

# Enfermedad poliquística hepática asociada a enfermedad poliquística renal autosómica dominante

Mauricio García Garcés,\* Javier Sánchez-Zavala,\* Ileana Mckinney Novelo,\*  
Beatriz Corrales Rosas,\* Carmen Zavala García,\* Diana Brizuela Alcántara,†  
Héctor Herrera Bello,‡ Jorge Albores Saavedra,§ Octavio González Chon||

## Resumen

La enfermedad poliquística renal autosómica dominante (EPRAD) es la entidad renal hereditaria más común asociada a dos tipos de mutaciones en los genes PKD1 y PKD2 que codifican para las policistinas (PC) 1 y 2, cuyos cromosomas implicados son 16 y 4, respectivamente. Esta enfermedad se asocia a manifestaciones extrarrenales, tanto quísticas como no quísticas; el hígado es el órgano más afectado en la manifestación quística, así como las alteraciones vasculares cerebrales en la no quística. La enfermedad poliquística hepática (EPH) es una entidad que puede presentarse en forma aislada, generalmente sin afección renal, o bien, asociada a la EPRAD.

**Palabras clave.** Enfermedad poliquística renal autosómica dominante. Enfermedad poliquística hepática. Policistinas (1 y 2).

## Abstract

Autosomal dominant polycystic kidney disease (ADPKD) is the most common inherited disorder; it is associated with mutations within genes that encode polycystins 1 and 2. These involve chromosomes 16 and 4 respectively. This entity develops extrarenal manifestations cystic and noncystic; ADPKD is more than a cystic disease affecting the kidneys and the liver. Extrarenal noncystic manifestations of ADPKD include vascular manifestations such as intracranial aneurysms. The polycystic liver disease can exist as isolated form or in association with ADPKD.

**Key words.** Autosomal dominant polycystic kidney disease (ADPKD). Polycystic liver disease (PLD). polycystin (PC) 1 and 2.

## INTRODUCCIÓN

La enfermedad poliquística hepática (EPH) es una condición hereditaria caracterizada por la presencia de múltiples quistes dispersos en el parénquima hepático, originados en los conductos biliares. La EPH puede ocurrir en asociación con la enfermedad poliquística renal autosómica dominante (EPRAD) o como una entidad genéticamente distinta. En el caso que se presenta ocurre en relación con la enfermedad poliquística renal, con un patrón de transmisión autosómico dominante.

La EPH asociada a la EPRAD tiene manifestaciones clínicas relacionadas con el tamaño y el número de los

quistes, pues producen compresión en las estructuras anatómicas vecinas; sin embargo, también se derivan complicaciones que condicionan la morbilidad y mortalidad, tales como infecciones, hemorragia, fístulas y manifestaciones extrarrenales, de tal manera que se integra una enfermedad con alteraciones genéticas que explican la patogénesis de la enfermedad.

Por tal motivo, el tratamiento está encaminado a resolver las complicaciones en primera línea con manejo conservador; aunque la alternativa es el manejo quirúrgico que tiene como objetivo disminuir el volumen quístico con técnicas de fenestración o inyección de material esclerosante, o bien, resección de la porción afectada del órgano

\* Departamento de Medicina Interna,

† Departamento de Gastroenterología Clínica, ‡ Unidad de Terapia Intermedia,

§ Departamento de Anatomía Patológica, || Dirección Académica, Fundación Clínica Médica Sur.

Correspondencia:

**Dr. Octavio González Chon**

Dirección Académica, Fundación Clínica Médica Sur. Puente de Piedra Núm. 150, Col. Toriello Guerra, C.P. 14050, México, D.F.

Correo electrónico: ogchon@yahoo.com.mx

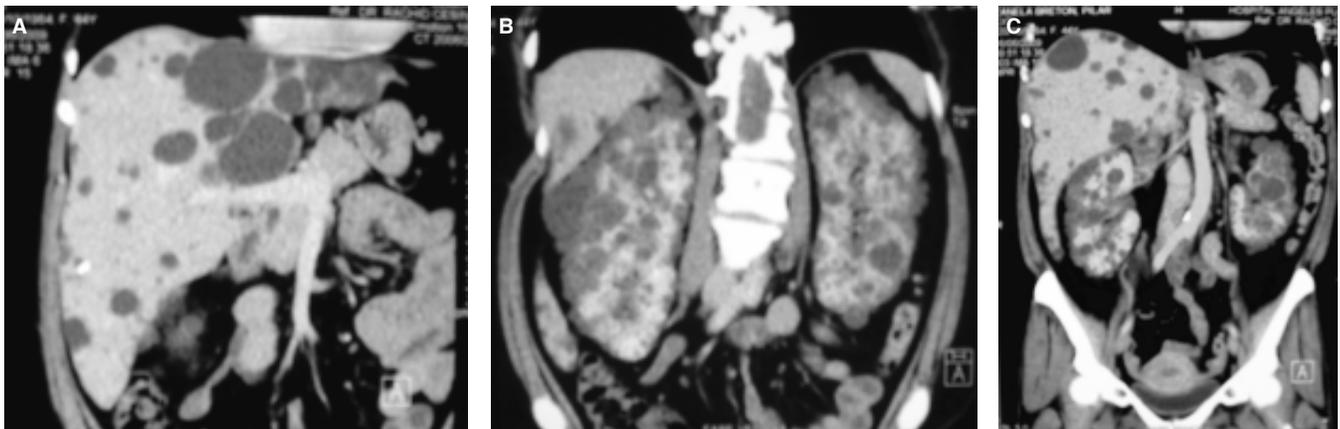
para control del dolor y las complicaciones potenciales. El trasplante, tanto de riñón como de hígado, es la última opción en el manejo de insuficiencia renal o hepática. Una complicación rara, pero temida, es la formación de colangiocarcinoma intrahepático a partir de los microhamartomas biliares que se presentan en esta entidad.

El objetivo de este trabajo es presentar un caso representativo de la relación entre EPH y EPRAD, sus manifestaciones clínicas, complicaciones y opciones de tratamiento.

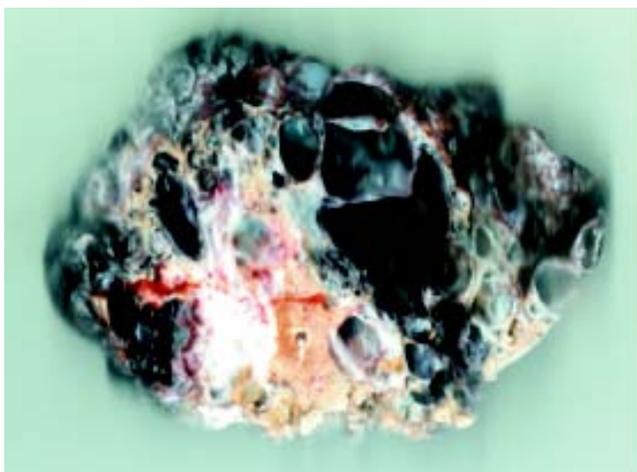
### CASO CLÍNICO

Mujer de 44 años, su madre y su abuela materna con enfermedad poliquística renal. Residente de Puebla, hi-

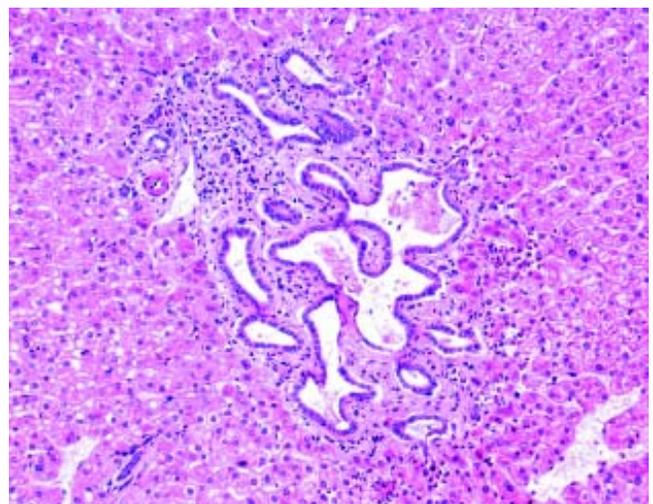
potiroidismo en tratamiento sustitutivo con levotiroxina 200 µg/día, hipertensión arterial sistémica en tratamiento con irbesartán 150 mg/día y enfermedad poliquística renal y hepática desde dos años previos, diagnosticada por TAC de abdomen (Figura 1). Por ello, presentó dos cuadros de ruptura e infección de quistes hepáticos tratados médicamente a base de antibioticoterapia con buena respuesta. Ingresó a hospitalización por un cuadro de dolor abdominal y fue programada para cirugía. Se le realizó hepatectomía lateral izquierda más fenestración de quistes hepáticos y colecistectomía. El estudio de patología macroscópica del segmento hepático mostró múltiples quistes (Figura 2) y microscópicamente se observaron quistes biliares intrahepáticos, complejos de Meyenburg (Figura 3), fibro-



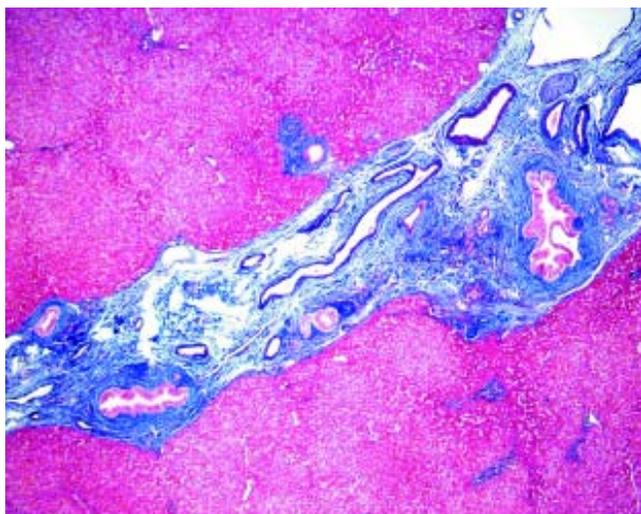
**Figura 1. A, B y C.** Enfermedad poliquística con afección hepática y renal bilateral, enfermedad diverticular aparentemente no complicada. Función renal aparentemente simétrica por contraste.



**Figura 2.** Segmento lateral izquierdo del hígado. Fragmento semiovoide de hígado, deformado, superficie irregular, nodular y de aspecto multiquistoso.



**Figura 3.** Complejo de Meyenburg en espacio porta.



**Figura 4.** Fibrosis hepática con formación de nódulos regenerativos.

sis hepática con nódulos regenerativos (Figura 4) y un cistadenoma papilar oncocítico.

Su evolución posquirúrgica fue tórpida con compromiso de la función renal (la depuración de creatinina disminuyó de 93 a 80 mL/min), además de fiebre secundaria a atelectasia derecha, se resolvieron completamente. Pruebas de función hepática normales.

La enfermedad poliquística renal autosómica dominante (EPRAD) es la enfermedad renal hereditaria más común y su prevalencia es mundial, afecta a todas las razas, su incidencia es uno en 400-1,000 nacimientos; constituye 10% de los pacientes sometidos a terapia renal sustitutiva. Se caracteriza por el desarrollo progresivo de quistes renales y afección quística extrarrenal y existe importante variabilidad en la expresión clínica de la enfermedad tanto intrafamiliar como interfamiliar. El principal sitio extrarrenal afectado es el hígado, además de que presenta manifestaciones no quísticas.<sup>1</sup>

La EPRAD es genéticamente heterogénea con dos genes identificados: PKD1 que está localizado en el cromosoma 16p 13.3 y el PKD2 que se encuentra en el cromosoma 4q 21. Dichos genes codifican la formación de las proteínas policistina 1 (P-1) y policistina 2 (P-2), respectivamente. La mutación en el PKD1 representa 86% de los casos, mientras que el PKD2 constituye 14% de los casos y en este tipo, los quistes macroscópicamente se presentan en forma tardía y con enfermedad renal terminal.<sup>2</sup>

La enfermedad poliquística hepática (EPH) es una condición hereditaria, caracterizada por múltiples quistes en el hígado, se han identificado mutaciones específicas en

las células del epitelio biliar que producen aumento en la diferenciación, proliferación y secreción, que implica la formación de quistes. La EPH puede existir en forma aislada o en asociación con EPRAD.<sup>3</sup>

En la EPH asociada a EPRAD los quistes hepáticos se originan de la dilatación de los microhamartomas biliares y de glándulas peribiliares. A su vez, los microhamartomas resultan del sobrecrecimiento del epitelio biliar de los conductos biliares en su porción intralobular; estos dos tipos de quistes se identifican mediante tomografía axial computarizada.<sup>4</sup>

La principal similitud entre la EPH y EPRAD es que la enfermedad es más prominente en mujeres, en cuanto a tamaño y cantidad de los quistes, comparado con los hombres; y se ha atribuido al efecto de los estrógenos implicados en la regeneración de los hepatocitos y promotores de los colangiocitos, ya sea por vía directa o a través de la estimulación de factores de crecimiento. Además, cuando existe sólo la EPH los quistes son de mayor tamaño y se relaciona a menos complicaciones, que cuando coexiste con EPRAD.<sup>5</sup>

Las manifestaciones clínicas de ambas entidades están directamente relacionadas con el tamaño de los quistes. La hipertensión es la manifestación más común y es el factor de riesgo asociado a la progresión de la insuficiencia renal, además contribuye a la morbimortalidad de origen cardiovascular. La fisiopatología de la hipertensión arterial sistémica se basa en la alteración del sistema renina-angiotensina-aldosterona (SRAA), además se ha propuesto que las PC1 y PC2 están implicadas en el aumento de la constricción del músculo liso vascular, mediante la alteración en el flujo del calcio citosólico y el óxido nítrico.<sup>6</sup>

El diagnóstico recae principalmente en estudios de imagen donde se evidencian riñones aumentados de tamaño y con múltiples quistes con afección bilateral. Por costo y seguridad el ultrasonido es el método más usado; sin embargo, en algunos casos se deben realizar estudios genéticos para determinar las mutaciones en los genes que codifican para PC1 y PC2.<sup>7-9</sup> Ahora bien, la TAC y la RM son métodos que tienen mayor sensibilidad. Se deben tomar en cuenta para el diagnóstico la historia familiar, el número y tipo de quistes, y la edad del paciente.<sup>10</sup>

El tratamiento debe estar dirigido a modificar la morbimortalidad de las complicaciones mencionadas. De esta forma, se recomienda el uso de IECA y ARA2 para el control de la hipertensión por su efecto de protección renal y se ha determinado una cifra de presión arterial óptima de 110/75 mmHg. Se ha probado en modelos animales el efecto benéfico de las estatinas en cuanto a la función

endotelial, interleucina 6, proteína C y el flujo sanguíneo renal.<sup>11</sup>

## CONCLUSIÓN

La mayoría de los casos de ERPAD se relacionan con EPH, no viceversa; por lo tanto, el caso presentado exhibe la alteración primaria renal asociada a la hepática.

El manejo de estos pacientes continúa siendo un reto; no obstante, se ha avanzado en la patogénesis, genética y tratamiento efectivo. El conocimiento de esta enfermedad, las complicaciones potenciales, las condiciones médicas asociadas y las estrategias de tratamiento son esenciales para los gastroenterólogos, nefrólogos y los cirujanos subespecialistas en estos órganos.

Es importante estratificar a los pacientes de acuerdo con la severidad de la enfermedad, para iniciar en forma temprana las medidas de prevención de las complicaciones. En los pacientes con enfermedad sintomática, por ejemplo, se debe iniciar manejo invasivo vía laparoscópica. Pacientes con enfermedad difusa se benefician de hepatectomías parciales aunadas a fenestración de los quistes, como ocurrió en el caso presentado; por tal motivo es fundamental un estudio adecuado de la enfermedad para ofrecer las opciones de tratamiento adecuadas.

## REFERENCIAS

1. Gabow PA. Autosomal dominant polycystic kidney disease. *N Engl J Med* 1993; 329: 332.
2. Turco A, Clementi M, Rosetti S, Tenconi R, Pignatfi P. Italian family with autosomal dominant polycystic kidney disease unlinked either to the PKD1 or PKD2 gene. *Am J Kidney Dis* 1998; 28: 759-61.
3. Masyuk T, LaRusso N. Polycystic liver disease: new insights into disease pathogenesis. *Hepatology* 2006; 43: 906-8.
4. Qian Q, Li A, King B, Kamath P, Lager D, Huston J, et al. Clinical Profile of Autosomal Dominant Polycystic Liver Disease. *Hepatology*. 2003; 37: 164-71.
5. Everson GT, Taylor MRG, Doctor RB. Polycystic disease of the liver. *Hepatology* 2004; 40: 774-80.
6. Torres V, Harris P. Autosomal dominant polycystic kidney disease. *Kidney Internat* 2009; 76: 149-68.
7. Torres VE, King BF, Chapman AB. Magnetic resonance measurements of renal blood flow and disease progression in autosomal dominant polycystic kidney disease. *Clin J Am Soc Nephrol* 2007; 2: 112-20.
8. Bistriz L, Tamboli C, Bigam D, Bain VG. Polycystic liver disease: experience at a teaching hospital. *Am J Gastroenterol* 2005; 100: 2212-7.
9. Karhunen PJ, Tenhu M. Adult polycystic liver and kidney diseases are separate entities. *Clin Genet* 1996; 30: 29-37.
10. Zhao X, Paterson AD, Zahirieh A. Molecular diagnostics in autosomal dominant polycystic kidney disease: utility and limitations. *Clin J Am Soc Nephrol* 2008; 3: 146.
11. Arnold H, Harrison S. New Advances in Evaluation and Management of Patients with Polycystic Liver Disease. *Am J Gastroenterol* 2005; 100: 2569-82.