

Enfermedad Poliquística Hepato-Renal asociada a Aneurismas Intracraneales Múltiples. Reporte de caso y revisión del tema

Romero-Vargas S,¹ Segura-Ortega J,² Velarde-Ruizvelasco JA,²
García-Navarro V,¹ Haro-García EO,² Flores-Arroyo A,² Ruiz-Sandoval JL¹

RESUMEN

La Enfermedad Poliquística Hepato-Renal (EPHR) es una patología rara de prevalencia incierta, asociada a múltiples malformaciones sistémicas incluyendo aneurismas intracraneales (AI). Nosotros reportamos a mujer de 50 años de edad con EPHR y hemorragia subaracnoidea recurrente (HSA) secundaria a aneurismas múltiples. En la discusión se define a la EPHR y entidades relacionadas, además de enumerar causas infrecuentes de AI.

Palabras clave: enfermedad poliquística hepato-renal, hemorragia subaracnoidea, aneurismas múltiples.

Rev Mex Neuroci 2005; 6(1):

**Liver-kidney polycystic disease associated to multiple intracranial aneurysms.
Report of a case and review of the topic.**

ABSTRACT

Polycystic liver-kidney disease (PLKD) is a rare pathology of uncertain prevalence associated with multiple systemic malformations including intracranial aneurysms. We report a 50-year old woman with PLKD and recurrent subarachnoid hemorrhage (SAH) secondary to multiple aneurysms. In the discussion we define the PLKD and related entities, moreover we listed infrequently causes of intracranial aneurysms.

Key words: Polycystic kidney-liver disease, subarachnoid hemorrhage, multiple aneurysms.

Rev Mex Neuroci 2005; 6(1):

INTRODUCCIÓN

La prevalencia de AI en la población general oscila de 1 a 5%; sin embargo, la incidencia anual de HSA calculada es de 17 por 100,000 personas, con una mortalidad en fase aguda de hasta 65%.¹ Además de las causas congénitas, ateroscleróticas, traumáticas o infecciosas, varias enfermedades histomorfogénicas se han relacionado a la presencia de AI²⁻⁹ (Tabla 1). De todas ellas, el síndrome de Marfán, la enfermedad de Ehlers-Danlos y

la enfermedad poliquística renal son las más conocidas.

La enfermedad poliquística hepática ha sido escasamente reconocida en el contexto de la patología aneurismática intracraneal, tanto en su forma aislada esporádica o hereditaria como en su variante asociada a la enfermedad poliquística renal.⁸⁻¹⁴ Precisamente es este aspecto el que deseamos enfatizar a propósito de un caso con EPHR autosómica dominante (EPHR-AD).

REPORTE DE CASO

Mujer diestra de 50 años de edad conocida en los servicios de gastroenterología y nefrología por insuficiencia renal y hepática secundarias a EPHR-AD (madre y dos tías maternas con mismo diagnóstico finadas por enfermedad vascular cerebral no especificada). Al interrogatorio refirió dos eventos previos de "hemorragias intracerebrales" precedidos de cefalea intensa hace 10 y 6 años, siendo tratada en los Estados Unidos mediante cirugías no especificadas.

1. Servicio de Neurología y Neurocirugía. Antiguo Hospital Civil de Guadalajara, OPD, Universidad de Guadalajara.
2. Servicio de Gastroenterología. Antiguo Hospital Civil de Guadalajara, OPD, Universidad de Guadalajara.

Correspondencia:

Dr. José Luis Ruiz Sandoval

Antiguo Hospital Civil de Guadalajara "Fray Antonio Alcalde". Torre de Especialidades, 8o piso. Servicio de Neurología y Neurocirugía. Hospital 278, Col. El Retiro, Guadalajara, Jal., C.P. 44280. Teléfono: (33) 3613-4016 Fax: (33) 3614-1121. Correo electrónico: jorusan@mexis.com

Tabla 1
Patologías infrecuentes asociadas a aneurismas intracraneales²⁻⁹

- Síndrome de Marfán
- Enfermedad de Ehlers-Danlos tipo IV (deficiencia de colágena III)
- Coartación de la aorta
- Displasia fibromuscular
- Deficiencia de alpha 1-antitripsina
- Neurofibromatosis Tipo I
- Pseudoxantoma elástico
- Osteogénesis imperfecta
- Esclerosis tuberosa
- Telangiectasia hereditaria-hemorrágica (enfermedad de Rendu-Osler-Weber)
- Cutis laxa
- Displasia oto-branquial
- Displasia fronto-metafisiaria
- Síndrome de Maffucci
- Lipomatosis sistémica y cerebral
- Calcinosi tumoral familiar
- Síndrome de Werner
- Enfermedad de Menkes
- Progeria
- Enfermedad poliquística renal, hepática y hepato-renal

La revisión de los estudios realizados para dichas intervenciones demostró, en 1994, la presencia de HSA en la cisterna silviana derecha debido a ruptura aneurismática en la arteria cerebral media ipsilateral (Figura 1). En 1998 se documentó nuevo cuadro de HSA secundario a ruptura de aneurisma localizado en la arteria cerebral media izquierda a nivel de su bifurcación (Figura 2). Ambos aneurismas fueron clipados en su momento.

Al examen físico actual la paciente se encuentra en mal estado general, ictérica, con abdomen dis-

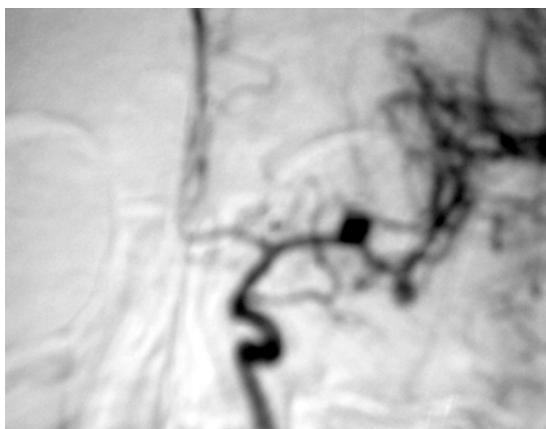


Figura 2. Aneurisma en bifurcación de arteria cerebral media izquierda.

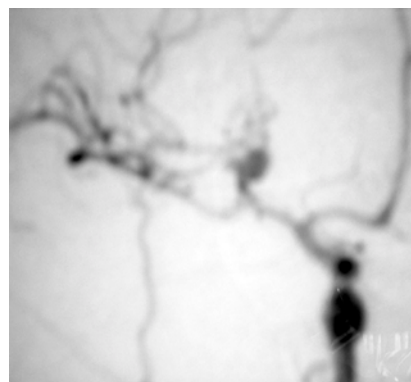
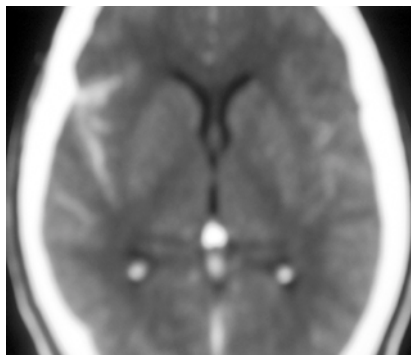


Figura 1. Hemorragia subaracnoidea en cisterna silviana derecha secundaria a ruptura de aneurisma en arteria cerebral media ipsilateral.

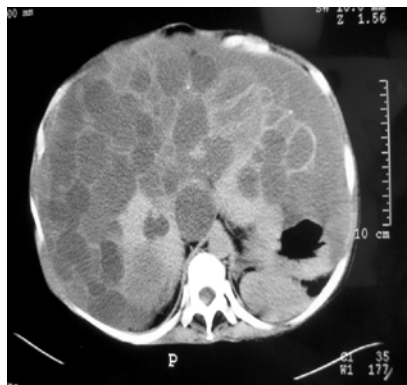


Figura 3. TAC de abdomen con múltiples quistes involucrando al hígado y ambos riñones.

tendido y red venosa colateral, siendo doloroso a la palpación profunda con múltiples masas duras e irregulares en hipocondrio derecho. En cráneo se observan dos cicatrices antiguas frontopteriales bilaterales. El examen neurológico es irrelevante. Los exámenes de laboratorio evidencian datos de insuficiencia hepática y renal. El estudio de tomografía abdominal reciente es anormal por la presencia de múltiples lesiones quísticas en hígado y cavidad retroperitoneal con afección renal bilateral (Figura 3). La evolución de la paciente ha sido tórpida, recibiendo manejo de sostén en tanto se planea la posibilidad de trasplante hepático.

DISCUSIÓN

El abordaje de la HSA aneurismática debe considerar todas las causas posibles incluyendo condiciones infrecuentes (Tabla 1), sobre todo cuando exista el antecedente familiar de HAS; se trate de adolescentes jóvenes hipertensos o con otras alteraciones cardiovasculares o sistémicas.² Debe también realizarse una exploración física dirigida a la búsqueda de alteraciones fenotípicas o rasgos compatibles con trastornos histomorfogénicos (aspecto marfanoide, hiperactividad, hiperelastosis, etc.); considerar la valoración por el genetista y obtener estudios de extensión a otros órganos y sistemas.¹⁻³

En el presente reporte la paciente se conocía portadora de EPHR y había presentado dos cuadros de HSA por ruptura de AI; sin embargo, no sabemos si ya había sido destacada esta posible asociación. Desconocemos igualmente si para el primer sangrado el estudio del resto de vasos intracraneales fue incompleto (angiografía carotídea), si existía vasoespasmo importante que impidió ver el aneurisma contralateral, o bien, si éste correspondió a un aneurisma "de novo". Cualquiera que haya sido el caso, en retrospectiva esta comorbilidad obligaría a los médicos tratantes a realizar también un escrutinio a la inversa; es decir, a buscar AI en los casos conocidos con EPHR. Antes de profundizar en estas

recomendaciones es necesario esclarecer conceptos acerca de la EPHR y su relación con la enfermedad aneurismática.

La enfermedad poliquística visceral renal y hepática, además de la bronquial, pancreática, intestinal, vascular y neural deben ser consideradas como un *continuum* genético, cuya alteración repercute en síntesis de proteínas (poliquistinas 1 y 2, fibroquistinas, poliductinas, tigminas y hepatoquistinas) codificadas para la función normal de los epitelios ciliares de ductos (ductogénesis) y túbulos (tubulogénesis), en estos mismos órganos.^{15,16,17}

En el ámbito hepato-renal este *continuum* determina un espectro fenotípico variable, lo cual explica la confusión respecto a los términos empleados en la literatura.^{11-14,18} Así, la mayoría de los casos de poliquistosis hepática, por ejemplo, son reportados bajo el rubro de enfermedad poliquística renal (EPR) o EPR autosómica dominante o recesiva (EPR-AD o EPR-AR), dado que aproximadamente 50% de los casos con este diagnóstico presenta compromiso hepático.¹⁴ De hecho, la mayor información al respecto procede de revistas nefrológicas u urológicas.¹¹⁻¹⁴

De la revisión en la literatura hemos resumido la información clínica de este espectro junto a la posible asociación a AI (Tabla 2).

Como se infiere del análisis de esta tabla, es imposible conocer con exactitud la prevalencia, localización y tamaño de los AI asociados a cada variante de la enfermedad dada la heterogeneidad en la definición clínica de cada síndrome, y de la complejidad de los estudios genéticos y de imagen realizados. En este último aspecto, por ejemplo, la angiografía tiene la desventaja del empleo de medios de contraste potencialmente nefrotóxicos, por lo que varios autores basan sus reportes en estudios de angiorresonancia, técnica que puede subestimar los aneurismas menores a 6 mm.⁹⁻¹⁴

La asociación de la EPR-AD con AI ha sido descrita entre 4 a 50%, según diversos autores.^{9,11,13,19} En

Tabla 2
Enfermedad poliquística hepática, renal y hepato-renal asociada a aneurismas intracraneales

Variante de la enfermedad	(Asociación/%)
1. Enfermedad poliquística hepática aislada (EPH)	Sí +
2. Enfermedad poliquística hepática AD (EPH-AD)	Sí +
3. Enfermedad poliquística hepato-renal AD (EPHR-AD)*	Sí +++
4. Enfermedad poliquística hepato-renal AR (EPHR-AR)*	Sí ++
5. Enfermedad poliquística renal AD (EPR-AD)	Sí ++++
6. Enfermedad poliquística renal AR (EPR-AR)	¿?
7. Enfermedad poliquística renal aislada (EPR)	¿?

AD: autosómica dominante, AR: autosómica recesiva.

* Estas variantes de enfermedad han sido descritas en la literatura indistintamente como EPR-AD.

estudios de autopsias de casos con EPR-AD, Schievink encontró a 22.5% con AI.¹³ Chapman describe además que los AI suelen ser múltiples hasta en 75%, según su serie.¹⁹ Otros autores reportan que la historia familiar de HSA es el factor de riesgo más relevante para una mayor asociación EPR-AD y AI.^{9,11,13}

Respecto al riesgo de HSA, los AI mayores de 10 mm son los más susceptibles a la ruptura,^{11,12} por lo que la recomendación actual es la de llevar a cabo un escrutinio con angiografía magnética al menos cada 10 años, ya que la posibilidad de encontrar crecimiento de los mismos o formación de nuevos aneurismas en este lapso es de hasta 3%.²⁰

Respecto al manejo de los AI asintomáticos existe controversia respecto a su clipaje o embolización, ya que la posibilidad de sangrado es bajo, y el riesgo de complicaciones es alto, por lo que debe evaluarse en cada paciente el riesgo-beneficio de cada intervención.²¹

En conclusión, la paciente que reportamos corresponde a un caso con EPHR-AD, siendo en la literatura descrita como EPR-AD (término inapropiado al excluir el componente "hepático"), dado que hasta en 50% de estos pacientes existen quistes hepáticos. Por cierto, los quistes hepáticos se originan de los conductos biliares y glándulas peribiliares.

Basados en la literatura disponible podemos establecer que la prevalencia de aneurismas en pacientes con enfermedad poliquística visceral hepática, renal o de ambas es desconocida; aunque es mayor que entre la población general, al menos en su variante EPR-AD (EPHR-AD).

Recomendamos que los casos reportados en el futuro sean definidos en forma precisa tomando en cuenta la heterogeneidad clínica, radiológica y biomolecular de este síndrome citogénico.

REFERENCIAS

1. Van Gijn J, Rinkel GJE. Subarachnoid haemorrhage: diagnosis, causes and management. *Subarachnoid haemorrhage: diagnosis, causes and management. Brain* 2001; 124: 249-78.
2. Schievink WI, Michels VV, Piepgras DG. Neurovascular manifestations of heritable connective tissue disorders. A review. *Stroke* 1994; 25: 889-903.
3. Grond-Ginsbach C, Schnippering H, Hausser I, Weber R, Werner I, Steiner HH, Luttmann N, Busse O, Grau A, Brandt T. Ultrastructural connective tissue aberrations in patients with intracranial aneurysms. *Stroke* 2002; 33: 2192-6.
4. Green LN. Progeria with carotid artery aneurysms: report of a case. *Arch Neurol* 1981; 38: 659-61.
5. Pope FM, Kendall BE, Slapak GI, Kapoor R, McDonald WI, et al. Type III collagen mutations cause fragile cerebral arteries. *Br J Neurosurg* 1991; 5: 551-74.
6. Connolly HM, Huston J 3rd, Brown RD Jr, Warnes CA, Ammash NM, Tajik AJ. Intracranial aneurysms in patients

with coarctation of the aorta: a prospective magnetic resonance angiographic study of 100 patients. *Mayo Clin Proc* 2003; 78: 1491-9.

7. Blumenkopf B, Huggins MJ. Tuberosclerosis and multiple intracranial aneurysms: case report. *Neurosurg* 1985; 17: 797-800.
8. Levey AS, Pauker SG, Kassirer JP. Occult intracranial aneurysms in polycystic kidney disease. When is cerebral arteriography indicated? *N Eng J Med* 1983; 308: 986-94.
9. Ruggieri PM, et al. Occult intracranial aneurysms in polycystic kidney disease: Screening with MR angiography. *Radiology* 1994; 191: 33-9.
10. Schievink WI, Spetzler RF. Screening for intracranial aneurysms in patients with isolated polycystic liver disease. *J Neurosurg.* 1998; 89: 719-21.
11. Huston J III, Torres VE, Wiebers DO, Schievink WI. Follow-up of intracranial aneurysms in autosomal dominant polycystic kidney disease by magnetic resonance angiography. *J Am Soc Nephrol* 1996; 7: 2135-41.
12. Nakajima F, Shibahara N, Arai M, Gohji K, Ueda H, Katsuoka Y. Intracranial aneurysms and autosomal dominant polycystic kidney disease: followup study by magnetic resonance angiography. *J Urol* 2000; 164: 311-3.
13. Schievink WI. Saccular intracranial aneurysms in autosomal dominant polycystic kidney disease. *J Am Soc Nephrol* 1992; 3: 88-95.
14. Huston J III, Torres VE, Sullivan PP, Offord KP, Wiebers DO. Value of magnetic resonance angiography for the detection of intracranial aneurysms in autosomal dominant polycystic kidney disease. *J Am Soc Nephrol* 1993; 3: 1871-77.
15. Zhang MZ, Mai W, Li C, Cho SY, Hao C et al. PKHD1 protein encoded by the gene for autosomal recessive polycystic kidney disease associates with basal bodies and primary cilia in renal epithelial cells. *Proc Natl Acad Sci USA* 2004; 101: 2311-16.
16. Wang S, Luo Y, Wilson PD, Witman GB, Zhou J. The autosomal recessive polycystic kidney disease protein is localized to primary cilia, with concentration in the basal body area. *J Am Soc Nephrol* 2004; 15: 592-602.
17. Jansen JB, Morsche RH, Drenth JP. From gene to disease: hepatocystina and autosomal dominant polycystic liver disease. *Ned Tijdschr Geneesk* 2003;147: 1408-12.
18. Pirson Y, Lannoy N, Peters D, Geubel A, Gigot JF, et al. Isolated polycystic liver disease as a distinct genetic disease, unlinked to polycystic kidney disease 1 and polycystic kidney disease 2. *Hepatology* 1996; 23: 249-52.
19. Chapman AB, Rubinstein D, Hughes R, Stears JC, Earnest MP, et al. Intracranial aneurysms in autosomal dominant polycystic kidney disease. *J Am Soc Nephrol* 1992; 327: 916-20.
20. Schrier RW, Belz MM, Johnson AM, Kaehny WD, Hughes RL, et al. Repeat imaging for intracranial aneurysms in patients with autosomal dominant polycystic kidney disease with initially negative studies: a prospective ten-year follow-up. *J Am Soc Nephrol* 2004; 15: 1023-8.
21. Hughes PD, Becker GJ. Screening for intracranial aneurysms in autosomal dominant polycystic kidney disease. *Nephrology* 2003; 8: 163-70.

