



# *Enfermedad poliquística hepática no asociada a poliquistosis renal autosómica dominante*

R. Peces\*, P. González\*\* y J L. Venegas\*\*\*

\*Sección de Nefrología. \*\*Sección de Digestivo. \*\*\*Servicio de Radiología. Hospital General La Mancha-Centro. Alcázar de San Juan. Ciudad Real.

## RESUMEN

*La enfermedad poliquística hepática está caracterizada por la presencia de múltiples quistes dispersos por el parénquima hepático. La historia natural, las manifestaciones clínicas y el tratamiento de la enfermedad poliquística hepática se basa, fundamentalmente, en los datos derivados del comportamiento de la enfermedad en los enfermos con poliquistosis renal autosómica dominante (PRAD). Algunos pacientes presentan una poliquistosis hepática aislada no asociada a poliquistosis renal. Recientemente se ha identificado el gen de la poliquistosis hepática autosómica dominante localizado en el cromosoma 19p 13.2-13.1. La poliquistosis hepática aislada es una entidad infradiagnosticada, genéticamente distinta de la poliquistosis hepática asociada con la PRAD, pero con una patogénesis y unas manifestaciones clínicas similares. Describimos dos casos esporádicos de pacientes con poliquistosis hepática no asociada a PRAD, representando cada uno de ellos un grado extremo de afectación de la enfermedad. La ecografía y la tomografía axial computerizada (TAC) resultaron útiles como técnicas no invasivas para establecer el diagnóstico diferencial y para el seguimiento de las lesiones.*

Palabras clave: **PRAD. Poliquistosis hepática. Poliquistosis renal. Quistes simples.**

## POLYCYSTIC LIVER DISEASE WITHOUT AUTOSOMAL DOMINANT POLYCYSTIC KIDNEY DISEASE

## SUMMARY

*Polycystic liver disease is characterized by the presence of multiple bile duct-derived epithelial cysts scattered in the liver parenchyma. The natural history and clinical manifestations of polycystic liver disease are based on the disease as it manifests in patients with autosomal dominant polycystic kidney disease (ADPKD). The occurrence of polycystic liver disease independently from polycystic kidney*

Recibido: 21-IV-03.  
En versión definitiva: 1-VII-03  
Aceptado: 1-VII-2003.

**Correspondencia:** Dr. R. Peces  
Sección de Nefrología  
Hospital General La Mancha-Centro  
Avda. de la Constitución, 3  
13600 Alcázar de San Juan (Ciudad Real)  
E-mail: cpeces@varnet.com

*disease has been known for a long time. More recently, a gene for autosomal dominant polycystic liver disease has been identified on chromosome 19p 13.2-13.1. Isolated polycystic liver disease is underdiagnosed and genetically distinct from polycystic liver disease associated with ADPKD but with similar pathogenesis and clinical manifestations. We report here two men with polycystic liver disease not associated with ADPKD. Ultrasound and computed tomography imaging were effective in documenting the underlying lesions non-invasively.*

**Key words: ADPKD. Hepatic cysts. Polycystic kidney disease. Polycystic liver disease.**

## INTRODUCCIÓN

La enfermedad poliquística hepática se asocia a la poliquistosis renal autosómica dominante (PRAD), pero existe también como una entidad clínica distinta. La principal evidencia de la existencia de la enfermedad poliquística hepática autosómica dominante como una entidad genética distinta, procede de tres estudios en los que la enfermedad poliquística hepática familiar aislada no estaba ligada a los genes PKD1 o PKD2<sup>1-3</sup>. Mediante análisis de ligamiento en familias con varios afectados, en el año 2000, se localizó un locus para la enfermedad poliquística hepática autosómica dominante en el brazo corto del cromosoma 19<sup>4</sup>. Mas recientemente, en el año 2003, se ha comunicado que determinadas mutaciones en el gen PRKCSH originan la enfermedad poliquística hepática autosómica dominante. El gen codifica una proteína denominada hepatocistina<sup>5</sup>. Actualmente se desconoce la frecuencia real de esta enfermedad.

En este artículo presentamos dos casos de enfermedad poliquística hepática sin poliquistosis renal. La descripción de estos dos pacientes sirve para ilustrar el perfil clínico de esta entidad y para definir los hallazgos clínicos y radiológicos.

## CASOS CLÍNICOS

### Caso 1

Varón de 76 años de edad con antecedentes de hipertensión arterial de larga evolución y de difícil control, que presentaba síntomas de claudicación intermitente. En la analítica mostraba datos de insuficiencia renal crónica con creatinina plasmática de 2,3 mg/dl, siendo el resto de la bioquímica general y hepática normal. Al objetivarle en una ecografía abdominal múltiples quistes hepáticos y renales, fue enviado para descartar una poliquistosis renal del adulto. La TAC abdominal con contraste puso de ma-

nifiesto un hígado poliquístico, los riñones estaban disminuidos de tamaño con disminución del grosor de la cortical y tenían varios quistes simples corticales bilaterales. Además, presentaba un aneurisma de la aorta infrarrenal con un trombo en su luz (fig. 1). No se evidenció sintomatología atribuible a su poliquistosis hepática. Debido a lo avanzado de la edad del paciente y a la ausencia de descendencia no fue posible realizar estudio familiar.

### Caso 2

Varón de 41 años de edad, con antecedentes de adicción a drogas por vía parenteral, que acudió a consultar por elevación de las transaminasas sin ninguna sintomatología acompañante. En el estudio etiológico se evidenció positividad para el virus de la hepatitis C, genotipo 1a, y una poliquistosis hepática sin quistes renales asociados en la ecografía y en la TAC abdominal practicadas (fig. 2). El resto de las serologías virales realizadas, incluido el VIH, fueron negativas. Dicho hallazgo radiológico contraindicó la realización de una biopsia hepática, pero el paciente recibió tratamiento con Interferón alfa-2b 3 M UI/48 horas por vía parenteral y Rivabirina 1200 mg/24 horas por vía oral, durante 12 meses, con respuesta analítica y virológica completa, mantenida durante 3 años de seguimiento (PCR para el RNA del VHC repetidamente negativa). En los controles de imagen practicados durante este tiempo se evidenció un aumento en el número y tamaño de los quistes. En el estudio familiar el padre había fallecido a una edad temprana, y de los parientes disponibles investigados la madre con 68 años, un hermano con 35 y una hermana con 31 no tenían quistes en la ecografía hepática.

## DISCUSIÓN

La afectación hepática es la manifestación extrarenal más frecuente de la PRAD. Aunque los quis-

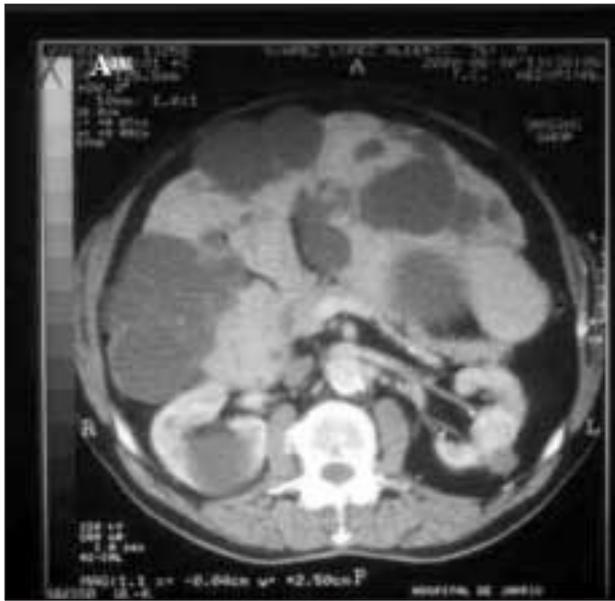


Fig. 1.—A) TAC mostrando una poliquistosis hepática masiva. B) Los riñones tenían el aspecto de nefroangioesclerosis con varios quistes simples en ambos. Nótese el aneurisma aórtico trombosado.



Fig. 2.—A) TAC mostrando numerosos quistes hepáticos de pequeño tamaño en todo el parénquima. B) Los riñones muestran un aspecto normal.

tes hepáticos se desarrollan más tarde que los renales, la evolución de las lesiones hepáticas transcurre de forma paralela a la afectación renal, si bien las excepciones a esta regla son una constante<sup>6</sup>. Los pacientes con PRAD tienen una prevalencia de quistes hepáticos de aproximadamente el 20% en la tercera década de la vida, llegando a ser hasta del 75% después de la sexta década<sup>7</sup>. La enfermedad poliquística hepática se desarrolla en las mujeres a una edad más temprana, y es más grave en aquellas que tienen múltiples embarazos. Los quistes hepáticos

cursan normalmente de forma asintomática, y en el caso de producir manifestaciones clínicas lo hacen por efecto masa o por complicaciones de los mismos (hemorragia, rotura o infección)<sup>8</sup>. Los síntomas pueden ser causados por la compresión extrínseca de la vena cava inferior, venas hepáticas y/o conductos biliares, bien por grandes quistes, o bien por múltiples pequeños o medianos quistes hepáticos<sup>9</sup>. La clínica de compresión o de trombosis de la vena

cava inferior puede, en ocasiones, no ser evidente, siendo necesario un alto grado de sospecha para llegar al diagnóstico.

La enfermedad poliquística hepática autosómica dominante es una enfermedad hereditaria, que se caracteriza por la presencia en el parénquima hepático de múltiples quistes dispersos de origen biliar. Con frecuencia los quistes hepáticos se desarrollan a partir de los 40 años, su número y tamaño aumentan con la edad, siendo la enfermedad más grave en las mujeres. En el año 2000 se identificó el gen para esta enfermedad, encontrándose localizado en el cromosoma 19p 13.2-13.1<sup>4</sup>. Mas recientemente se ha comunicado que determinadas mutaciones en el gen PRKCSH originan la enfermedad poliquística hepática autosómica dominante. El gen codifica una proteína denominada hepatocistina que se localiza en el retículo endoplásmico<sup>5</sup>. En otro reciente estudio se ha identificado la proteína codificada por el gen PRKCSH como «sustrato 80K-H de la proteína quinasa C» o «subunidad beta no catalítica de la glucosidasa II». Esta proteína está fuertemente conservada evolutivamente entre diferentes especies y se expresa en todos los tejidos. Su función puede ser dependiente de la unión al calcio y sus supuestas acciones incluyen, la regulación de la N-glicosilación de las proteínas y la transducción de la señal vía receptor del factor de crecimiento para los fibroblastos<sup>10</sup>. Al igual que en la PRAD<sup>11-13</sup>, en la enfermedad poliquística hepática, existe una heterogeneidad clínica<sup>14</sup> y genética<sup>15</sup>, por lo que se sospecha la existencia de un segundo locus todavía no identificado.

Lo mismo que en la enfermedad poliquística hepática de la PRAD, los quistes proceden de la dilatación de microhamartomas biliares y de glándulas peribiliares, lo que sugiere que la enfermedad poliquística hepática autosómica dominante y los quistes hepáticos asociados con la PRAD tienen una patogénesis parecida<sup>14</sup>. Estos dos tipos de quistes pueden identificarse por ecografía, TAC o RNM. Teniendo en cuenta la naturaleza focal de los quistes hepáticos, al igual que en la PRAD, cabría invocar también un mecanismo que implica la teoría de los dos impactos<sup>16</sup>.

El espectro de manifestaciones clínicas también es similar en ambas enfermedades, siendo los quistes hepáticos asintomáticos en la mayoría de los casos. En muchos pacientes el diagnóstico de los quistes hepáticos es incidental al realizar una ecografía. En el caso de producir manifestaciones clínicas lo hacen por efecto masa, como hepatomegalia sintomática (distensión abdominal, sensación de plenitud o dolor lumbar), o bien por complicaciones de los quistes. En los dos pacientes presentados aquí el

diagnóstico fue fortuito, ambos tenían grados variables de afectación hepática y se presentaron en edades extremas de la vida, por lo que permiten ilustrar el perfil de gravedad de la enfermedad. Mientras que el caso 1 presentaba la enfermedad plenamente desarrollada, el caso 2 se encontraba en un estadio temprano de la misma, habiéndose constatado su progresión en el tiempo. En los sujetos de edad avanzada, sobre todo si tienen un cierto grado de nefroangioesclerosis como en el caso 1, pueden existir con frecuencia quistes renales simples que son fáciles de distinguir de la PRAD. Como los quistes hepáticos se desarrollan a partir de los 40 años, la existencia de una ecografía hepática normal en los hermanos del caso 2, no descarta que hayan heredado la enfermedad. En la mayoría de casos la sintomatología clínica de los quistes hepáticos es escasa no siendo necesario realizar ningún tratamiento. Cuando los síntomas son intensos existen varias opciones terapéuticas, entre ellas la aspiración percutánea y esclerosis de los quistes, la fenestración, o actuaciones más agresivas como la hepatectomía parcial, e incluso en casos excepcionales el trasplante hepático ortotópico<sup>17</sup>.

La PRAD es más que una enfermedad quística que afecta sobre todo a riñones e hígado. Existen además manifestaciones no quísticas de la enfermedad, entre las cuales destacan las vasculares, como los aneurismas intracraneales y las anomalías de las válvulas cardíacas<sup>7,18</sup>. La enfermedad poliquística hepática aislada, también puede presentarse con un fenotipo de afectación vascular hasta en el 5,6% de los pacientes diagnosticados clínicamente o mediante análisis de ligamiento<sup>14</sup>. Al igual que en la PRAD, los enfermos, pueden presentar anomalías de la estructura de la válvula mitral (prolapso mitral)<sup>14</sup>. Por lo tanto la enfermedad poliquística hepática aislada es también una enfermedad sistémica con manifestaciones quísticas y no quísticas.

En resumen, estos dos casos representan ejemplos ilustrativos de poliquistosis hepática aislada con grados extremos de afectación. La utilización de la ecografía y la TAC, como técnicas no invasivas, son útiles para el diagnóstico y el seguimiento de las lesiones. Con la generalización del uso de las técnicas de imagen más sofisticadas podrá definirse la frecuencia real de esta nueva entidad clínica.

## BIBLIOGRAFÍA

1. Somlo S, Torres VE, Reynolds D, King BF, Nagorney DM: Autosomal dominant polycystic liver disease without polycystic kidney disease is not linked to either the PKD1 or PKD2 gene loci [abstract]. *J Am Soc Nephrol* 6: 727A, 1995.

## R. PECES y cols.

- Pirson Y, Lannoy N, Peters D, Geubel A, Gigot JF, Breuning M, Verellen-Dumoulin C: Isolated polycystic liver disease as a distinct genetic disease, unlinked to polycystic kidney disease 1 and polycystic kidney disease 2. *Hepatology* 23: 249-252, 1996.
- Iglesias DM, Palmitano JA, Arrizurieta E, Kornblihtt AR, Herrera M, Bernath V, Martin RS: Isolated polycystic liver disease not linked to polycystic kidney disease 1 and 2. *Dig Dis Sci* 44: 385-388, 1999.
- Reynolds DM, Falk CT, Li A, King BF, Kamath PS, Huston J III, Shub C, Iglesias DM, Martin RS, Pirson Y, Torres VE, Somlo S: Identification of a locus for autosomal dominant polycystic liver disease, on chromosome 19p 13.2-13.1. *Am J Hum Genet* 67: 1598-1604, 2000.
- Drenth JP, te Morsche RH, Smink R, Bonifacino JS, Jansen JB: Germline mutations in PRKCSH are associated with autosomal dominant polycystic liver disease. *Nat Genet* 33: 345-347, 2003.
- Chauveau D, Fakhouri F, Grünfeld JP: Liver involvement in autosomal dominant polycystic kidney disease: therapeutic dilemma. *J Am Soc Nephrol* 11: 1767-1775, 2000.
- Torres VE, Harris PC: Autosomal dominant polycystic kidney disease. *Nefrología* 23 (Supl. 1): 14-22, 2003.
- Chung TK, Chen KS, Yen CL, Chen HY, Cherng WJ, Fang KM: Acute abdomen in a haemodialysed patient with polycystic kidney disease. Rupture of a massive liver cyst. *Nephrol Dial Transplant* 13: 1840-1842, 1998.
- Peces R, Gil F, Costero O, Pobes A: Trombosis masiva de la vena cava inferior secundaria a compresión por quistes hepáticos en un paciente con poliquistosis renal autosómica dominante. *Nefrología* 22: 75-78, 2002.
- Li A, Dávila S, Furu L, Qian Q, Tian X, Kamath PS, King BF, Torres VE, Somlo S: Mutations in PRKCSH cause isolated autosomal dominant polycystic liver disease. *Am J Hum Genet* 72: 691-703, 2003.
- Coto E, Sanz de Castro S, Aguado S, Álvarez J, Arias M, Menéndez MJ, López-Larrea C: DNA microsatellite analysis of families with autosomal dominant polycystic kidney disease types 1 and 2: evaluation of clinical heterogeneity between both forms of the disease. *J Med Genet* 32: 442-445, 1995.
- Ariza M, Álvarez V, Marín R, Aguado S, López-Larrea C, Alvarez J, Menéndez MJ, Coto E: A family with a milder form of adult dominant polycystic kidney disease not linked to the PKD1 (16p) or PKD2 (4q) genes. *J Med Genet* 34: 587-589, 1997.
- Ariza M, Álvarez V, Sanz de Castro S, Peces R, Aguado S, Álvarez J, Arias M, Ortega F, Menéndez JM, Coto E: Análisis mutacional del gen PKD1 en pacientes con poliquistosis renal dominante. *Nefrología* 18: 382-388, 1998.
- Qian Q, Li A, King BF, Kamath PS, Lager DJ, Huston J III, Shub C, Davila S, Somlo S, Torres VE: Clinical profile of autosomal dominant polycystic liver disease. *Hepatology* 37: 164-171, 2003.
- Tahvanainen P, Tahvanainen E, Reijonen H, Halme L, Kaariainen H, Hockerstedt K: Polycystic liver disease is genetically heterogeneous: clinical and linkage studies in eight Finnish families. *J Hepatol* 38: 39-43, 2003.
- Watnick TJ, Torres VE, Gandolph MA, Qian F, Onuchic LF, Klinger KW, Landes G, Germino GG: Somatic mutation in individual liver cysts supports a two-hit model of cystogenesis in autosomal dominant polycystic kidney disease. *Mol Cell* 2: 247-251, 1998.
- Gustafsson BI, Friman S, Mjornstedt L, Olausson M, Backman L: Liver transplantation for polycystic liver disease-indications and outcome. *Transplant Proc* 35: 813-814, 2003.
- Lumiahho A, Ikaheimo R, Miettinen R, Niemitukia L, Laitinen T, Rantala A, Lampainen E, Leakso M, Hartikainen J: Mitral valve prolapse and mitral regurgitation are common in patients with polycystic kidney disease type 1. *Am J Kidney Dis* 38: 1208-1216, 2001.