude.pt

*O Corpo é um local onde cada célula é um cidadão. A doença é meramente o conflito criado por forças externas entre os cidadãos desse mesmo local.*

- Rudolf Virchow

# Índice

<b>Abreviaturas.....</b>	<b>2</b>
<b>Resumo.....</b>	<b>3</b>
<b>Abstract.....</b>	<b>4</b>
<b>Introdução.....</b>	<b>5</b>
<b>Material e Métodos.....</b>	<b>6</b>
<b>Discussão .....</b>	<b>7</b>
<b>Anomalias Congénitas do Rim .....</b>	<b>9</b>
Agenesia Renal.....	9
Hipoplasia Renal .....	10
Displasia Renal .....	10
Rim ectópico e fundido.....	10
Mutação HNF1B .....	10
A Autópsia como avaliação da Ecografia Pré-Natal.....	11
<b>Anomalias Quísticas do Rim.....</b>	<b>12</b>
Doença Renal Poliquística Autossómica Dominante .....	12
Doença Renal Poliquística Autossómica Recessiva.....	13
Quistos Simples .....	13
<b>Doenças Glomerulares .....</b>	<b>14</b>
Doença Glomerular Primária.....	15
Glomerulopatia Secundária a Doença Sistémica (GSDS).....	16
<b>Doenças Túbulointersticiais .....</b>	<b>18</b>
Necrose Tubular Aguda .....	18
Nefrite Tubulointersticial.....	19
Pielonefrite Aguda e Crónica .....	19
Nefropatia por Analgésicos .....	20
<b>Doenças dos Vasos Sanguíneos Renais.....</b>	<b>21</b>
Arterio/Nefroesclerose.....	21
Hipertensão Maligna.....	22
Microangiopatia Trombótica.....	23
Vasculopatia a Drogas Ilícitas.....	23
<b>Neoplasias Renais .....</b>	<b>24</b>
Carcinoma de Células Renais.....	24
Tumor de Wilms .....	26
<b>Conclusão .....</b>	<b>27</b>
<b>Bibliografia .....</b>	<b>28</b>
<b>Agradecimentos .....</b>	<b>33</b>

## Abreviaturas

CCR: Carcinoma de Células Renais

DRPAD: Doença Renal Poliquística Autossómica Dominante

DRPAR: Doença Renal Poliquística Autossómica Recessiva

EGFS: Esclerose Glomerular Focal e Segmentar

EvG: Elastic van Gieson

GMb: Glomerulopatia Membranosa

GRO: Glomerulopatia Relacionada com a Obesidade

GSDS: Glomerulopatia Secundária a Doença Sistémica

HE: Hematoxilina-Eosina

INMLCF, I.P. : Instituto Nacional de Medicina Legal e Ciências Forenses, I.P.

ND: Nefropatia Diabética

NTA: Nefrite Tubular Aguda

NTI: Nefrite Tubulointersticial

PKD: Policística

PTT: Púrpura Trombótica Trombocitopénica

## Resumo

O rim é responsável pela homeostasia de múltiplas funções vitais do organismo. Logo, a patologia renal cursa com elevado grau de morbidade e causa frequentemente falência orgânica e morte.

O estudo da patologia renal pode recorrer a diversas técnicas, desde a biopsia renal (que apenas acederá a uma pequena parte do rim), à autópsia (possibilitando o estudo do órgão e do organismo inteiro).

Procedemos à revisão de artigos que se focam na análise anátomo-patológica do rim colhido em autópsia. Para isso, pesquisámos artigos sobre as diferentes patologias renais, após o que reunimos a informação com maior relevância neste documento.

Concluimos que dos estudos sobre patologia renal realizados com base em biopsias ou peças cirúrgicas decorre menos informação do que quando é possível recorrer aos exames de autópsia, nomeadamente no que concerne a epidemiologia e a prevalência de doenças na população. Este artigo visa servir de guia em estudos já realizados sobre patologia renal necrótica e apontar áreas para investigação futura.

Palavras-chave: Autópsia, Patologia Renal

## Abstract

The kidney is responsible for the haemostasis of multiple vital functions of a human being. Thus, *Renal Pathology* is related to high morbidity, frequently leading to organ failure and death.

Renal Pathology evaluation may be performed using methods that range from biopsy (a limited sample) to autopsy kidney(s) (a far larger and complete sample).

Articles focusing on the pathologic analysis of autopsy kidneys were reviewed; and the data collected was critically studied and assembled in this document.

The author concluded that scientific information from autopsy studies, namely concerning epidemiology and disease prevalence in different populations is far more accurate than the one collected from biopsy or surgery studies.

This article aims to be a guide through reported Autopsy Renal Pathology studies and a *propeller* for future investigation in this field.

Key-words: Autopsy, Renal Pathology

## Introdução

A patologia renal é uma importante causa de mortalidade a nível mundial. A sua incidência tem vindo a aumentar, sendo portanto causa de morbilidade significativa. (1) O conhecimento actual provém da observação clínica e de exames complementares de diagnóstico, incluindo estudos de biopsias, peças cirúrgicas e do órgão na autópsia. Cada uma destas práticas fornece diferentes tipos de informação. Uma biopsia apenas nos dá acesso a uma representação limitada do rim, enquanto que na autópsia temos a visão global dos dois órgãos. Acresce ainda, que tanto as biopsias como as peças cirúrgicas são obtidas em indivíduos sintomáticos.(2,3) Estudos em autópsia servem para aferir dados epidemiológicos, uma vez que frequentemente a população não apresenta queixas durante a vida. (4)

Com esta revisão bibliográfica pretendemos reunir informação existente sobre a análise anátomo-patológica do rim proveniente da autópsia.

A relevância da análise necrótica prende-se com a abundância de informação, decorrente do acesso fácil dos dois rins e sua integração / conjugação com a patologia dos restantes tecidos/órgãos do organismo. Esta, por vezes, contraria ou adiciona dados aos resultados obtidos pelos métodos diagnósticos *antemortem*. Assim, representa uma ferramenta útil na compreensão dos mecanismos fisiológicos e fisiopatológicos das doenças, na melhoria dos métodos complementares de diagnóstico para a prática clínica e na monitorização do tratamento e evolução de cada patologia. (5,6)

A Autópsia – associando a macroscopia à microscopia, a histoquímica à imunohistoquímica e às múltiplas outras técnicas (nomeadamente genéticas/moleculares) – permite, assim, uma visão *postmortem* global e integrada.

## Material e Métodos

Para a pesquisa de artigos a incluir neste artigo de revisão foi utilizado o site [www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed).

Os critérios de inclusão de artigos a serem revistos foram:

1. Publicações entre os anos 2000 e 2016;
2. Apenas estudos realizados em humanos;
3. Relato de caso(s), artigos de revisão, artigos científicos, estudos científicos e revisões sistemáticas relacionados com as áreas científicas da Anatomia Patológica e Ciências Forenses;
4. Dentro dos artigos referidos na alínea 3, foram incluídos aqueles que para cada uma das patologias renais, se encontrava concomitantemente com a palavra “autopsy”.

As patologias foram escolhidas pela ordem e orientação dos temas e subtemas do capítulo “*Kidney and Its Collecting Ducts*” do manual científico anatomo-patológico *Robbins and Cotran Pathologic Basis of Disease*. (7)

Foi, ainda, consultado e referenciado o “*Harrisson’s Principles of Medicine*”, para interpretação da clínica.

Para ilustrar algumas patologias foram incluídas imagens macro e microscópicas do Instituto Nacional de Medicina Legal e Ciências Forenses, I.P.

Esta tese de Mestrado Integrado foi redigida segundo o acordo ortográfico anterior a 2011.

## Discussão

A leitura e análise crítica de 33 artigos selecionados revelou o infra-exposto.

**Tabela 1:** Tipo de Artigos

Tipo de Artigos	Nº
Relato de Caso(s)	13
Artigo de Revisão	5
Artigo Científico ou de Investigação	15
Total	33

**Tabela 2:** Artigos e Distribuição no Globo

Artigos & Distribuição no Globo	Nº
África	0
América do Sul	1
Ásia	9
Austrália	3
EUA	9
Europa	8
Multicontinental	3
Total	33

**Tabela 3:** Artigos e Grupo Etário

Artigos & Grupo Etário	Nº
Crianças	5
Adultos	21
Ambos	7
Total	33

**Tabela 4:** Artigos e Género

Artigos & Género	Nº
Feminino	6
Masculino	7
Ambos	20
Total	33

**Tabela 5:** Artigos e Afinidade Populacional

Artigos & Afinidade Populacional	Nº
Negra	3
Branca	2
Amarela	4
Multirracial ou não especificada	24
Total	33

**Tabela 6:** Artigos e Grupos de Patologia Renal

Artigos & Grupos de Patologia Renal	Nº
Autópsia e Patologia Renal Geral	4
Anomalias Congénitas do Rim	2
Anomalias Quísticas do Rim	3
Doenças Glomerulares	9
Doenças Túbulointersticiais	3
Doenças dos Vasos Renais	6
Neoplasias	6
Total	33

### Anomalias Congénitas do Rim

Existem diversos tipos de anomalias congénitas do rim. Estas podem ocorrer isoladamente ou num contexto de síndrome(s). Englobam: Agenesia Renal; Hipoplasia Renal; Displasia Renal, Rins Fundidos e Ectópicos. (7)

#### *Agenesia Renal*

A Agenesia Renal significa a total ausência do órgão, que pode ser uni ou bilateral. A unilateral é normalmente acompanhada de um rim contra-lateral hipertrófico, enquanto que a bilateral é incompatível com a vida e resulta em nados-mortos devido ao desenvolvimento de oligohidrâmnios e pulmões hipoplásicos. A análise microscópica do rim unilateral, quando presente, revela Esclerose Glomerular Focal e Segmentar Secundária (EGFS) por adaptação à diminuta massa renal.(2)

### *Hipoplasia Renal*

Quando há gênese inadequada do tecido renal, com redução da sua massa, estamos perante Hipoplasia Renal. Para que isto aconteça é necessário que haja redução de mais de metade da massa renal normal para a idade gestacional do feto. Como na agenesia bilateral, também esta anomalia predispõe para a EGFS, para compensar a reduzida massa renal.(2,7)

### *Displasia Renal*

Displasia é um termo que engloba várias alterações no rim. Este pode ter um tamanho inferior ou superior ao normal, um número anómalo de lóbulos com tamanho irregular, quistos de diversos tamanhos e formas, textura firme, coloração irregular e anomalias na espessura e forma da pélvis renal.(2)

### *Rim ectópico e fundido*

Um rim ectópico é um rim que se situa num local anómalo. Em vez de o encontramos na sua localização habitual, no retroperitoneu, podemos encontrá-los no abdómen, ou juntos à linha média como no caso dos *Rins Fundidos*. Quando os polos superiores ou inferiores do rim se fundem dá-se o nome de *Rim em Ferradura*, uma anomalia comum. Microscopicamente estes rins costumam ter uma estrutura normal. (2)

### *Mutação HNF1B*

Um estudo Francês tentou encontrar uma causalidade entre anomalias fetais e mutações no gene HNF1B do cromossoma 17q12.3. Foram realizadas autópsias em fetos cuja interrupção da gravidez foi devida a um oligohidrâmnios severo e/ou a um aumento

na Beta-2-microglobulinemia fetal. Dezassete destes casos tinham patologia renal. Apesar de nenhum deles apresentar restrição no crescimento, várias anomalias foram encontradas e divididas em 3 grandes grupos: 40% de rins multiquísticos, apenas com quistos glomerulares; 35% de displasia multiquística difusa, com quistos volumosos em todo o parênquima e com ausência da arquitetura normal e diferenciação cortico-medular; e 35% de anomalias focais (perda da arquitetura, glomérulos volumosos, quistos tubulares e displasia) intercaladas com parênquima preservado. Concluíram então que na presença da mutação HNF1B existiam sempre anomalias renais congénitas. Contudo a relação entre o genótipo e fenótipo não era linear, existindo uma grande variabilidade intrafamiliar. (8)

#### *A Autópsia como avaliação da Ecografia Pré-Natal*

Um outro estudo na Turquia, comparou diagnósticos feitos com auxílio da ecografia, no 2º trimestre da gravidez, com os resultados das autópsias realizadas após interrupção das mesmas. Neste estudo, a maior parte das malformações detectadas eram concordantes com a autópsia, mas em alguns casos, a ecografia mostrava patologia menos severa do que a existente. Assim, a análise *postmortem* representa um papel importante ao perceber quais as insuficiências dos exames complementares de diagnóstico *in vivo*, proporcionando melhoramentos. Acresce ainda que, a detecção das patologias congénitas e a sua compreensão como um todo é importante para a caracterização de possíveis síndromes; o que possibilitaria a realização de aconselhamento genético apropriado aos pais que desejassem voltar a conceber. (5)

## Anomalias Quísticas do Rim

As anomalias quísticas do rim podem ser hereditárias ou adquiridas. Existem 5 doenças quísticas principais: a Doença Renal Poliquística Autossômica Dominante (DRPAD); a Doença Renal Poliquística Autossômica Recessiva (DRPAR); as Doenças Quísticas da Medula Renal; a Doença Quística Adquirida (por diálise); e os Quistos Simples. (2)

### *Doença Renal Poliquística Autossômica Dominante*

A DRPAD é a doença poliquística mais frequente. De acordo com a literatura, ocorre entre 1:400 a 2:1000 nascimentos e é a maior causadora de doença renal terminal. Os gene responsável por 86% dos casos, e também dos mais severos, é o PKD1 (policístina 1) no cromossoma 16p13.3. Os restantes 10% devem-se a mutação no PKD2 (policístina 2) no cromossoma 4. (2,9)

Macroscopicamente, os rins apresentam aumento proeminente de volume e peso. Como exemplo utilizámos um caso do *Departamento de Patologia da Universidade de Medicina Robert Wood Johnson* em Nova Jérсия, em que o rim esquerdo pesava 3450g num cadáver de 50 anos. Este peso equivale a cerca de 21 vezes a massa normal de um rim esquerdo. (9,10). São visíveis numerosos quistos de parede fina na superfície renal e em secção. Estão preenchidos com um fluído de cor clara e os tamanhos variam entre cerca de 5 mm e 5 cm. Há que prestar atenção a outros órgãos (nomeadamente ao fígado, pâncreas e baço) pois estes podem conter quistos e é possível que existam aneurismas cerebrais no Polígono de Willis. Histologicamente, os estados iniciais da DRPAD não apresentam

alterações de relevo. Posteriormente, evoluiu para quistos de maiores dimensões, fibrose, atrofia e esclerose glomerular. (2,9)

### *Doença Renal Poloquística Autossômica Recessiva*

A DRPAR, por sua vez, é mais rara que a forma dominante. Esta ocorre através de uma mutação no gene PKHD1, que codifica a fibrocístina no cromossoma 6p21-p23 e é caracterizada pela existência de quistos nos ductos colectores renais e fibrose hepática congénita. (2) Apesar de ser uma doença que aparece normalmente numa idade precoce, existem, embora raros, casos reportados desta doença em idade avançada. Por isso não se deve excluir a existência desta patologia em adultos. (6) Macroscopicamente, os rins de doentes com DRPAR são muito volumosos, mas exteriormente mantêm uma aparência menos lobulada que nos DRPAD. Ao corte, são visíveis múltiplos quistos no córtex e na medula. Microscopicamente, existe dilatação dos tubos colectores, estando os quistos revestidos por epitélio cúbico. É importante a detecção desta patologia para futuro aconselhamento genético de pais de crianças doentes e que pretendam voltar a procriar. (11).

Nesta área, a literatura direcciona-se principalmente para a descrição da morfologia e o relato de casos anómalos. Não encontramos referências sobre a etiologia da doença.

### *Quistos Simples*

Um achado muito frequente *postmortem* são os Quistos Simples. Estes não têm habitualmente tradução clínica. Geralmente podem ser encontrados no córtex e são visíveis através da cápsula. Podem ser únicos ou múltiplos e têm entre 1 a 10 cm. Estão revestidos

por monocamada de epitélio cúbico, que é muitas vezes atrófico. (2) Pouco se sabe ainda sobre a sua etiologia ou qual a razão para ocorrerem.

### Doenças Glomerulares

A doença que afecta o glomérulo, tem repercussão clínica importante. Este é constituído por uma rede anastomótica de capilares e por duas camadas epiteliais envolvidos pela cápsula de Bowman responsáveis pela filtração sanguínea. O glomérulo pode ser alvo de doença mediada por diversos mecanismos primários que afectam apenas a estrutura glomerular; ou secundários por doença sistémica. Apesar de não se saberem exactamente todas as circunstâncias que levam a cada uma das doenças primárias, é possível inferir que mecanismos imunológicos estão na base de grande parte delas. (7,12)

Estudos no passado, baseados em biopsias renais, apontam a Glomerulonefrite como a causa mais importante de Insuficiência Renal Crónica. Não nos podemos esquecer que doentes com patologia renal do foro vascular ou túbulo-intersticial não necessitam tão frequentemente de biopsia renal como os com patologia glomerular, e que por isso, esta conclusão poderá estar incorrecta. Na Turquia, um grupo de investigadores analisou rins provenientes de 55 autópsias, cujos falecidos eram assintomáticos em vida, procurando alterações imunes e histopatológicas do rim, e comparando-os com dados colhidos anteriormente em séries de biopsias. Nos seus resultados, constavam vários tipos de patologia renal que não apenas do tipo glomerular, e estes não se encontram em concordância com os dados obtidos biópsia. (3) Apesar destes dados serem apenas um reflexo da patologia renal na população assintomática daquela região, mostraram indirectamente que as incidências variam conforme os critérios de inclusão para estudo, e

que a autópsia aporta informação fundamental no conhecimento do comportamento da doença antes de esta se manifestar.

### *Doença Glomerular Primária*

As principais doenças primárias do rim são: a Glomerulonefrite Pós-infeciosa, Síndrome de Goodpasture, Glomerulonefrite Crónica, Glomerulopatia Membranosa, Doença de Lesões Mínimas, Glomeruloesclerose Focal e Segmentar, Glomerulonefrite Membrano Proliferativa e Nefropatia por IgA. Não encontramos artigos de relevância para cada uma delas.

A Glomerulopatia Membranosa (GMb) é uma causa comum de apresentação clínica de Síndrome no Nefrótico no adulto. Esta ocorre por formação de imuno-complexos *in situ*, com espessamento da parede capilar e depósitos subepiteliais de IgG e C3 difusos. Pode ter uma causa subjacente (drogas, tumores malignos, infeções) em 15% dos casos, mas os restantes são até agora considerados idiopáticos. (7) Existem casos reportados em autópsia assinalando que em situações particulares a evolução inesperada ocorre. Contudo, é possível que a GMb tenha resultado de anticorpos anti-membrana basal circulantes no soro, devido às patologias subjacentes dos indivíduos em causa ou devido a medicação que estariam a tomar, nomeadamente anti-epiléticos. (13,14) Mais estudos seriam necessários para esclarecer a natureza dos mecanismos que levam à ocorrência de GMb ainda considerada como idiopática.

### *Glomerulopatia Secundária a Doença Sistémica (GSDS)*

Para além das doenças primárias, pode ocorrer lesão glomerular como consequência de uma Doença Sistémica, nomeadamente: Nefrite Lúpica, Púrpura de Henoch-Schönlein, Glomerulonefrite associada a endocardite bacteriana, Nefropatia Diabética, Amiloidose. Decidimos incluir neste grupo a Glomerulopatia Relacionada com a Obesidade, situação que provoca co-morbilidades e afecta negativamente a qualidade de vida dos doentes. A obesidade é um dos problemas crescente a nível mundial, principalmente nos países ditos desenvolvidos. As GSDS consistem num grupo diverso de patologias causadas por lesões mediadas por distintos processos imunológicos e metabólicos. (7)

- *Nefrite Lúpica*

O Lúpus Eritematoso Sistémico é uma doença autoimune do tecido conjuntivo que causa doença multiorgânica por deposição de auto-anticorpos e imunocomplexos. O seu curso clínico é muito variável e uma das complicações mais alarmantes é o envolvimento renal, chamado nefrite lúpica. (15,16) Esta patologia é 9 a 12 vezes mais prevalente em mulheres e tem predomínio em não caucasianos (Asiáticos e Afro-americanos). (16) Existem 5 classes para a Nefrite Lúpica: Classe I – Lesões Mínimas; Classe II – Nefrite Mesangial Proliferativa ; Classe III – Nefrite Lúpica Focal; Classe IV – Nefrite Lúpica Difusa; Classe V - Nefrite Lúpica Membranosa; e Classe VI – Nefrite Lúpica Esclerosante (revisto em 2004 pela *Sociedade de Patologia Nefro-Renal*). (12,17) Como consequência da Nefrite Lúpica, os pacientes apresentam Síndrome Nefrótico. Pode também existir hipertensão e comprometimento da função renal. Existem casos reportados de morte súbita neste contexto patológico. Pensa-se que estas possam ter um trágico desfecho após longos períodos de hipertensão. (16) Contudo o mecanismo não está completamente esclarecido.

- *Nefropatia Diabética*

A Nefropatia Diabética (ND) é consequência da evolução de Diabetes Mellitus. Doença renal terminal ocorre em cerca de 40% dos pacientes com Diabetes mellitus insulina-dependentes.(7) Histologicamente, os rins apresentam esclerose mesangial difusa, espessamento da membrana basal e glomeruloesclerose nodular. (18) *Klessens et al.* (19) analisou um cohorte de 168 cadáveres relacionando-os com manifestações clínicas da Nefropatia Diabética em vida. O estudo em autópsia teve como vantagens a possibilidade da observação da morfologia renal e de estudar mais de 100 glomérulos por rim. Klessens observou que 19% dos indivíduos diagnosticados neste estudo com ND, não tinha sintomas em vida. O que significa que pode existir uma ND silenciosa e que os parâmetros usados na clínica (albuminúria, diminuição da filtração glomerular e hipertensão) não são indicadores suficientemente eficazes. Os dados do mesmo estudo sugeriram que a ND pode ter uma ligação maior à glicémia que a esses parâmetros clínicos.

- *Glomerulopatia Relacionada com a Obesidade*

Para além de dano nas componentes da estrutura glomerular, também existe alteração no número e volume dos glomérulos. Como exemplo, existe uma Glomerulopatia Relacionada com a Obesidade (GRO), consistindo numa doença glomerular secundária, que ocorre em alguns indivíduos obesos, tratando-se de glomerulomegália devida a hiperfiltração glomerular. Um estudo mostrou que a densidade glomerular era inferior na autópsia de doentes obesos comparativamente a amostras de biopsia de doadores de transplante renal e de biopsias de pacientes com nefropatia por IgA. Compararam, também, vários rins de cadáveres obesos entre si e com outros cadáveres sem doença renal sintomática que levaram a concluir que o volume glomerular só está aumentado e a

densidade glomerular é menor em pessoas que sofriam de GRO e não em todas os obesos.

(20)

### Doenças Túbulointersticiais

Existe um grupo de patologias que afectam os túbulos e o interstício, preservando os vasos renais e os glomérulos. Estas patologias podem ser inflamatórias, isquémicas ou tóxicas. (7,12)

#### *Necrose Tubular Aguda*

A necrose tubular aguda (NTA) tem como característica o dano ou destruição do epitélio tubular renal. As duas etiologias principais para a NTA são isquémica e a tóxica. Macroscopicamente, os rins encontram-se aumentados de tamanho e pálidos. Em secção, é possível observar boa diferenciação cortico-medular, com papilas de cor escura em contraste com o córtex pálido. A cor das papilas deve-se à congestão dos *vasa recta*. Na análise histológica existem diferenças entre a etiologia isquémica e tóxica. Enquanto que na primeira vemos destruição do epitélio tubular em segmentos descontínuos com necrose subtil, na segunda observa-se uma necrose tubular mais extensa e marcada. A necrose pode ser descrita como a presença de “túbulos fantasmas”, pois vêm-se os contornos dos túbulos apesar de estes estarem destruídos. (2,15,21)

Várias são as substâncias, endógenas e exógenas, passíveis de desencadear NTA. Em contexto forense existem casos de suicídio por intoxicação que podem resultar nesta situação. Revimos, como exemplo, um caso de morte por ingestão de Cresol, uma substância corrosiva, usada como desinfetante e insecticida. Este caso é particularmente

interessante, pois hoje em dia os métodos utilizados para suicídio são habitualmente menos dolorosos, induzindo uma morte mais rápida. Na análise anátomo-patológica do rins desta autópsia, foi observada necrose tubular proximal. Foi estimado que várias horas decorreram entre a ingestão de cresol e o aparecimento de edema pulmonar e cerebral e de NTA evidente, resultando na morte do indivíduo.

Outro caso reportado, agora por isquemia, tendo uma origem pouco comum foi o de necrose cortical renal numa paciente com Lupus Eritematoso Sistémico. Este caso deveu-se a várias fenómenos trombo-embólicos que ocorreram como complicação da LES e relembra a importância de manter em aberto vários diagnósticos mesmo quando não são os mais esperados. (7,15,21)

### *Nefrite Tubulointersticial*

Outra patologia de relevância é a Nefrite Túbulo Insterticial (NTI), uma inflamação crónica ou aguda dos túbulos e do interstício. Esta é normalmente detectada por biopsia. A sua etiologia pode ser infecciosa, reactiva, auto-imune ou induzida por drogas. (2)

### *Pielonefrite Aguda e Crónica*

A Pielonefrite bacteriana pode ser causada por bactérias entéricas que atingem o rim por via ascendente desde o aparelho urinário baixo. O agente mais comum é a *Escherichia coli*. Outros agentes frequentes são o *Proteus*, *Klebsiella*, *Enterobacterias* e *Pseudomonas*. (7) A Pielonefrite Aguda Bacteriana costuma ser prontamente diagnosticada em vida por testes laboratoriais. Todavia, ocasionalmente ocorrem casos com complicações severas. Existem na literatura casos de arterite infecciosa com formação de aneurismas

infecciosos de fácil ruptura; e mais raramente dá-se extensão da infecção aos órgãos adjacentes. (22)

### *Nefropatia por Analgésicos*

Existe ainda uma situação clássica chamada a Nefropatia por Analgésicos. Esta ocorre na seguinte sequência: abuso de analgésicos leva a esclerose capilar na medula, que por sua vez leva a nefropatia túbulo-intersticial com atrofia cortical. A Nefropatia por Analgésicos era muito prevalente no século XIX quando os analgésicos simples (ácido salicílico, priazolonas, fenacetina, paracetamol) foram descobertos. Até ao início do século XX desconhecia-se que o excesso destas drogas causam disfunção renal. Autópsias realizadas por Spüller e Zollinger nos anos 50, mostraram formas pouco usuais de Nefrite Intersticial Crónica, que veio mais tarde a ser ligada ao consumo excessivo de analgésicos do tipo fenacetina.

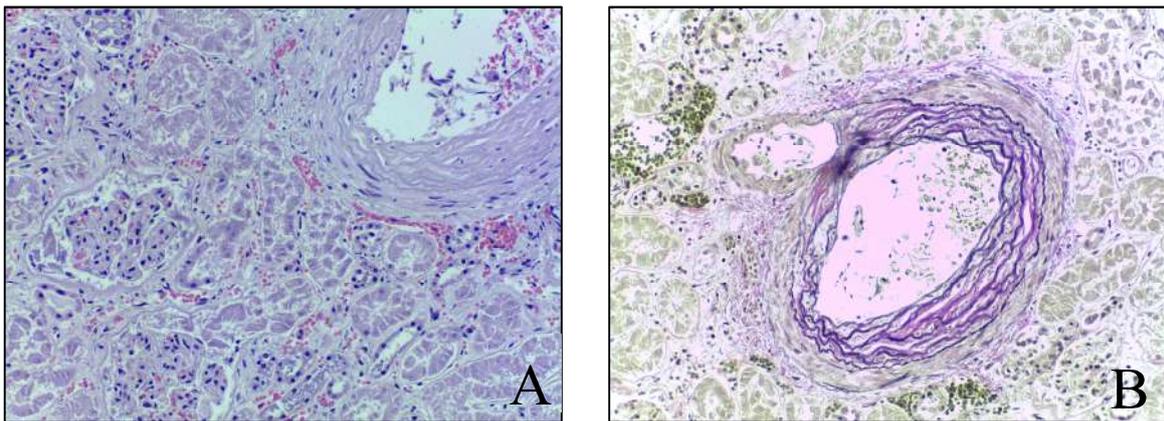
Em 2006 *Mihatsch et al.* publicaram um estudo onde pretendiam verificar se a forma clássica da Nefropatia por Analgésicos ainda existia no princípio do século XXI, 20 anos após a fenacetina ter sido retirada do mercado. Numa série de autópsias no *Instituto de Patologia de Basel*, de onde se extraíram 1220 rins, observou-se apenas um caso de Nefropatia por Analgésicos. A prevalência é muito menor que a existente anos atrás, tendo esta decrescido gradualmente com a retirada de fenacetina do mercado. (23) Este estudo salienta a importância da investigação na autópsia, de forma a existirem dados actualizados, relativamente à prevalência das doenças, que não são constantes no tempo.

## Doenças dos Vasos Sanguíneos Renais

Os vasos renais são de importância extrema para o bom desempenho do órgão. O rim é afectado por doenças vascular sistémicas e é um órgão ligado à hipertensão tanto essencial como secundária. (7)

### *Arterio/Nefrosclerose*

A arterioneftrosclerose é um termo que engloba dano vascular e do parênquima associados a hipertensão benigna e envelhecimento. Algum grau de arterioneftrosclerose está presente na autópsia em muitos indivíduos após os 60 anos de idade. Macroscopicamente, os rins apresentam superfície externa finamente granular e podem estar atrofiados.(2,7) Microscopicamente, verifica-se a existência de arteriosclerose hialina nas paredes das artérias e arteríolas, o que estreita o lúmen das mesmas, com ou sem reduplicação da lâmina elástica interna (**Figura 1**).



**Figura 1:** Padrão histopatológico de arteriosclerose renal (A: HE x 100; B: EVG x 200) [fonte: INMLCF, I.P.], em mulher com 70 anos

Verificou-se em autópsia a existência de uma hipertrofia glomerular, à custa do aumento de volume glomerular. O estudo em autópsia evidenciou que a hipertrofia glomerular parece preceder a glomerulosclerose em vez de a compensar, como se pensava

anteriormente. (2,24) Estas observações contradizem dados do passado. Por exemplo, analisando autópsias forenses de Aborígenes Australianos pode verificar-se que os indivíduos com hipertensão tinham 30% menos glomérulos que os outros sem hipertensão e que estes eram esclerosados. Não foi, no entanto, avaliada qual a cronologia das alterações (diminuição do número dos glomérulos ou o aumento da esclerose). (25)

Outro factores raciais não ligados ao número glomerular parecem ter peso nesta patologia. Uma série de autópsias realizada em articulação entre o *Departamento de Anatomia e Biologia do Desenvolvimento de Melbourne* e o *Hospital de Dakar* no Senegal, mostraram que a população do Oeste Africano tem uma alta incidência de arteriosclerose (34% dos indivíduos) sem que o volume ou número de glomérulos esteja alterado. Sugerindo que a raça possa ser um factor predisponente independente. (26)

Comparando dados clínicos de sujeitos hipertensos e peri-hipertensos com as observações necrópsicas pode-se constatar que existe uma maior frequência de de arteriosclerose renal nestes sujeitos que em sujeitos com pressões arteriais dentro dos valores de normalidade. (27)

### *Hipertensão Maligna*

Contudo, a hipertensão nem sempre é benigna, ou seja, não tem uma evolução lenta à qual o órgão consegue adaptar-se de modo a manter o seu funcionamento na medida do possível. Podem haver episódios agudos de picos de tensão arterial acima dos 200/120 mmHg. Esta é chamada a Hipertensão Maligna que provoca lesão endotelial aguda em vários órgãos. No que toca ao rim, se a autópsia for realizada após um episódio agudo veremos um rim tumefacto com manchas vermelhas causadas por hemorragias.

Microscopicamente há necrose fibrinóide da parede das artérias, que origina as hemorragias visíveis microscopicamente e que evolui a longo prazo, para proliferação da íntima e estreitamento luminal com um aspecto característico em casca de cebola. (7,28) Para além da caracterização das lesões, não foram encontrados estudos em autópsia que ajudem a esclarecer os mecanismo pelo qual estas lesões ocorrem.

### *Microangiopatia Trombótica*

As patologias ligadas directamente à tensão arterial não são as únicas a afectar os vasos renais. Outra patologia bem documentada é a Microangiopatia Trombótica. Esta é um tipo de lesão caracterizada por lesão celular do endotélio e trombose disseminada pelos glomérulos e arteríolas. Acontece normalmente em contexto de síndrome urémico infantil, síndrome urémico do adulto, púrpura trombótica trombocitopénica (PTT), devido a várias drogas ou esclerodermia. (2,7)

Para a distinção entre a PTT e o Síndrome Urémico, *Hosler et al.*, em 2003, reviram 65 casos de autópsia. Através da comparação dos padrões de distribuição das lesões arteriais, constituintes dos trombos, procura de multiméros do factor de Von Willebrand puderam concluir que se tratavam de entidades diferentes. (29)

### *Vasculopatia a Drogas Ilícitas*

O abuso de drogas ilícitas podem também causar problemas vasculares renais. Como exemplo, a utilização de drogas intravenosas a longo prazo representou, numa série de autópsias em consumidores crónicos, uma obliteração superior a 10% dos glomérulos. Os consumidores abusivos de Cocaína, droga que provoca intensa vasoconstrição,

apresentavam isquemia glomerular, arteriosclerose e nefropatia por isquémica hipertensiva.

(30)

## Neoplasias Renais

À semelhança de outros órgãos, no rim podem existir tumores benignos e malignos. Se os benignos, há exceção do oncocitoma, cursam frequentemente sem sintomas major, os malignos causam problemas graves. Segundo a literatura, o tumor maligno mais comum na população adulta é o Carcinoma de Células Renais (CCR) ou Tumor de Grawitz, e nas crianças, o Tumor de Wilms ou Nefroblastoma. Existem ainda Tumores Ureteliais dos cálices e da pélvis renal. (7)

Um estudo publicado na Polónia em 2014, registou a incidência de tumores renais em material forense *postmortem*. Em 14904 autópsias, foram encontrados 80 tumores renais, dos quais 41% eram carcinomas de células claras, 18% carcinomas papilares e 19% adenomas corticais. Apesar dos resultados serem aproximadamente iguais a outros obtidos noutras séries de autópsia, os resultados não são idênticos aqueles recolhidos em peças cirúrgicas. O grupo responsável pelo estudo decidiu usar dados de autópsias forenses para evitar o viés causado pela pré-seleção de pacientes para cirurgia ou autópsia anatomo-patológica. Surpreendentemente, descobriram que uma grande proporção de CCR era acompanhada por cancro em outras localizações. 2/3 dos pacientes tinham angioliopoma e eram do sexo feminino, e os oncocitomas eram mais frequentes em homens. (4)

### *Carcinoma de Células Renais*

O CCR tem origem no epitélio tubular e a sua progressão ao longo de vários anos já foi documentada em pacientes que recusaram tratamento. Este acompanhamento,

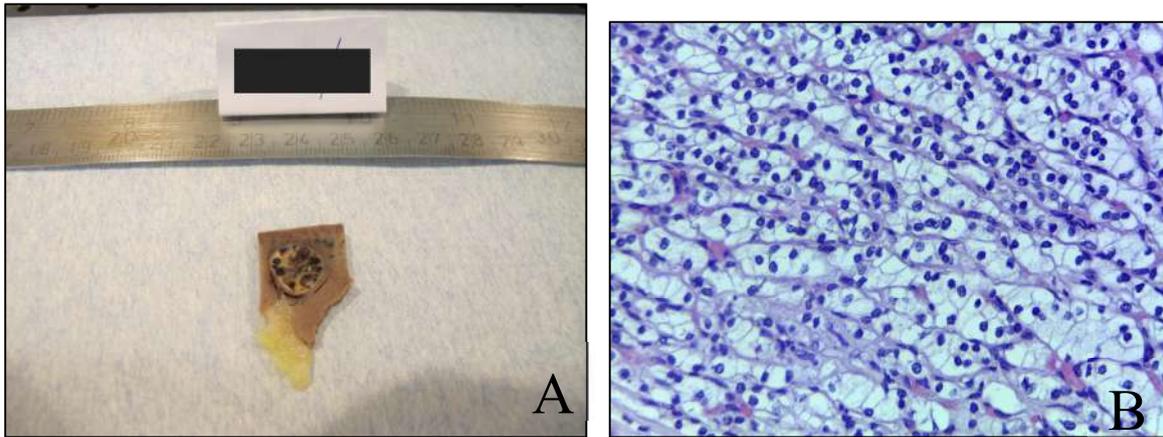
culminando na autópsia desses pacientes, permitem estudar a história natural deste tumor, considerado actualmente a neoplasia maligna mais frequente do rim. A sua evolução é indolente e imprevisível. Em 2016, foram reconhecidos 12 subtipos de CCR pela *Organização Mundial de Saúde*. Como exemplo dos diferentes cursos desta doença, menciono dois casos da Carcinoma de Células Renais desiguais. (31–33)

O primeiro reporta um caso com evolução natural de 9 anos, em que o tumor foi descoberto incidentalmente por imagiologia no rim esquerdo, medindo 2x3 cm. Nove anos após essa descoberta, pode observar-se na autópsia que o tumor crescera cerca de 7 cm a mais do seu tamanho inicial e foram encontradas metástases em ambos os pulmões, nódulos hilares bilaterais, hepáticas, glândulas adrenais e na medula óssea. Histologicamente havia células claras (10%) e células fusiformes (90%), o que sugere transição lenta entre o tipo celular típico para este com elementos sarcomatóides. O Carcinoma Sarcomatóide, descrito pela primeira vez por *Farrow et al.*, representa 1-6.5% dos carcinomas renais e tem um prognóstico muito reservado. (31)

O segundo caso foi seguido ao longo de 18 anos, até ao falecimento do doente por complicações do Carcinoma de Células Renais e foi realizada autópsia. Fora anteriormente encontrado, por tomografia axial computadorizada no rim esquerdo e media 4 cm. Dezoito anos depois, eis o que se observou na autópsia um tumor de células claras, grau 2, com metástases à distância no rim contralateral, nos pulmões e no ventrículo direito. (32)

Dos RCC, os subtipos com diferenciação sarcomatóide e rabdoíde estão associados a pior prognóstico. Estes tipos representam tumores com grande agressividade. Foi reportado um caso extremamente raro, em que coexistiam ambos os subtipos com carcinomatose peritoneal secundária. A autópsia foi realizada apenas 2 anos após o diagnóstico do mesmo. Antes deste caso, teriam sido apenas reportados 9 casos

anteriormente com estes 2 subtipos em conjunto e este foi o primeiro a associar-se a carcinomatose peritoneal. A identificação e relato destes casos é importante devido à reduzida sobrevivência e as opções limitadas em termos de tratamento. (34)



**Figura 2** : Ilustra um caso de CCR, variante de células claras, no rim esquerdo de uma vítima do género feminino, com 70 anos, que faleceu de causa natural por adenocarcinoma disseminado de localização não determinada. O CCR foi um achado incidental de autópsia [A: Aspecto macroscópico e B: Padrão histopatológico do CCR (HE x 400). Fonte: INMLCF, I.P.].

### *Tumor de Wilms*

Na população pediátrica, o tumor renal mais frequente é o Tumor de Wilms ou Nefroblastoma. A média de idade de diagnóstico é 3,5 anos. Este tem origem mesodérmica e pode ocorrer por mutações esporádicas ou ser familiar. Em 10% dos casos está associado a Síndromes como os de *Denys-Darsh*, *Perlman* ou *Beckwit-Wiedemann*. (7,35)  
Histologicamente pode ser mono, bi ou trifásico.

Não foram encontrados para esta patologia estudos de relevância em necropsia.

## Conclusão

Face à complexidade do tema “*Rim na Autópsia*”, consideramos que a literatura é escassa. De um modo geral, as publicações não abrangem órgão na generalidade, mas sim à luz de patologias específicas.

O estudo em autópsia revela-se de grande importância, por:

- 1) maior quantidade de tecido disponível;
- 2) possibilidade de analisar rins não associados a sintomatologia e/ou não submetidos a terapêutica em vida;
- 3) boa caracterização anátomo-patológica e realização de análises genéticas no caso de anomalias congénitas *in utero*, nos primeiros meses de vida ou em crianças;
- 4) avaliação e controlo dos exames complementares de diagnóstico em casos de interrupção da gravidez após diagnóstico pré-natal de malformações congénitas / doenças genéticas;
- 5) realização de grandes estudos populacionais e/ou com comparação entre diversas regiões e/ou factores de risco;
- 6) análise da patologia renal e sua evolução ao longo do tempo...

## Bibliografia

1. Naghavi M, Wang H, Lozano R, Davis A, Liang X, Zhou M, et al. Global, regional, and national age-sex specific all-cause and cause-specific mortality for 240 causes of death, 1990-2013: A systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2013.
2. Paueksakon P, Fogo AB. Autopsy Renal Pathology. *Surgical Pathology* 2014;7(3):321–55
3. Usta U, Tastekin E, Isler E, Kutlu AK, Puyan FO. Histopathological and immune alterations in autopsied kidneys. *Saudi Med J.* 2014;35(11):1331–8.
4. Rzepecka-wozniak E, Trzepla A, Okon K. Renal tumors in unselected forensic post - mortem material. *Pol Journal of Pathology* 2014;65(3):218–22.
5. Akgun H, Basbug M, Ozgun MT, Ozturk F, Okten T. Correlation between prenatal ultrasound and fetal autopsy findings on urinary system anomalies terminated in the second trimester †. *Prenatal Diagnosis* 2014; 34, 285-290.
6. Taneda S, Honda K, Aoki A, Nitta K, Tamura T, Yoshioka Y, et al. An autopsy case of clinically un-diagnosed autosomal recessive polycystic kidney disease in 77-year-old male. *Pathol International* 2012;62(12):811–6.
7. Kumar V, Abbas AK, Fausto N, Aster JC. Kumar: Robbins and Cotran Pathologic Basis of Disease, Professional Edition, 8th ed. 2009: 905-969.
8. Duval H, Michel-calemard L, Gonzales M, Loget P, Beneteau C, Buenerd A, et al. Fetal anomalies associated with HNF1B mutations : report of 20 autopsy cases †. *Prenatal Diagnosis* 2016; 36: 1–8.
9. Hazra A, Siderits R, Rimmer C, Rolleri N. Autopsy report with clinical and

- pathophysiologic discussion of autosomal dominant adult polycystic kidney disease. Hindawi 2014, ID do artigo:727580.
10. De La Grandmaison GL, Clairand I, Durigon M. Organ weight in 684 adult autopsies: New tables for a Caucasoid population. *Forensic Science International* 2001;119(2):149–54.
  11. Sherwani RK, Kumar A, Rahman K, Rabbani T. Autosomal recessive polycystic kidney disease: the importance of autopsy of suspected cases and genetic counselling. *BMJ Case Reports*. 2010; doi:10.1136 :4–7.
  12. Kasper D, Fauci A, Hauser S, Longo D, Jameson J, Loscalzo J. *Harrison's Principles of Internal Medicine*, 19<sup>th</sup> Edition 2015: 1799-1874.
  13. Ichikawa K, Takeshita S. Rasmussen Syndrome Combined With IgA Deficiency and Membranous Nephropathy. *Pediatric Neurology* 2009;40(6):468–70
  14. Cândido J, Xavier-júnior C, Silva S. Membranous nephropathy PLA2R + associated with Chagas disease. *Autopsy Case Reports* 2015; 5(3): 27-32
  15. Uppin MS, Rajasekhar L, Swetha H. Renal cortical necrosis at presentation in a patient with systemic lupus erythematosus : an autopsy case report. *Clinical Rheumatology* 2010;815–818.
  16. Nicklin A, Byard RW. Lethal Manifestations of Systemic Lupus Erythematosus in a Forensic Context. 2011;56(2):423–8.
  17. Weening JANJ, Agati VDD, Schwartz MM, Seshan S V, Alpers CE, Appel GB, et al. The Classification of Glomerulonephritis in Systemic Lupus Erythematosus Revisited. *American Society of Nephrology* 2004;1982(1):241–50.
  18. Said SM, Nasr SH. Silent diabetic nephropathy. *Kidney International*,

- 2016;90(1):24–6.
19. Klessens CQF, Woutman TD, Veraar KAM, Zandbergen M, Valk EJJ, Rotmans JI, et al. An autopsy study suggests that diabetic nephropathy is underdiagnosed. *Kidney International* 2016;90(1):1–8.
  20. Tsuboi N, Utsunomiya Y, Kanzaki G, Koike K, Ikegami M, et al. Low Glomerular Density with Glomerulomegaly in Obesity-Related Glomerulopathy. *Clinical Journal of the American Society of Nephrology* 2012;(7):735–41.
  21. Emoto Y, Yoshizawa K, Shikata N, Tsubura A. Experimental and Toxicologic Pathology Autopsy report for chemical burns from cresol solution. *Experimental Toxicologic Pathology* 2016;(68):99–102.
  22. Dedouit F, Piercecchi-Marti MD, Leonetti G, Rougé D, Telmon N. Cause of internal hemorrhage determined after exhumation: Report of one case. *Forensic Science International* 2011;204(1–3):20–3.
  23. Mihatsch MJ, Khanlari B, Brunner FP. Obituary to analgesic nephropathy — an autopsy study. *Nephrology Dialysis Transplantation* August 2006; (21): 3139–45.
  24. Hughson MD, Puelles VG, Hoy WE, Douglas-Denton RN, Mott SA, Bertram JF. Hypertension, glomerular hypertrophy and nephrosclerosis: The effect of race. *Nephrology Dialysis Transplantation* 2014;29(7):1399–409.
  25. Hoy WE, Hughson MD, Singh GR, Douglas-Denton R, Bertram JF. Reduced nephron number and glomerulomegaly in Australian Aborigines: a group at high risk for renal disease and hypertension. *Kidney International* 2006;70(1):104–10.
  26. Mcnamara BJ, Diouf B, Hughson MD, Douglas-denton RN, Hoy WE, Bertram JF. Renal pathology , glomerular number and volume in a West African urban

- community. *Nephrology Dialysis Transplantation* February 2008; (23):2576–85.
27. Ninomiya T, Kubo M, Doi Y, Yonemoto K, Tanizaki Y, Tsuruya K, et al. Prehypertension increases the risk for renal arteriosclerosis in autopsies: the Hisayama Study. *Journal of the American Society of Nephrology* 2007; 18(7):2135–42.
  28. Fogo A, Hawkins EP, Berry PL, Glick AD, Chiang ML, Macdonell RC, et al. Glomerular hypertrophy in minimal change disease predicts subsequent progression to focal glomerular sclerosis. *Kidney International* 2000;(38):115–123.
  29. Hosler GA, Cusumano AM, Hutchins GM. Thrombotic thrombocytopenic purpura and hemolytic uremic syndrome are distinct pathologic entities: A review of 56 autopsy cases. *Archives Pathology Laboratory Medicine*. 2003;127(7):834–9.
  30. Buettner M, Toennes SW, Buettner S, Bickel M, Allwinn R, Geiger H, et al. Nephropathy in Illicit Drug Abusers: A Postmortem Analysis. *American Journal of Kidney Diseases* 2014;63(6):945–53.
  31. Nakagawa T. The Natural History of Untreated Sarcomatoid Renal Cell Carcinoma : An Autopsy Report. *Medical Principles and Practise* 2009;1231:490–2.
  32. Kai F, Takayama T, Ito T, Hadano S, Ozono S. Natural history of renal cell carcinoma : a case with 18 years. *Clinical Exp. Nephrology* 2011;(15):312–5.
  33. Udager AM, Mehra R. Morphologic, Molecular, and Taxonomic Evolution of Renal Cell Carcinoma: A Conceptual Perspective With Emphasis on Updates to the 2016 World Health Organization Classification. *Archives Pathology Laboratory Medicine* 2016;140(10):1026–37.
  34. Esnakula AK, Naab TJ, Green W, Shokrani B. Extensive peritoneal carcinomatosis

secondary to renal cell carcinoma with sarcomatoid and rhabdoid differentiation.

BMJ case report 2013; doi:10-1136

35. Mitra S, Chatterjee D, Gowda K, Das A. A Rare Coexistence of Bilateral Congenital Wilms Tumor with Ductal Plate Malformation at Autopsy. *Fetal Pediatric Pathology* 2016;35(3):186–91.

## Agradecimentos

À Prof.<sup>a</sup> Doutora Rosa Gouveia por me ajudar a alcançar objectivos que não imaginava conseguir atingir.

À Prof.<sup>a</sup> Doutora Lina Carvalho pela sua coorientação.

Ao Instituto Nacional de Medicina Legal e Ciências Forenses, I.P., pelas imagens que ilustram a tese.

Aos meus pais por todo o apoio e por me proporcionarem um ambiente favorável ao meu desenvolvimento académico.

A todos os meus amigos e família que contribuíram para este trabalho, tanto com sugestões como com inspiração e motivação para alcançar os meus objectivos.