

Fibrosis hepática congénita y enfermedad poliquística renal autosómica recesiva

C. Gutiérrez Junquera*, A. Vidal Company*, M. Atienzar Tobarra**, R. Ruiz Cano* y R. Tébar Gil*

*Servicios de Pediatría y **Anatomía Patológica. Hospital General de Albacete.

(An Esp Pediatr 2000; 52: 473-475)

INTRODUCCIÓN

Las enfermedades fibroquísticas hepatorenales son entidades infrecuentes que constituyen un espectro de lesiones anatómicas que parecen derivar del mismo defecto embriológico, la denominada malformación de la placa ductal (MPD). Dicho defecto puede afectar a cualquier nivel del árbol biliar intrahepático, determinando las distintas entidades anatomoclínicas. Así, en la fibrosis hepática congénita (FHC) se afectan fundamentalmente los conductos interlobulares, mientras que en el síndrome de Caroli la afectación es global (conductos biliares intrahepáticos grandes y pequeños). En ambas entidades se observa una destrucción progresiva de las estructuras tubulares inmaduras con involución y fibrosis y asociación a enfermedad quística renal, fundamentalmente la forma recesiva¹.

La poliquistosis renal autosómica recesiva (PRAR) presenta invariablemente malformación de la placa ductal de los conductos biliares intrahepáticos, conjuntamente con dilatación fusiforme de los túbulos renales colectores. Algunos autores consideran que la PRAR y la FHC son una misma entidad con un espectro variable de manifestaciones clínicas², mientras que para otros son dos entidades distintas con lesiones en los conductos biliares fenotípicamente similares³. En el neonato con PRAR la lesión renal (ectasia tubular) es difusa, y junto con la hipoplasia pulmonar marcan el cuadro clínico; sin embargo, en los procesos que se inician con FHC, las complicaciones de la afectación hepática son frecuentes, mientras que las lesiones renales no son tan evidentes⁴.

Presentamos dos casos clínicos de inicio en la lactancia que ilustran la variabilidad fenotípica de la entidad.

OBSERVACIÓN CLÍNICA

Caso 1

Se trata de una niña de 6 meses de edad remitida para estudio por presentar hepatomegalia y nefromegalia bilateral detectadas en un examen físico realizado en el

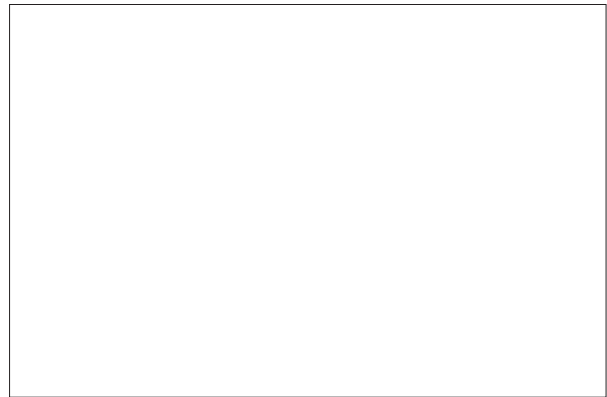


Figura 1. Ecografía: hepatomegalia con presencia de múltiples quistes intrahepáticos.

contexto de una infección respiratoria superior. Se apreció una presión arterial (PA) de 136/79 mmHg (> p95), hepatomegalia a 6 cm del reborde costal derecho y nefromegalia bilateral. Es la primera hija de padres no consanguíneos, no existiendo antecedentes familiares de quistes hepáticos o renales. En los datos analíticos destaca: hemograma, estudio de coagulación y perfil hepático normales. Los estudios renales evidenciaron un filtrado glomerular reducido (35 ml/min/1,73 m²) y proteinuria en rango no nefrótico (13,5 mg/m²/h). La excreción fraccional de sodio y la reabsorción tubular de fosfato eran normales. Radiografía de tórax: cardiomegalia a expensas del ventrículo izquierdo. Ecocardiograma: función sistólica global deprimida. Ecografía abdominal (fig. 1): hepatomegalia con presencia de múltiples quistes intrahepáticos, riñones grandes e hiperecogénicos con pérdida de la diferenciación corticomedular. Gammagrafía hepatobiliar marcada con Tc-99m DISIDA: buena incorporación del radiofármaco, con áreas de acumulación focal del trazador que persisten más de 120 min (fig. 2). Urografía intravenosa: nefromegalia con retención del contraste en la placa tardía tras 24 h y acu-

Correspondencia: Dra. C. Gutiérrez Junquera. Historia, 35, 2 A. 02006 Albacete.

Recibido en septiembre de 1999.

Aceptado para su publicación en enero de 2000.

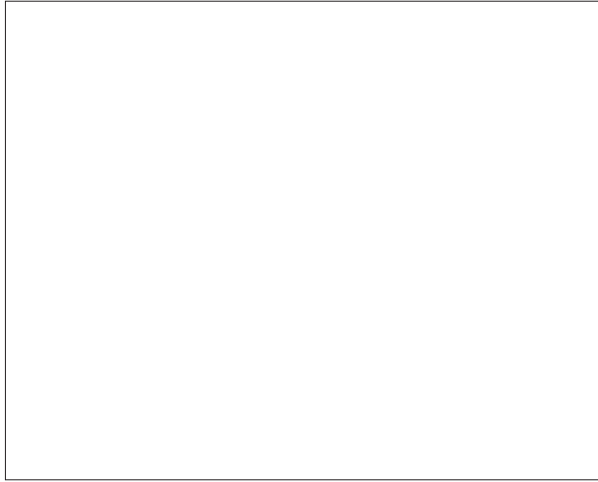


Figura 2. Gammagrafía hepatobiliar con Tc-99m DISIDA.

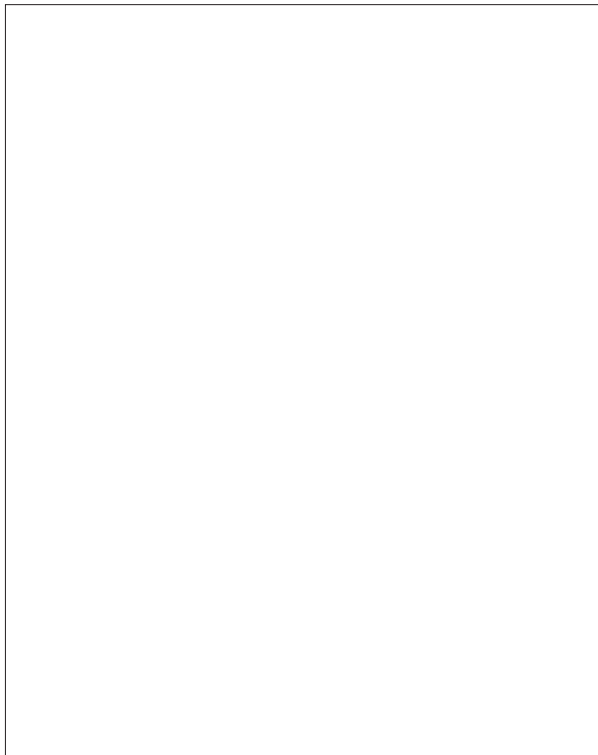


Figura 3. Urografía intravenosa.

mulación radial del mismo en los túbulos colectores dilatados (fig. 3). El estudio ecográfico familiar no reveló quistes renales o hepáticos.

Los datos clínicos, analíticos y morfológicos son compatibles con el síndrome de Caroli asociado a PRAR. Con respecto a la evolución clínica, precisa triple terapia con inhibidores de la enzima conversiva de la angiotensina, diuréticos y bloqueadores del canal del calcio para el control de la PA. Tras el control de la PA, la función sistólica ventricular mejoró considerablemente.

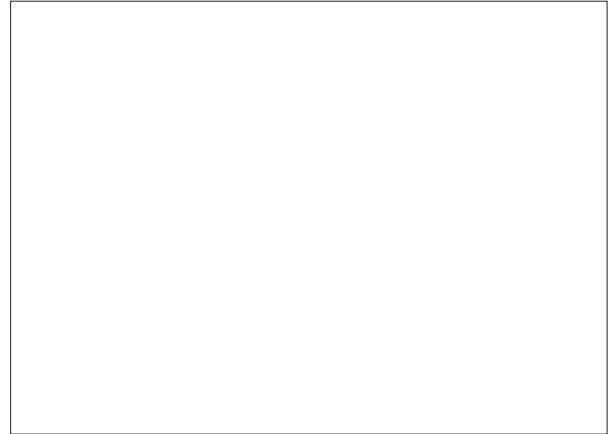


Figura 4. Tejido hepático con arquitectura irregular. Presencia de bandas de tejido fibroso uniendo espacios porta que contienen gran número de conductos biliares estructuralmente anormales y rodean lobulillos hepáticos normales. En los lobulillos hay cambios colestásicos.

Caso 2

Lactante varón de 6 meses de edad, tercer hijo de padres consanguíneos en segundo grado. En los antecedentes familiares destacaba la existencia de una hermana fallecida al mes de vida por porencefalia. El paciente fue remitido para estudio por vómitos y elevación de transaminasas. En el examen físico estaba normotenso y presentaba una hepatomegalia dura a 4 cm del reborde costal derecho y esplenomegalia a 3 cm del reborde costal izquierdo. Datos analíticos: hemograma y coagulación normales. Perfil hepático: AST 161 U/l, ALT 113 U/l, GGT 259 U/l, fosfatasa alcalina, LDH, bilirrubina total, alfafeto-proteína, alfa-1-antitripsina, amonio, test del sudor normales. Serología VHA, VHB, VHC, CMV y EBV negativas. Filtrado glomerular: 81 ml/min/1,73 m². Ecografía abdominal: parénquima hepático de ecogenicidad homogénea. Riñones de ecoestructura y tamaño conservados, con malrotación renal izquierda. Gammagrafía hepatobiliar marcada con Tc-99m DISIDA: buena incorporación del radiofármaco con eliminación normal. Biopsia hepática (fig. 4): compatible con fibrosis hepática congénita. Estudio ecográfico familiar negativo. El paciente presenta en la actualidad 12 meses de edad, encontrándose asintomático. No ha presentado colangitis, ni signos clínicos, analíticos o ecográficos de hipertensión portal.

DISCUSIÓN

Diversas investigaciones sugieren que las enfermedades fibroquísticas hepatorenales derivan del mismo defecto embriológico producido en distintas fases del desarrollo. El denominador común sería la presencia de malformación de la placa ductal, término acuñado por Jorgensen en 1977 y que constituye la expresión histológica de la falta de remodelación de los conductos biliares desde su origen embriológico⁵. Así, la afectación

de los conductos interlobulares conduce a la FHC y a la lesión presente en la PRAR. El síndrome de Caroli se caracteriza por la presencia de lesiones histológicas similares a la fibrosis hepática congénita, junto con afectación de los conductos biliares intrahepáticos segmentarios. Esta entidad parece tener herencia autosómica recesiva y se asocia a PRAR⁶. Por el contrario, en la enfermedad de Caroli hay ectasia tubular pura de los grandes conductos biliares intrahepáticos, sin fibrosis hepática, siendo una entidad de carácter no hereditario y no asociada a PRAR, aunque sí a quiste de colédoco. Los quistes hepáticos asociados a poliquistosis renal autosómica dominante (PRAD) derivarían de la afeción de las ramificaciones biliares intrahepáticas más pequeñas⁷. Esta hipótesis implica que muy probablemente la diferenciación tubular renal y la remodelación de la placa ductal comparten determinantes genéticos. La base genética de determinadas entidades ya ha sido establecida, de modo que el gen responsable de la PRAR se encuentra en el brazo corto del cromosoma 6. La PRAD es una entidad genéticamente heterogénea: un gen (*PKD1*) ha sido localizado en el brazo corto del cromosoma 16 y otro (*PKD2*) se sitúa en el brazo largo del cromosoma 4⁸.

Los casos presentados ilustran la variabilidad clínica de la entidad PRAR-FHC. Se ha descrito que la PRAR es más frecuente en neonatos y lactantes en los que la ectasia tubular es difusa, dando lugar a una lesión renal clínica y patológicamente importante, mientras que la FHC es una entidad que se descubre generalmente en niños grandes y adolescentes¹. En el caso 1, la lesión renal es evidente morfológicamente y se traduce en aspectos clínicos: hipertensión arterial, reducción del filtrado glomerular y proteinuria. Se asocia la presencia de síndrome de Caroli sin repercusión clínica actual. El caso 2 presenta fundamentalmente afectación hepática con evolución posiblemente hacia hipertensión portal, sin que pueda descartarse el desarrollo de una lesión renal ulterior. En este sentido, Perisic observó el desarrollo de fallo renal en dos de 18 pacientes pediátricos diagnosticados de FHC y seguidos evolutivamente durante un período superior a 6 años⁹.

Desde el punto de vista morfológico, la presencia de macroquistes hepáticos suscita el diagnóstico diferencial entre enfermedad o síndrome de Caroli y quistes hepáticos en relación con la enfermedad poliquística renal autosómica dominante. Los conductos biliares dilatados presentes en la enfermedad o síndrome de Caroli presentan comunicación con el árbol biliar, en contraposición con los quistes hepáticos asociados a PRAD. Esto puede demostrarse mediante colangiografía percutánea transhepática o retrógrada endoscópica, pero estas técnicas conllevan el riesgo de colangitis infecciosa ascendente. La gammagrafía hepatobiliar es un buen método

para la demostración de la presencia de macroquistes hepáticos comunicantes, tal y como han demostrado algunos autores^{10,11}. Pinós et al describieron los hallazgos gammagráficos de 2 pacientes con enfermedad de Caroli y 2 con PRAD estudiados con Tc-99m DISIDA, confirmados posteriormente mediante colangiografía. En la enfermedad de Caroli observaron áreas de acumulación focal del trazador que persisten más de 120 min. Por el contrario, en la PRAD encontraron áreas de menor captación con eliminación hepática y biliar normales. La base de este hallazgo estriba en que los aniones orgánicos como el Tc-99m DISIDA penetran los quistes de la enfermedad de Caroli que se comunican con el árbol biliar, pero no lo hacen en los macroquistes hepáticos propios de la PRAD. Por tanto, la gammagrafía hepática permite el diagnóstico de síndrome de Caroli, pudiendo reservarse la colangiografía a aquellos casos en los que los estudios isotópicos no son concluyentes.

En resumen, el complejo FHC-PRAR es una entidad que presenta la misma base embriológica pero distinta afectación anatómica y clínica. En los próximos años, las investigaciones genéticas y el desarrollo de modelos animales nos permitirán conocer mejor la patogenia de la misma.

BIBLIOGRAFÍA

- Desmet V. Pathogenesis of ductal plate abnormalities. Ludwig symposium on biliary disorders - part I. Mayo Clin Proc 1998; 73: 80-89.
- Zerres K, Volpel MC, Weiss H. Cystic kidneys: genetics, pathologic anatomy, clinical picture, and prenatal diagnosis. Human Genet 1984; 68: 104-135.
- Blyth H, Ockenden BG. Polycystic disease of kidney presenting in childhood. J Med Genet 1971; 8: 257-284.
- Murga ML, Jara P, Díaz MC, De la Rubia L, Arroba ML, Larrauri J et al. Fibrosis hepática congénita: a propósito de 12 casos. An Esp Pediatr 1988; 28: 111-114.
- Jorgensen MJ. The ductal plate malformation. Acta Pathol Microbiol Scand 1977; 257 (Supl A): 1-88.
- Benhamou JP. Syndrome de Caroli. Med Ther 1995; 1: 253-256.
- D'Agata Y, Jonas M, Pérez-Aytade A, Guay-Woodfoud L. Combined cystic disease of the liver and kidney. Semin Liv Dis 1994; 14: 215-228.
- Murcia NS, Woychik RP, Avner DE. The molecular biology of polycystic kidney disease. Pediatr Nephrol 1998; 12: 721-726.
- Perisic VN. Long-term studies on congenital hepatic fibrosis in children. Acta Pediatr 1995; 84: 695-696.
- Desroches J, Spahr L, Leduc F, Pomier-Laurargues G, Picard M, Picard D et al. Noninvasive diagnosis of Caroli Syndrome associated with congenital hepatic fibrosis using hepatobiliary scintigraphy. Clin Nucl Med 1995; 20: 512-514.
- Pinós T, Xiol X, Herranz R, Figueras C, Catalá I. Caroli's disease versus polycystic hepatic disease. Differential diagnosis with Tc-99m DISIDA scintigraphy. Clin Nucl Med 1993; 18: 664-667.