

Enfermedad glomeruloquística en dos perros con insuficiencia renal

Glomerulocystic kidney disease in two dogs with renal failure

Elizabeth Morales Salinas* Luis Ignacio Montesinos Ramírez* Luis Enrique García Ortuño*
Augusto César Núñez Díaz* Linda Abril Camacho González**

Abstract

Two cases of glomerulocystic kidney disease (GCKD) are described in dogs with renal failure. The laboratory test of the two dogs showed renal hyperazotemia with secondary non-regenerative anemia, associated to chronic renal failure. Macroscopic kidney lesions in both dogs were similar: showing multiple small cysts with an average of 1 mm in diameter, mainly in the renal cortex. Histopathological examination of the kidneys in both dogs revealed dilatation in the filtration space and Bowman's capsule forming cysts with glomerular atrophy and mild to severe periglomerular and interstitial fibrosis. These findings suggest that cystic glomerular changes may be developed as a consequence of fibrosis, which could act by compressing the glomerulo-tubular junctions. There are few reported cases of GCKD in dogs prior to these two. It may be explained that this is only a sporadic entity, adding that it may well be mistaken with other similar renal cystic pathologies, linked or not to a renal failure; therefore, it should be included in the differential diagnoses. For the first time, this report gives a clinical-pathological description of two cases in dogs with GCKD in Mexico.

Key words: GLOMERULOCYSTIC KIDNEY DISEASE, DOGS, RENAL FAILURE.

Resumen

Se describen dos casos de enfermedad glomeruloquística renal (EGQR) en perros con insuficiencia renal. En los análisis de laboratorio de ambos animales se encontró hiperazotemia renal con anemia no regenerativa secundaria, asociada con insuficiencia renal crónica. Las lesiones macroscópicas en los riñones de dichos perros fueron similares: se observaron múltiples pequeños quistes de 1 mm de diámetro en promedio, localizados principalmente en la corteza renal. En el examen histopatológico de los riñones de ambos perros se observaron dilataciones del espacio de filtración y de la cápsula de Bowman formando quistes, con atrofia de los ovillos glomerulares, así como fibrosis periglomerular e intersticial de moderada a severa. Estos hallazgos sugieren que los cambios glomerulares quísticos se pueden desarrollar como consecuencia de la fibrosis, la cual pudiera ejercer efecto compresor de las uniones glomérulo-tubulares. En el ámbito mundial, en perros caseros existen muy pocos informes previos de EGQR, debido quizá a que realmente es una entidad esporádica, además de que pudiera confundirse con otras patologías renales quísticas parecidas, asociadas o no con insuficiencia renal, por ello debe incluirse dentro de los diagnósticos diferenciales. Este informe aporta la descripción clínico-patológica de dos casos de EGQR en perros, por primera vez en México.

Palabras clave: ENFERMEDAD GLOMERULOQUÍSTICA RENAL, PERROS, INSUFICIENCIA RENAL.

Recibido el 4 de abril de 2006 y aceptado el 18 de octubre de 2007.

*Departamento de Patología, Facultad de Medicina Veterinaria y Zootecnia, Universidad Nacional Autónoma de México, 04510, México, D.F.

**Clínica Veterinaria Privada, José Rocabruna 19-2, Copilco el Alto, 04360, México, D.F.

Correspondencia: Elizabeth Morales Salinas, Departamento de Patología, Facultad de Medicina Veterinaria y Zootecnia, Universidad Nacional Autónoma de México, 04510, México, D. F., Telefax: (5) 5622-5888 y 5616- 6795, correo electrónico: morales@servidor.unam.mx

Introduction

The glomerulocystic kidney disease (GCKD) is an uncommon ailment which is morphologically characterized by dilatation in the filtration space and Bowman's capsule, with the appearance of multiple cortical microcysts, some of which show in their interior a rejected and compressed glomerular tuft.¹⁻⁴ GCKD cases have been described in children in three different situations: in the so called sporadic or family GCKD, which is a dominant polycystic kidney disease, the GCKD associated with hereditary profile like tuberous sclerosis, oro-facial-digital syndrome, trisomy 13, short rib-polydactyly syndrome and glomerular cysts as a minor component of dysplastic kidneys.^{3,5-11} Additionally, GCKD has been sporadically described as an acquired condition in adults and evolution of a hemolytic-uremic syndrome, that affects children as well as adults.¹²⁻¹⁷ The origin and pathogenesis of this disease is unknown; nevertheless, it has been thought that it is a malformation in which there is some kind of obstruction in the urinary tract, which increases the pressure in the Bowman's space, with its cystic transformation.^{3,18} According to this, in a study performed with kidney biopsies to a 16 years old woman with family terminal kidney failure, it was suggested that glomerular cysts develop as consequence of glomerulo-tubular junction stenosis, probably caused by periglomerular fibrosis.² Nevertheless, in a study where microdissection was used, there was evidence the cysts originated in the glomerulus.¹⁹

In other histochemical studies, it was found that cysts were negative to markers that were used for the epithelium of the proximal and distal tubules, which also suggests that the cysts originate in the glomerulus.¹⁸ According to the reviewed literature, among domestic animals, GCKD has only been reported in one horse,¹ in three bitches, one Collie, one Belgian Shepherd and one Shiba,²² besides one cat.²³ For the first time in Mexico, this reports gives the clinical-pathological description of two cases of GCKD in dogs, taken into consideration some differential diagnoses.

Case 1

Anamnesis

It corresponds to a Dalmatian breed dog, 1 year 5 months old and 19 kg of weight, that was submitted to a veterinary clinic for presenting depression, bad breath, vomit and fever for one month. The animal was treated with nandrolone laurate at one dose of 20 mg (4 mL); metoclopramide, one tablet of 10 mg each 12 hours and B complex (vitamin B₁, 2.1 mg; vitamin

Introducción

La enfermedad glomeruloquística renal (EGQR) es un padecimiento poco común que se caracteriza morfológicamente por dilataciones del espacio de filtración y de la cápsula de Bowman, con aparición de múltiples microquistes corticales; algunos de los cuales muestran en su interior un ovillo glomerular rechazado y comprimido.¹⁻⁴ En niños se han descrito casos de EGQR en tres situaciones distintas: en la llamada EGQR esporádica o familiar, que es una enfermedad renal poliquística dominante, la EGQR asociada con cuadros hereditarios como esclerosis tuberosa, síndrome orofaciodigital, trisomía 13, síndrome de costillas cortas-polidactilia y quistes glomerulares como componente menor de riñones displásicos.^{3,5-11} Adicionalmente, la EGQR se ha descrito esporádicamente como condición adquirida en adultos y en la evolución de un síndrome hemolítico-urémico, que afecta tanto a niños como a adultos.¹²⁻¹⁷ El origen y la patogénesis de este padecimiento se desconoce; sin embargo, se ha pensado que se trata de una malformación en la cual existe alguna obstrucción del tracto urinario, lo que incrementa la presión en el espacio de Bowman, con su transformación quística.^{3,18} Al respecto, en un estudio realizado con biopsias renales de una mujer de 16 años de edad con insuficiencia renal terminal familiar, se sugirió que los quistes glomerulares se desarrollan como consecuencia de estenosis en la unión glomérulo-tubular, probablemente causada por fibrosis periglomerular.² Sin embargo, en un estudio en el que se usó microdissección, se halló evidencia de que los quistes se originaban en los glomérulos.¹⁹

En otros estudios histoquímicos se encontró que los quistes eran negativos a los marcadores que se utilizan para el epitelio de los túbulos proximales y distales, lo que sugiere también que el desarrollo de los quistes se origina en los glomérulos.¹⁸ De acuerdo con la revisión de la literatura, en los animales domésticos la EGQR sólo se ha informado en un caballo,¹ en tres perras, una de raza Collie,²⁰ otra Pastor Belga²¹ y otra Shiba,²² además de un gato.²³ Este informe aporta la descripción clínico-patológica de dos casos de EGQR en perros, por primera vez en México, tomando en cuenta algunos diagnósticos diferenciales.

Caso 1

Anámnesis

Corresponde a un perro de raza Dálmata, de 1 año y 5 meses de edad y 19 kg de peso, que fue remitido a una clínica veterinaria por presentar depresión, olor desagradable de la boca, vómito y eventos febriles

B₂, 2.4 mg; vitamin B₆, 3 mg; vitamin B₁₂, 1.5 µg; nicotinamide, 27 mg; and folic acid, 300 µg), one capsule a day.

Laboratory analysis

The hemogram (Table 1) showed non regenerative mild anemia, associated with chronic renal failure. The biochemical profile (Table 2) showed hyperazotemia of renal type (urinary density: 1.010) with hyperphosphatemia and secondary hyperamylasemia, for its decreased renal excretion, besides mild hypoalbuminemia by proteinuria (proteins in urine: traces) and metabolic acidosis by acid gain with secondary aciduria (pH in urine: 5.0).

Due to the poor response to the treatment, the animal was euthanized with sodium pentobarbital overdose (2 mL for each 2.5 kg of weight) and send to the Pathology Department of the Faculty of Veterinary Medicine and Animal Husbandry of the National Autonomous University of Mexico (FMVZ-UNAM for its Spanish meaning), in order to perform necropsy.

Pathology

The main findings at necropsy were: bad body condition, congested mucous membranes, hirsute hair and mouth ulcers. Internal inspection showed pulmonary edema, mild thickness of the tricuspid valve and liver congestion. Kidneys showed firm consistency, paleness and irregular and spongy appearance of the capsular surface, with multiple cysts of approximately an average of 1 mm in diameter, which at longitudinal cut they only covered the renal cortex (Figure 1). Samples were taken from kidneys, heart, lung, spleen, lymph nodules, liver, intestine and brain, that were fixed in formalin at 10%; they were processed by the

desde un mes antes. El animal fue tratado con laurato de nandrolona a una sola dosis de 20 mg (4 mL); metoclopramida, una tableta de 10 mg cada 12 horas y complejo B (vitamina B₁, 2.1 mg; vitamina B₂, 2.4 mg; vitamina B₆, 3 mg; vitamina B₁₂, 1.5 µg; nicotinamida, 27 mg; y ácido fólico, 300 µg), una cápsula diaria.

Análisis de laboratorio

En el hemograma (Cuadro 1) se observó anemia moderada, no regenerativa, asociada con insuficiencia renal crónica. En el perfil bioquímico (Cuadro 2) se apreció hiperazotemia de tipo renal (densidad urinaria: 1.010) con hiperfosforemia e hiperamilasemia secundaria, por disminución en su excreción renal, además de hypoalbuminemia ligera por proteinuria (proteínas en orina: trazas) y acidosis metabólica por ganancia de ácidos con aciduria secundaria (pH en orina: 5.0).

Debido a la mala respuesta al tratamiento, el animal fue sacrificado con sobredosis de pentobarbital sódico (2 mL por cada 2.5 kg de peso) y enviado al Departamento de Patología de la Facultad de Medicina Veterinaria y Zootecnia, de la Universidad Nacional Autónoma de México (FMVZ-UNAM), para realizar la necropsia.

Patología

Los principales hallazgos a la necropsia fueron: mala condición corporal, mucosas congestionadas, pelo hirsuto y úlceras bucales. A la inspección interna se apreció edema pulmonar, la válvula tricúspide ligeramente engrosada y congestión hepática. Los riñones presentaron consistencia firme, palidez y apariencia irregular y esponjosa de la superficie capsular, con múltiples quistes de aproximadamente 1 mm de diá-

Cuadro 1

HEMOGRAMAS DE DOS PERROS CON ENFERMEDAD GLOMERULOQUÍSTICA RENAL

HEMOGRAMS OF TWO DOGS WITH GLOMERULOCYSTIC RENAL DISEASE

Analyte	Units	Case 1	Case 2	Reference values
Hematocrit	(L/L)	0.18	0.21	0.37-0.55
Hemoglobin	(g/L)	59	70	120-180
Erythrocytes	(X 10 ¹² /L)	2.6	3.5	5.5-8.5
Reticulocytes	(X 10 ⁹ /L)	10	20	< 60
MCV	(fL)	69	60	60-77
MCHC	(g/L)	328	333	320-360

MCV: Mean corpuscular volume.

Cuadro 2

PERFIL BIOQUÍMICO EN DOS PERROS CON ENFERMEDAD GLOMERULOQUÍSTICA RENAL
BIOCHEMICAL PROFILE IN TWO DOGS WITH GLOMERULOCYSTIC RENAL DISEASE

<i>Analyte</i>	<i>Units</i>	<i>Case 1</i>	<i>Case 2</i>	<i>Reference values</i>
Urea	(mmol/L)	68.8	107	2.1-7.9
Creatinine	(μ mol/L)	625	1531	60-130
Amylase	(U/L)	1933	ND	< 1100
Total proteins	(g/L)	65	ND	56-75
Albumin	(g/L)	27	ND	29-40
Globulins	(g/L)	38	ND	23-39
A/G relation		0.7	ND	0.78-1.46
Calcium	(mmol/L)	2.58	ND	2.17-2.94
Phosphorus	(mmol/L)	5.51	ND	0.8-1.8
Potassium	(mmol/L)	4.81	ND	3.8-5.4
Sodium	(mmol/L)	149	ND	141-152
Chloride	(mmol/L)	109.1	ND	108-117
Bicarbonate	(mmol/L)	9	ND	17-25
Non-volatile acids	(mmol/L)	35	ND	12-24
Difference of strong ions	(mmol/L)	40	ND	30-40

ND = Non determined

A/G = Albumin/Globulin

ordinary histological technique, they were cut at 4 μ m of thickness and they were stained with hematoxylin and eosin (H&E). Kidney sections were stained with Masson trichrome and periodic acid-Schiff (PAS) silver methenamine.

Renal microscopic findings were: in the renal cortex, severe dilatation of the filtration spaces and Bowman's capsules, forming cysts, some of which showed in their interior retracted and atrophied glomeruli tufts, and others, complete disappearance. Some glomerular capsules were observed slightly thickened with the silver methenamine PAS stain. The glomeruli spaces contained material of protein appearance (Figure 2). Besides periglomerular and interstitial severe fibrosis were appreciated, that was evident with trichromic stain of Masson. It is worth mentioning that macroscopically observed cortical cysts, corresponded mainly to dilatations of glomerular spaces and not to renal tubules dilatation. Other microscopic findings were: moderate lymphocytic atrophy in spleen and lymph nodules, moderate myofibrillar focal degeneration in myocardium, mild bronchio-interstitial neutrophilic and histiocytic multifocal pneumonia and mild pulmonary edema. In liver,

metro en promedio, que al corte longitudinal sólo abarcaban la corteza renal (Figura 1). Se tomaron muestras de riñones, corazón, pulmón, bazo, linfonodos, hígado, intestino y encéfalo, que fueron fijados en formalina al 10%; se procesaron por la técnica histológica de rutina, se cortaron a 4 μ m de grosor y se tiñeron con hematoxilina y eosina (H&E). Las secciones de riñón se tiñeron con tricrómica de Masson y ácido peryódico-Schiff (PAS) metenamina de plata.

Los hallazgos microscópicos renales fueron: en la corteza renal, dilatación severa de los espacios de filtración y cápsulas de Bowman, formando quistes, algunos de los cuales mostraban en su interior ovillos glomerulares retraídos y atrofiados, y otros su desaparición completa. Algunas cápsulas glomerulares se observaron ligeramente engrosadas con la tinción de PAS metanamina de plata. Los espacios glomerulares contenían material de apariencia proteínica (Figura 2). Además se apreció fibrosis periglomerular e intersticial severa, difusa, que fue evidente con la tinción tricrómica de Masson. Cabe señalar que los quistes corticales observados macroscópicamente, correspondieron principalmente a dilataciones de los espacios glomerulares y no a dilatación de túbulos renales.



Figura 1: Aspecto macroscópico del riñón de un perro Dálmata, que muestra palidez y apariencia esponjosa con múltiples pequeños quistes en la superficie renal.

Figure 1: Microscopic aspect of a Dalmatian dog kidney, that shows paleness and spongy appearance with multiple small cysts on the kidney surface.

intestine and brain sections no significant changes were observed. According to the clinical signs, laboratory and anatomopathological findings, the *post-mortem* diagnosis was chronic renal failure associated with GCKD.

Case 2

Anamnesis

Corresponds to a Rottweiler breed bitch, eight years of age and 39 kg of weight, that was submitted to the Veterinary Hospital of the FMVZ-UNAM for presenting depression, vomit, bad breath, diarrhea and dehydration. According to the owner, apparently the course of the disease was of one week. The animal had only been vaccinated against rabies at four years of age.

Laboratory analysis

The hemogram (Table 1) revealed non regenerative moderate anemia, associated with chronic renal failure. In the biochemical profile (Table 2) only urea and creatine were determined, and renal type hyperazotemia was found (urine density 1.015).

The recommended treatment was ampicillin and furosemide at 2 mg/kg dose, and ranitidine at 2 mg/kg dose for five days. As there was no improvement, the animal was euthanized with an overdose of pentobarbital (2 mL for each 2.5 kg of weight).

Pathology

The main findings at necropsy were: bad body condition, pale mucous membranes and perianal region

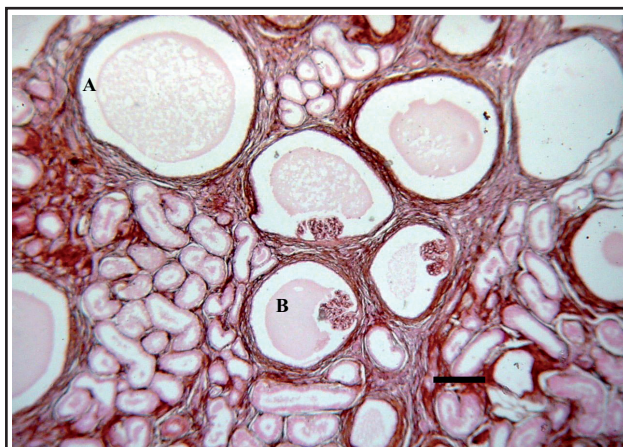


Figura 2: Fotomicrografía del riñón de un perro Dálmata, que muestra dilatación marcada de los espacios de filtración y cápsulas de Bowman (A), con material de apariencia proteínica y ovillos glomerulares retraídos y atrofiados (B). PAS metenamina de plata. Barra = 150 µm

Figure 2: Microphotography of a Dalmatian dog kidney, that shows marked dilatation of filtration spaces and Bowman's capsules (A), with material of protein appearance and retracted and atrophied glomerular tufts (B). PAS silver methenamine. Bar = 150 µm.

Otros hallazgos microscópicos fueron: atrofia linfocítica moderada en bazo y linfonodos, degeneración miofibrilar moderada, focal en miocardio, neumonía broncointersticial neutrofílica e histiocítica leve, multifocal y edema pulmonar leve. En las secciones de hígado, intestino y encéfalo no se apreciaron cambios significativos. De acuerdo con los signos clínicos, hallazgos de laboratorio y anatomopatológicos, el diagnóstico *postmortem* fue insuficiencia renal crónica asociada con EGQR.

Caso 2

Anámnesis

Corresponde a una perra de raza Rottweiler, de ocho años de edad y 39 kg de peso, que fue remitida al Hospital Veterinario de la FMVZ-UNAM por presentar depresión, vómito, olor desagradable de la boca, diarrea y deshidratación. Según su dueño, aparentemente el curso de la enfermedad fue de una semana. El animal sólo había sido vacunado contra la rabia a los cuatro años de edad.

Análisis de laboratorio

El hemograma (Cuadro 1) reveló anemia moderada no regenerativa, asociada con insuficiencia renal crónica. En el perfil bioquímico (Cuadro 2) únicamente se determinó urea y creatinina, y se encontró hipera-zotemia de tipo renal (densidad urinaria 1.015).

El tratamiento que se recomendó fue a base de

stained with brown-yellowish pasty feces. At internal inspection the subcutaneous tissue was mildly icteric. There was left ventricle hypertrophy and endocardiosis of mitral valve. The intestinal serosa had a frosted glass appearance and hepatic congestion. Both kidneys showed paleness, they had a firm consistency and irregular and thickened capsular surface. At cut, numerous cysts with an average of 1 mm in diameter were observed that were dispersed along the renal cortex, giving a spongy appearance. The same as Case 1, samples of the same organs were taken, which were fixed, processed and stained with hematoxylin and eosin (H&E) for their histological study. Sections of kidney were stained with Masson trichrome. The microscopic findings in both kidneys were very similar to those found in Case 1. In the renal cortex there were numerous cystic dilatations of variable sizes of Bowman's spaces, as well as retracted glomerular tufts and, in some cases, complete disappearance of these. Glomerular spaces also presented protein appearance matter. Also, there was severe periglomerular and interstitial fibrosis, focal points of moderate interstitial lymphocytic infiltration and dystrophic calcification of basal membranes of some tubules (Figure 3). Fibrosis was confirmed with Masson trichrome stain. Other microscopic findings were: diffuse moderated vacuolar hepatic degeneration, with multifocal cysts and eosinophilic and moderate diffuse lymphoplasmacytic enteritis. In heart, lung, spleen, lymph nodes and brain sections there were no alterations. According to the laboratory and anatomopathological fin-

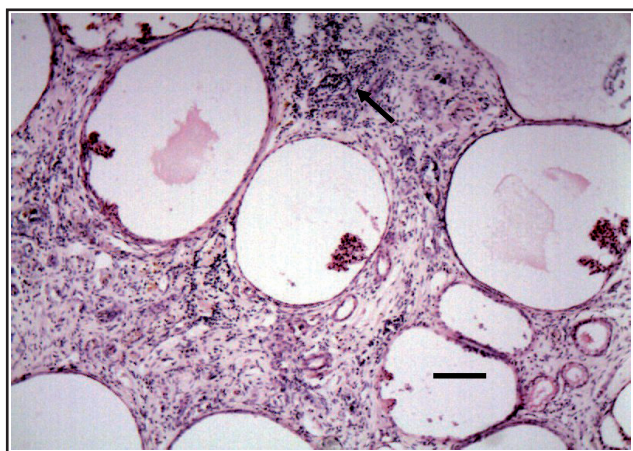


Figura 3: Fotomicrografía del riñón de una perra de raza Rottweiler, que muestra fibrosis periglomerular, infiltrado inflamatorio intersticial (flecha), dilatación marcada de los espacios de filtración y cápsulas de Bowman, y ovillos glomerulares retraídos y atrofiados. Hematoxilina y eosina. Barra = 40 µm

Figure 3: Kidney microphotography of a Rottweiler breed bitch, that shows periglomerular fibrosis, interstitial inflammatory infiltrate (arrow), marked dilatation of filtration spaces and Bowman's capsules, and retracted and atrophied glomerular tufts. Hematoxylin and eosin. Bar= 40 µm.

ampicilina y furosemida a dosis de 2 mg/kg, y ranitidina a dosis de 2 mg/kg durante cinco días. Al no haber mejoría, el animal fue sacrificado con sobredosis de pentobarbital (2 mL por cada 2.5 kg de peso).

Patología

Los principales hallazgos a la necropsia fueron: mala condición corporal, mucosas pálidas y región perianal manchada con heces pastosas de color café-amarillento. A la inspección interna, el tejido subcutáneo se apreció ligeramente icterico. Se encontró hipertrofia del ventrículo izquierdo y endocardiosis de la válvula mitral. La serosa intestinal se apreció con aspecto de vidrio esmerilado, además de congestión hepática. Ambos riñones presentaron palidez, eran de consistencia firme y de superficie capsular engrosada e irregular. Al corte, se observaron numerosos quistes de 1 mm de diámetro en promedio, que estaban dispersos por toda la corteza renal, dándole un aspecto esponjoso. Al igual que en el Caso 1, se tomaron muestras de los mismos órganos, los cuales se fijaron, procesaron y tiñeron con hematoxilina y eosina (H&E) para el estudio histológico. Las secciones de riñón se tiñeron con tricrómica de Masson. Los hallazgos microscópicos en ambos riñones fueron muy similares a los encontrados en el Caso 1. En la corteza renal se apreciaron numerosas dilataciones quísticas de tamaño variable de los espacios de Bowman, así como ovillos glomerulares retraídos y, en algunos casos, desaparición completa de éstos. Los espacios glomerulares presentaban también material de apariencia proteínica. Además se apreció fibrosis periglomerular e intersticial severa, focos de infiltración linfocitaria intersticial moderada y calcificación distrófica de las membranas basales de algunos túbulos (Figura 3). La fibrosis se confirmó con tinción tricrómica de Masson. Otros hallazgos microscópicos fueron: degeneración hepática vacuolar moderada difusa, con quistes multifocales y enteritis eosinofílica y linfoplasmocitaria moderada difusa. En las secciones de corazón, pulmón, bazo, linfonodos y encéfalo no se apreciaron alteraciones. De acuerdo con los hallazgos de laboratorio y anatomopatológicos, el diagnóstico *postmortem* fue insuficiencia renal crónica asociada con EGQR.

Discusión

Los cambios morfológicos renales observados en ambos perros fueron compatibles con EGQR descrita previamente en humanos y en tres perras; la lesión predominante fue la dilatación quística de los espacios glomerulares, que la distingue de otras enfermedades poliquísticas renales más comunes. En los perros, los pocos informes acerca de este padecimiento no per-

dings, the *post-mortem* diagnosis was chronic renal failure associated with GCKD.

Discussion

The morphological renal changes observed in both dogs were compatible with GCKD previously described in humans and in three bitches; the predominant lesion was cystic dilatation of the glomeruli spaces, which distinguishes it from other more common renal polycystic diseases. In dogs, few reports on this disease still do not allow to determine if there exists predisposition of breed, gender or age; nevertheless, the three previous reports have come from females: eleven months old Collie breed, 15 months old Belgian Shepherd breed and five year old Shiba breed. This report describes the first case in a male Dalmatian breed dog.

In humans, GCKD can be present mainly in two ways: according to the age, the first described sporadically in children, has been associated with heterogeneous structural malformations that might or not be inherited. In this case, GCKD is present alone or associated with other extra-renal malformations.^{8,12,24} The second, which affects mainly adults, has also been described sporadically and isolated.^{8,12,13,15,25} In Case 1, because of the animal's age, it may correspond to a malformation of congenital origin, similar to the one of the children, although it could not be determined if it was a hereditary condition. Case 2 could be a similar condition to the late sporadic presentation in adult humans. The fact of observing periglomerular fibrosis in both cases, suggests that the glomerular dilatation spaces with tuft atrophies (characteristic lesions of GCKD), could be originated by compression of proximal renal tubules associated with fibrosis. In Case 2 it is uncommon that the dilatations of the glomerular spaces are consequence of an infectious inflammatory process with secondary interstitial fibrosis, since, commonly in these cases, these type of dilatations were not observed.

In cases of GCKD previously described in humans and in one dog, it has been observed that microscopic and ultrastructurally the glomerular-tubular junctions have stenotic appearance associated with thickness and calcification of basal membranes of glomerular capsules, as well as interstitial fibrosis surrounding these junctions. These findings suggest that glomerular cysts develop as a consequence of such changes.^{2,3,22} Besides, in humans with GCKD in association with a hemolytic and uremic syndrome, it has been proposed that the dilatation of the glomerular space is secondary to ischemic lesions provoked by proximal tubular obstruction.²⁶ In an effort to determine the origin of GCKD in another dog, it was observed that

miten aún determinar si existe predisposición de raza, sexo o edad; sin embargo, los tres informes previos han provenido de hembras: de raza Collie de 11 meses de edad, de raza Pastor belga de 15 meses de edad y de raza Shiba de cinco años de edad. Este informe describe el primer caso en un perro macho de raza Dálmata.

En humanos, la EGQR se puede presentar principalmente de dos maneras: de acuerdo con la edad, la primera descrita esporádicamente en los niños, que se ha asociado con malformaciones estructurales heterogéneas que se pueden o no heredar. En este caso, la EGQR se presenta sola o asociada con otras malformaciones extrarrenales.^{8,12,24} La segunda, que afecta principalmente a los adultos, se ha descrito también en forma aislada y esporádica.^{8,12,13,15,25} En el Caso 1, por la edad del animal, pudiera corresponder a una malformación de origen congénito, parecida a la de los niños, aunque no se pudo determinar si se trató de una condición heredada. El Caso 2 pudiera ser una condición semejante a la forma de presentación tardía esporádica descrita en humanos adultos. El hecho de observar fibrosis periglomerular en ambos casos, sugiere que las dilataciones de los espacios glomerulares con atrofia de los ovillos (lesiones características de la EGQR), pudieran originarse por compresión de túbulos renales proximales asociada con esta fibrosis. En el Caso 2 es poco probable que las dilataciones de los espacios glomerulares sean consecuencia de un proceso inflamatorio infeccioso con fibrosis intersticial secundaria, ya que por lo común en estos casos no se llegan a observar ese tipo de dilataciones.

En los casos de EGQR descritos previamente en humanos y en un perro, microscópica y ultraestructuralmente se ha observado que las uniones glomérulo-tubulares tienen apariencia estenótica asociada con engrosamiento y calcificación de las membranas basales de las cápsulas glomerulares, así como fibrosis intersticial alrededor de estas uniones. Estos hallazgos han sugerido que los quistes glomerulares se desarrollan como consecuencia de dichos cambios.^{2,3,22} Además, en humanos adultos con EGQR en asociación con un síndrome hemolítico y urémico, se ha propuesto que la dilatación del espacio glomerular es secundaria a lesiones isquémicas provocadas por obstrucción tubular proximal.²⁶ En un esfuerzo por determinar el origen de la EGQR en otro perro, se observó que la diferenciación anormal de podocitos parietales en todos los quistes, que fueron positivos a vimentina y citoqueratina por inmunohistoquímica, pueden ser importantes en la patogénesis de la EGQR;²¹ pero aunque se han generado hipótesis acerca de la patogénesis de este padecimiento, aún no se ha determinado su origen.

Debido a que en otras patologías renales también

the abnormal differentiation of parietal podocytes in all cysts, which were positive to vimentine and cytokeratin by immunohistochemistry, may be important in GCKD pathogenesis;²¹ but although hypotheses have been generated on the pathogenesis of this ailment, its origin has not been determined.

Since other kidney pathologies also develop cysts, it is necessary to establish differential diagnoses. In animals these should include: congenital renal dysplasia, dominant polycystic renal disease, congenital kidney cysts, acquired polycystic kidney and hidronephrosis. In contrast with GCKD, kidney dysplasia, microscopically, presents five characteristics: asynchronic nephron differentiation, persistence of a primitive mesenchyma with myxomatous appearance, persistence of metanephric conduits, atypical tubular epithelium with adenomatous appearance and presence of cartilage or bone tissue.²⁷⁻³⁰

Other changes, like interstitial fibrosis, cystic renal tubules and hypercellular glomeruli, are considered secondary to renal dysplasia. Kidney cysts may occur in renal dysplasia or as primary disease. These may be unique or multiple; in some cases they do not cause kidney dysfunction and are considered incidental findings. These cysts are more common in calves and pigs and must be differentiated from hydronephrosis. Cysts form in cortex as well as in renal medulla and may have variable sizes, from few millimeters to several centimeters in diameter.^{27,28,31,32} In polycystic renal disease associated with a dominant autosomic gene, cysts may derived from glomerular spaces, as in the case of GCKD, but in contrast to this, they also form from renal tubules and collectors.^{28,33} In humans, this disease is also of hereditary character, autosomic dominant and characterized by presence of cysts in both kidneys, that cause parenchyma destruction. The studies in families show that the disease is caused by gene mutation localized in chromosome 16p13.3, known as polycystic renal disease type 1 (PRD-1) and 4q21, known as polycystic renal disease type 2 (PRD-2). The gene of PRD-1 codifies for a membrane protein called polycistine-1, which is found in tubular epithelial cells, mainly in the distant part of the nephron. The gene of PRD-2 codifies for the protein polycistine-2, which is found in all renal tubule segments. Since all polycistines are important in the cell-cell interactions, cell-extracellular matrix, and in growth and differentiation of tubular renal cells, it is believed that the formation of cysts is the product of mutation of the genes for such proteins, which causes abnormal cellular differentiation and growth, increase in cellular apoptosis, hyper-secretion of trans-epithelial fluid and remodeling of extracellular matrix, allowing the progressive formation of cysts.³⁴

With respect to congenital kidney cysts, the theory

se desarrollan quistes, es necesario establecer diagnósticos diferenciales. En los animales, éstos deben incluir: displasia renal congénita, enfermedad renal poliquística dominante, quistes renales congénitos, riñón poliquístico adquirido e hidronefrosis. A diferencia de la EGQR, la displasia renal, microscópicamente, presenta cinco características: diferenciación asincrónica de nefronas, persistencia de un mesénquima primitivo con apariencia mixomatosa, persistencia de conductos metanéfricos, epitelio tubular atípico con apariencia adenomatoide y presencia de cartílago o tejido óseo.²⁷⁻³⁰

Otros cambios, como fibrosis intersticial, túbulos renales quísticos y glomérulos hiper celulares, se consideran secundarios de la displasia renal. Los quistes renales pueden ocurrir en casos de displasia renal o como enfermedad primaria. Éstos pueden ser únicos o múltiples; en algunos casos no causan disfunción renal y se consideran hallazgos incidentales. Estos quistes son más comunes en becerros y cerdos y deben diferenciarse de la hidronefrosis. Los quistes se forman tanto en la corteza como en la médula renal y pueden tener tamaños variables, desde algunos milímetros hasta varios centímetros de diámetro.^{27,28,31,32} En la enfermedad renal poliquística asociada con un gen autosómico dominante, los quistes se pueden derivar de los espacios glomerulares, como en el caso de EGQR, pero a diferencia de ésta, también se forman a partir de los túbulos renales y colectores.^{28,33} En humanos, esta enfermedad también es de carácter hereditario, autosómico dominante y se caracteriza por la presencia de quistes en ambos riñones, que causan destrucción del parénquima. Los estudios en familias muestran que la enfermedad es causada por la mutación de genes localizados en el cromosoma 16p13.3, denominada enfermedad renal poliquística tipo 1 (ERP-1) y 4q21, denominada enfermedad renal poliquística tipo 2 (ERP-2). El gen de la ERP-1 codifica para una proteína de membrana llamada policistina-1, la cual se localiza en células epiteliales tubulares, principalmente en la parte distal de la nefrona. El gen de la ERP-2 codifica para la proteína policistina-2, que se localiza en todos los segmentos del túbulo renal. Dado que las policistinas son importantes en las interacciones de célula-célula, célula-matriz extracelular, y en el crecimiento y diferenciación de las células tubulares renales, se cree que la formación de los quistes son producto de la mutación de los genes para dichas proteínas, lo cual ocasiona diferenciación y crecimiento celular anormal, incremento en la apoptosis celular, hipersecreción del fluido transepitelial y remodelamiento de la matriz extracelular, permitiendo la formación progresiva de los quistes.³⁴

Con respecto a los quistes renales congénitos, se ha propuesto la teoría de que resultan de la falla en las

that they are the result of a fault in the unions between nephrons and collector tubules has been proposed, and that they are associated with a hereditary dominant autosomic ailment, described sporadically in pigs, sheep, in families of Persian cats and white dogs of Terrier breed, that also present cystic hepatic billiary dilatations.^{28,33,35} Likewise, it has been considered that acquired polycystic kidneys can be the result of interstitial fibrosis or other renal diseases that cause tubule compression and urinary flux obstruction with formation of cystic tubules. These cysts are small, they usually measure 1 to 2 mm in diameter and appear in the renal cortex and medulla, giving the macroscopy appearance of "Swiss cheese". When kidneys are polycystic, renal function can be considerably affected.^{28,29} In hidronephrosis there is dilatation of the renal pelvis with progressive renal cortex atrophy, due to the obstruction that does not allow normal urine flux towards bladder. The obstruction may be cause by congenital malformation of the ureters, of the vesical-uretral or urethra; nevertheless, acquired hidronephrosis is more common, be it by presence of urinary calculus, by chronic inflammatory processes in the lower urinary tract or compression of the urethra by neoplasms or prostatic cystic hyperplasia. This condition can be unilateral or bilateral and it has been described in many animal species. The increment of intratubular pressure caused by urethral compression can provoke dilatation of renal tubules. In contrast to other renal pathologies previously described, the initial changes of hidronephrosis are characterized by renal pelvis and calyces dilatation.^{27,28,36}

GCKD diagnosis, besides the clinical profile it must be based on the ultrasound, magnetic resonance and renal biopsy, being these two last methods more recommendable, since they can contribute to the definite diagnosis.^{2,4,23}

Laboratory analyses are highly useful to evaluate the functional state of the kidneys, as well as some alterations related with acid base and electrolyte disequilibrium; in the same way, the general condition of the animal can be determined and thus establish a prognosis. Nevertheless, they are not specific for a definite diagnosis of GCKD. The results observed in these dogs, related with non regenerative anemia and renal hyperazotemia, are indicative of chronic renal failure and have been described in other reports on dogs with GCKD,^{20,22} although there has also been a case of acute renal failure.²¹ Other findings that can be observed on blood biochemistry related with renal damage include hyperphosphatemia, hyperamylasemia, hypocalcemia and metabolic acidosis, as well as isosthenuria and proteinuria in the urinalysis.²⁰

Renal failure occurs as consequence of atrophy and retraction of the glomerulous, which is displaced

uniones entre nefronas y túbulos colectores y que se asocian con un padecimiento hereditario autosómico dominante, descrito esporádicamente en cerdos, corderos, en familias de gatos persas y en perros de la raza Terrier, blancos, que además presentan dilataciones biliares hepáticas quísticas.^{28,33,35} Asimismo, se ha considerado que los riñones poliquísticos adquiridos pueden ser el resultado de fibrosis intersticial u otras enfermedades renales que causen compresión de túbulos y obstrucción del flujo urinario con formación de túbulos quísticos. Estos quistes son pequeños, usualmente miden de 1 a 2 mm de diámetro y aparecen en la corteza y médula renal, dando la apariencia macroscópica de "queso suizo". Cuando los riñones son poliquísticos, la función renal puede afectarse considerablemente.^{28,29} En la hidronefrosis, existe dilatación de la pelvícula renal con atrofia progresiva de la corteza renal, debido a una obstrucción que impide el flujo normal de la orina hacia la vejiga. La obstrucción puede ocasionarse por una malformación congénita de los uréteres, de la unión vesículo-uretral o la uretra; sin embargo, la hidronefrosis adquirida es más común, sea por presencia de cálculos urinarios, por procesos inflamatorios crónicos en el tracto urinario bajo o compresión de la uretra por neoplasias o hiperplasia quística prostática. Esta condición puede ser unilateral o bilateral y se ha descrito en varias especies animales. El incremento de la presión intratubular ocasionada por obstrucción uretral puede provocar dilatación de los túbulos renales. A diferencia de las otras patologías renales descritas previamente, los cambios iniciales de la hidronefrosis se caracterizan por dilatación de la pelvícula y cálices renales.^{27,28,36}

El diagnóstico de la EGQR, además del cuadro clínico debe basarse en el ultrasonido, la resonancia magnética y la biopsia renal, siendo más recomendables estos dos últimos métodos, ya que pueden contribuir al diagnóstico definitivo.^{2,4,23}

Los análisis de laboratorio son de mucha utilidad para evaluar el estado funcional del riñón, así como algunas alteraciones relacionadas con desequilibrios ácido base y electrolíticos; de igual forma se puede determinar la condición general del animal y así establecer un pronóstico. Sin embargo, no son específicas para realizar un diagnóstico definitivo de EGQR. Los resultados observados en estos perros, relacionados con anemia no regenerativa e hiperazotemia renal, son indicativos de insuficiencia renal crónica y han sido descritos en otros informes de perros con EGQR,^{20,22} aunque también se ha presentado un caso con insuficiencia renal aguda.²¹ Otros hallazgos que pueden observarse en la bioquímica sanguínea relacionados con el daño renal incluyen hiperfosforemia, hiperamilasemia, hipocalcemia, hipercaliemia y aci-

and substituted by abundant liquid that accumulates in the urinary space.²⁰ When more than 75% of the nephrons lose their normal function, nephrotoxins accumulate (which normally are excreted by the kidney), that mainly provoke endothelial degeneration and necrosis in diverse tissues;²⁸ to this last, some of the clinical signs and extrarenal lesions observed can be associated, as unpleasant smell and vomit in cases 1 and 2, as well as oral ulcers and pulmonary edema in case 1. Interstitial and histiocytic bronchopneumonia in case 1 could be associated with an infectious process, independently of renal damage.

Worldwide, there are few reports on GCKD in dogs and other species, this can be due to the fact that it really is a sporadic disease, besides it could be mistaken for other similar cystic renal pathologies, associated or not with renal failure, for which it should be included among the differential diagnoses. For the first time, this report gives a clinical-pathological description of two cases of GCKD in dogs in Mexico.

Acknowledgements

The authors give special thanks to histotechnologists Luis Antonio Morales Arreola and Guadalupe Juárez Jimenez, as well as photographer Jaime Eugenio Cordova, for their collaboration in the histological preparations and photographs used in this report.

Referencias

1. Maxie MG. The urinary system. In: Jubb KVF, Kennedy PC, Palmer N, editors. Pathology of domestic animals. 4th ed. San Diego, Ca: Academic Press, 1993:447-538.
2. Hotta O, Sato M, Furuta T, Taguma Y. Pathogenic role of glomerulo-tubular junction stenosis in glomerulocystic disease. Clin Nephrol 1999;51:77-180.
3. Vera-Sempere F, Zamora I, Simón J.M. Enfermedad glomerulocística renal y síndrome hemolítico-urémico: observación clinicopatológica. Nefrología 2000;20: 459-453.
4. Borges OMR, Sing J, Rybicki FJ, Fennessy F, Morteale KJ, Ros PR. Glomerulocystic kidney disease: MRI findings. Abdom Imaging 2003;28:889-892.
5. Joshi V, Kasznica J. Clinicopathological spectrum of glomerulocystic kidneys; report of two cases and a brief review of the literature. Pediatr Pathol 1984;2:171-186.
6. Bernstein J, Robbins TO, Kissane JM. The renal lesions of tuberous sclerosis. Semin Diagn Pathol 1986;3:97-105.
7. Miller ID, Gray ES, Lloys DL. Unilateral cystic disease of the neonatal kidney: a rare presentation of tuberous sclerosis. Histopathology 1989;14:529-532.
8. Saguem MH, Laarif M, Remadi S, Bozakoura C, Cox J.N. Diffuse bilateral glomerulocystic disease of the kidneys and multiple cardiac rhabdomyomas in a newborn. Relationship with tuberous sclerosis and review of the literature. Path Res Pract 1992;188:367-373.

dosis metabólica, así como isostenuria y proteinuria en el urianálisis.²⁰

La insuficiencia renal ocurre como consecuencia de la atrofia y retracción del glomérulo, el cual se ve desplazado y sustituido por el abundante líquido que se acumula en el espacio urinario.²⁰ Cuando más del 75% de las nefronas pierden su función normal, se acumulan nefrotoxinas (que son de manera normal excretadas por el riñón), que provocan principalmente degeneración endotelial y necrosis en diversos tejidos;²⁸ a esto último se pueden asociar algunos de los signos clínicos y lesiones extrarrenales observadas, como olor desagradable y vómito en los casos 1 y 2, así como úlceras orales y edema pulmonar en el caso 1. La bronconeumonía intersticial e histiocítica en el caso 1 pudiera estar asociada con un proceso infeccioso, independiente del daño renal.

En el ámbito mundial existen muy pocos informes acerca de la EGQR en los perros y en otras especies, esto puede deberse a que realmente es una enfermedad esporádica, además de que pudiera confundirse con otras patologías renales quísticas parecidas, asociadas o no con insuficiencia renal, por lo que debe incluirse dentro de los diagnósticos diferenciales. Este informe aporta la descripción clínico-patológica de dos casos de EGQR en perros, por primera vez en México.

Agradecimientos

Los autores agradecen a los histotecnólogos Luis Antonio Morales Arreola y Guadalupe Juárez Jiménez, así como al fotógrafo Jaime Eugenio Córdova, su colaboración en las preparaciones histológicas y la toma de fotografías utilizadas en este informe.

9. Bernstein J. Glomerulocystic kidney disease nosological considerations. Pediatr Nephrol 1993;7:464-470.
10. Feather SA, Winyard PJD, Dodd S, Woolf AS. Oro-facial-digital syndrome type I is another dominant polycystic kidney disease: clinical, radiological and histopathological features of a new kindred. Nephrol Dial Transplant 1997;12: 1354-1361.
11. Sharp CK, Bergman SM, Stockwin JM, Robbin ML, Galliani C, Guay-Woodford LM. Dominantly transmitted glomerulocystic kidney disease: a distinct genetic entity. J Am Soc Nephrol 1997;8:77-84.
12. Abderrahim E, Ben MF, Ben AT, Hedri H, Goucha R, Ben HF *et al.* Glomerulocystic kidney disease in an adult presenting as end-stage renal failure. Nephrol Dial Transplant 1999; 14:1276-1278.
13. Oh Y, Onoyama K, Kobayashi K, Nanishi F, Mitsuoka W, Ohchi N *et al.* Glomerulocystic kidneys. Report of an adult case. Nephron 1986;43:299-302.
14. Thompson SJ, Morley AR. Glomerulocystic kidney disease associated with haemolytic-uremic syndrome. Nephrol Dial Transplant 1991;6:131-133.

15. Nakao E, Suga T, Endoh M, Nomoto Y, Sakai H. Glomerulocystic kidney. Report of an adult case. *Inter Med* 1993;32:742-744.
16. Amir G, Rosenmann E, Drukker A. Acquired glomerulocystic kidney disease following haemolytic-uraemic syndrome. *Pediatr Nephrol* 1995;5:614-616.
17. Yorioka N, Ogawa T, Oda H, Kushiata S, Yamakido M, Taguchi T. Glomerulocystic kidney disease in a young adult. *Nephron* 1995;70:353-358.
18. Verani R, Walker P, Silva FG. Renal cystic disease of infancy: results of histo chemical studies: a report of the south west pediatric Nephrology Study Group. *Pediatr J Nephrol* 1989;3:37-42.
19. Baxter TJ. Cysts arising in the renal corpuscle: a micro dissection study. *Arch Dis Child* 1965;40:455-463.
20. Chalifoux A, Phaneuf JB, Olivieri M, Gosselin Y. Glomerular polycystic kidney disease in a dog (blue merle collie). *Can Vet J* 1982;23:365-368.
21. Ramos-Vara JA, Miller MA, Ojeda JL, Reid R, Craft D, Watson GL. Glomerulocystic kidney disease in a Belgian Malinois dog: an ultrastructural, immunohistochemical, and lectin-binding study. *Ultrastruct Pathol* 2004;28:33-42.
22. Takahashi M, Morita T, Sawada M, Uemura T, Haruna A, Shimada A. Glomerulocystic kidney in a domestic dog. *J Comp Pathol* 2005;133:205-208.
23. Harkin KR, Biller DS, Balentine HL. Glomerulocystic kidney disease in a kitten. *J Am Vet Med Assoc* 2003;223:1780-1782.
24. Romero R, Bonal J, Campo E, Pelegri A, Palacin A. Glomerulocystic kidney disease: a single entity? *Nephron* 1993;63:100-103.
25. Gonzales JM, Lombardo ME, Truong LD, Brennan S. Unusual presentation of glomerulocystic kidney disease in an adult patient. *Clin Nephrol* 1994;42:266.
26. Emma F, Muda AO, Rinaldi S, Boldrini S, Bosman C, Rizzoni G. Acquired glomerulocystic kidney disease following hemolytic syndrome. *Pediatric Nephrol* 2001;16:557-560.
27. Martínez BJ. Aparato urinario. En: Trigo TF, editor. *Patología sistémica veterinaria*. 3ª ed. México, DF: McGraw-Hill Interamericana, 1998:123-157.
28. Confer WA, Panciera JR. The urinary system. In: Mc Gavin DM, Carlton WW, Zachary JF, editors. *Thompson's, special veterinary pathology*, 3rd ed. St. Louis, Missouri: Mosby Inc, 2001:235-277.
29. Ohara K, Kobayashi Y, Tsuchiya N, Furuoka H, Matsui T. Renal dysplasia in a Shih Tzu dog in Japan. *J Vet Med Sci* 2001;63:1127-1130.
30. Morita T, Michimae Y, Sawada M, Uemura T, Araki Y, Haruna A *et al.* Renal dysplasia with unilateral renal agenesis in a dog. *J Comp Pathol* 2005; 33:64-67.
31. Wijeratne WV, Wells GA. Inherited renal cysts in pigs: results of breeding experiments. *Vet Rec* 1980;107:484-488.
32. Monaghan ML, Hannan J. Abattoir survey of bovine kidney disease. *Vet Rec* 1983;113:55-67.
33. O'Leary CA, Ghoddusi M, Huxtable CR. Renal pathology of polycystic kidney disease and concurrent hereditary nephritis in Bull Terriers. *Aust Vet J* 2002;80:353-61.
34. Alpers CE. The kidney. In: Kumar V, Abbas AK, Fausto N, editors. *Pathologic basis of disease*. 7th ed. Philadelphia, Pennsylvania: Elsevier Saunders, 2005:955-1021.
35. McAloose D, Casal M, Patterson DF, Dambach DMM. Polycystic kidney and liver disease in two related West Highland White Terrier litters. *Vet Pathol* 1998; 35:77-81.
36. Vaden SL, Levine JF, Lees GE, Groman RP, Grauer GF, Forrester SD. Renal biopsy: a retrospective study of methods and complications in 283 dogs and 65 cats. *J Vet Intern Med* 2005;19:794-801.