

UroImAgen

Tratado de **Urología** en Imágenes

Reservados todos los derechos de los propietarios del copyright.

Prohibida la reproducción total o parcial de cualquiera de los contenidos de la obra.

© **Editores: Ángel Villar-Martín, Jesús Moreno Sierra, Jesús Salinas Casado**

© Los autores

© Editorial: LOKI & DIMAS

El contenido de esta publicación se presenta como un servicio a la profesión médica, reflejando las opiniones, conclusiones o hallazgos de los autores. Dichas opiniones, conclusiones o hallazgos no son necesariamente los de Almirall, por lo que no asume ninguna responsabilidad sobre la inclusión de los mismos en esta publicación.

ISBN: 978-84-940671-7-4

Depósito legal: M-24989-2013

Patrocinado por:



Soluciones pensando en ti

POLIQUISTOSIS HEPATORRENAL EN IMÁGENES

INTRODUCCIÓN.....	3
ENFERMEDAD RENAL POLIQUÍSTICA AUTOSÓMICA RECESIVA (ARPKD)	3
ENFERMEDAD RENAL POLIQUÍSTICA AUTOSÓMICA DOMINANTE (ADPKD)	7
ENFERMEDAD POLIQUÍSTICA DEL HÍGADO (PCLD).....	14
BIBLIOGRAFÍA.....	17

POLQUISTOSIS HEPATORRENAL EN IMÁGENES

Norberto Mañas Gallardo, Fermín Estremera Arévalo, Valentín Roales Gómez, M^a José Devesa Medina, Francisca Cuenca Alarcón, Dulce María Cruz Santamaría, Manuel Díaz-Rubio García.

Servicio del Aparato Digestivo. Hospital Clínico San Carlos. Madrid.

INTRODUCCIÓN

Las poliquistosis hepatorrenales conforman un espectro de patologías que, por su prevalencia, por su historia natural y por su expresión clínica a diferentes niveles, precisa de un manejo multidisciplinar. Nefrólogos, urólogos, internistas, especialistas en el aparato digestivo y neurólogos, deben participar en el manejo y en el seguimiento de enfermos de esta patología frecuentemente asintomática, pero con complicaciones de alta morbimortalidad en potencia. A continuación, describiremos las tres entidades más frecuentes.

ENFERMEDAD RENAL POLIQUÍSTICA AUTOSÓMICA RECESIVA (ARPKD)

Es un trastorno genético raro perteneciente a un grupo de síndromes fibroquísticos hepatorrenales congénitos con una incidencia de 1/6.000 a 1/40.000 recién nacidos vivos¹. Su presentación típica es durante la infancia, aunque, también, existen formas en la niñez

y adolescencia con curso menos grave. La ARPKD siempre cursa con afectación hepática (fibrosis hepática congénita), que se caracteriza por la presencia de quistes hepáticos, fibrosis e hipertensión portal^{2,3}.

- **Genética de la ARPKD**

En la enfermedad poliquística renal autosómica recesiva (ARPKD), se postuló su etiología poligénica, dada la heterogeneidad fenotípica con la que se presentaba. Sin embargo, existe evidencia, desde 1994, de que es debida a la mutación del gen PKHD1, situado en el brazo corto del cromosoma 6 (Tabla 1)⁴.

TABLA 1. Genes conocidos causantes de la enfermedad poliquística hepatorrenal

PATOLOGÍA	GEN	LOCALIZACIÓN	LOCALIZACIÓN PROTEÍNA
ARPKD (Autosomal recessive polycystic kidney)	PKHD1	6p21.1	Cilios
ADPKD (Autosomal dominant polycystic kidney)	PKD1 PKD2	16p13 4q21-q23	Cilios Cilios, retículo endoplásmico
PCLD (Polycystic liver disease)	PRKSCH SEC63	19p13.2-p13.1 6p21-p23	Retículo endoplásmico Retículo endoplásmico

- **Patología molecular**

El gen PKDH1 transcribe una proteína llamada fibrocistina que contiene, al menos, un dominio receptor tipo inmunoglobulina también presente en plexinas, factores de transcripción y proteínas receptoras. Posiblemente, está implicado en la proliferación y en la adhesión celular. También, han sido descritas variantes del PKDH1 que sintetizan una proteína llamada poliductina, muy similar a la fibrocistina. La mayoría de los síndromes fibroquísticos producen una malformación embriológica de la placa ductal. La similitud genética de dichos síndromes es la vía más esperanzadora para esclarecer su patogenia, aunque, hoy en día, la evidencia es escasa.

- **Características fisiopatológicas**

El tamaño de los riñones está aumentado al nacer y la superficie es lisa. Los túbulos distales y los tubos colectores se dilatan, formando quistes alargados, generalmente, de menos de 3 mm de diámetro, que se disponen de forma radial^{5,6}. Con la edad, los quistes se tornan más esféricos, confundiendo con los de una ADPKD. Conforme se deteriora la función renal, se aprecia, además, fibrosis intersticial. La gravedad de la enfermedad renal es proporcional al porcentaje de nefronas afectadas por los quistes.

En el hígado, se produce proliferación y dilatación de los pequeños conductos biliares intrahepáticos, así como fibrosis portal, provocando un ensanchamiento de los espacios portales. Los hepatocitos no se ven afectados^{2,3}.

- **Manifestaciones clínicas**

Cuando la enfermedad se presenta en su forma perinatal, que es cuando se diagnostican la gran mayoría de los casos (a partir de las 24 semanas de gestación), es frecuente el hallazgo de masas abdominales bilaterales de origen renal con un aumento de la ecogenicidad, pero sin quistes visibles, y daño renal grave, que, en muchas ocasiones, causa oligohidramnios, que genera la típica fascia de Potter (nariz aplastada, micrognatia y orejas de implantación baja) e hipoplasia pulmonar, siendo, esta última, la principal causa de mortalidad en el periodo neonatal. Es frecuente la hipertensión y la incapacidad para concentrar la orina^{7,8}.

Los neonatos que sobreviven al primer mes de vida tienen un 80 % de probabilidad de sobrevivir más allá de los 15 años.

En su presentación más tardía, o en ausencia de una hipoplasia pulmonar marcada, predomina el deterioro de la función renal: signos de disfunción tubular (hiponatremia, disminución de la capacidad de concentración de la orina, disminución de la capacidad de acidificación, episodios recurrentes de piuria), hipertensión y fallo renal progresivo⁹⁻¹³. El tiempo que transcurre hasta la enfermedad renal terminal (*End Stage Renal Diseases*,

ESRD) es variable, estableciéndose, generalmente, a los 15 años de edad, aunque se han observado casos de función renal autónoma hasta los 40-50 años de edad.

Los niños mayores suelen padecer una enfermedad renal más leve, siendo el origen de la mayoría de sus complicaciones la fibrosis hepática congénita (siempre presente en la ARPKD), responsable de la hipertensión portal, varices, hepatomegalia, esplenomegalia, trombocitopenia, coagulopatía y anemia, que puede aparecer en estos pacientes¹⁴. También, se han descrito episodios de colangitis agudas secundarias a la dilatación de canalículos biliares. Los valores de función hepática suelen permanecer en el rango de la normalidad.

- **Diagnóstico**

La ecografía es la técnica más utilizada para el diagnóstico de la ARPKD, tanto antes del nacimiento como en la infancia, apreciándose el aumento de tamaño y ecogenicidad del riñón¹⁵. En ocasiones, se observan quistes esféricos que llevan a un diagnóstico incorrecto de ADPKD. Para diferenciar este proceso de otras enfermedades quísticas, deben analizarse los antecedentes familiares y someter a los padres a un estudio de imagen de los riñones.

En cuanto a la afectación hepática, la ecografía y colangio-RM, revelan signos de fibrosis hepática e hipertensión portal¹⁶ que, unido a la presencia de riñones quísticos, hacen que la balanza se incline a favor del diagnóstico de ARPKD.

- **Tratamiento**

Estos pacientes son candidatos a trasplante renal, hepático o combinación de ambos¹⁷.

Los objetivos fundamentales del tratamiento son: el control enérgico de la hipertensión (principalmente, mediante inhibidores de la enzima convertidora de la angiotensina, IECA, y antagonistas de los receptores de angiotensina II, ARA II) y de las infecciones urinarias para mantener la función renal el mayor tiempo posible¹⁸.

La diálisis y el trasplante están indicados cuando sobreviene la ESRD.

La fibrosis hepática puede causar hemorragias por varices que precisen escleroterapia, colocación de bandas o derivación porto-cava, reservándose el trasplante hepático para la insuficiencia hepática avanzada.

ENFERMEDAD RENAL POLIQUÍSTICA AUTOSÓMICA DOMINANTE (ADPKD)

Es la enfermedad hereditaria con afectación renal más común. Tiene una prevalencia entre 1/400 y 1/1.000 y es causa de alrededor del 5 % de las ESRD en Estados Unidos y en Europa¹⁹⁻²¹. Los pacientes con esta patología forman uno de los grupos más numerosos de las salas de diálisis y de los centros de trasplante renal. Al contrario que la ARPKD, que se da en la infancia, la ADPKD es una enfermedad de adultos.

- **Genética de la ADPKD**

Es causada por un defecto genético en los genes PKD1 (cromosoma 16p13, 85 % de las familias)²² y PKD2 (cromosoma 4q21-q23, 15 % de las familias)²³. Alrededor del 90 % de los casos, se heredan de forma autosómica dominante y, casi en un 10 %, ocurren como mutación espontánea.

Se especuló con la implicación de otros genes no conocidos porque existieron dificultades para la identificación de las mutaciones en ciertas familias, pero, más tarde, se vio que eran debidas a mutaciones coexistentes en ambos genes.

La proteína codificada por el gen PKD1 es la policistina-1 y la codificada por el PKD2 es la policistina-2 (un mRNA). Ambos productos, que comparten secuencias de aminoácidos, están implicados en la fisiología de los cilios de las algunas células renales. La proteína del PKD2 también está presente en el retículo endoplásmico (**Tabla 1**).

- **Patología molecular**

Las funciones de los genes PKD1 y PKD2 se conocen con mayor profundidad. Forman parte del sistema mecanosensitivo del Ca^{++} , que inhibe el crecimiento de los túbulos renales. Se comprobó que los eventos en el espacio luminal que producen modificaciones en la posición de los cilios, disparan una liberación de Ca^{++} . Esta liberación de Ca^{++} se extiende a las células vecinas a través de las uniones gap. Podemos asegurar, en base a su fisiología, que la APKD es una enfermedad ciliar.

- **Características fisiopatológicas**

La afectación renal se caracteriza por dilataciones quísticas en todas las partes de la nefrona, incluidos los espacios de Bowman. Los riñones aumentan de tamaño, y la superficie se llena de numerosos quistes que contienen un líquido de color pajizo, a veces hemorrágico, siendo éstos de forma esférica, de tamaño variable entre unos milímetros y algunos centímetros; se reparten de manera homogénea por la corteza y por la médula. Estos quistes de tamaño irregular producen distorsión marcada del contorno renal y de los cálices, y están cubiertos por epitelio plano. El estudio microscópico demuestra que pueden originarse en cualquier parte de la nefrona y no se trata de quistes en realidad, sino de una invaginación sacular de la nefrona. Aunque la presentación bilateral es la norma, el 27 % de los casos son asimétricos, especialmente, en los niños²⁴.

Tan sólo un 1-5 % de las nefronas se enquistan. Se forman quistes cuando un “segundo impacto” causa una mutación somática en el alelo normal de una célula tubular, lo que se traduce en la proliferación monoclonal del epitelio tubular. El resto del parénquima presenta cierto grado de atrofia tubular, fibrosis intersticial y nefroesclerosis.

En la ADPKD también son frecuentes los quistes en hígado, páncreas y otros órganos, pero la fibrosis hepática congénita es rara, al contrario que en la ARPKD²⁵.

- **Manifestaciones clínicas**

La enfermedad puede presentarse a cualquier edad, pero suele producir síntomas en el tercer o cuarto decenio de la vida. Los pacientes con defectos en PKD1, generalmente, presentan una sintomatología de mayor gravedad que los enfermos con defecto en el PKD2. La edad media en la que se alcanza la ESRD es de 57 años, para los defectos PKD1, y 69 años, para los PKD2²⁶.

1. **Clínica renal:**

- Hematuria. Presente en un 35-50 % de los pacientes, en muchas ocasiones, es el síntoma con el que debuta la enfermedad^{27,28}. La hematuria macroscópica está asociada con una mayor velocidad de progresión de la enfermedad renal en la ADPKD y es más frecuente entre los individuos con riñones de más de 15 cm de diámetro, hipertensión y cifras plasmáticas de creatinina elevadas. Las dos causas principales de la hematuria son: la ruptura de un quiste en el sistema colector y la nefrolitiasis.
- Defecto en la concentración de la orina. La causa subyacente es desconocida, aunque, se sugieren como tal, la interrupción de la arquitectura tubular, defecto en la función de las células principales o enfermedad túbulo-intersticial precoz. La etiología de origen central está descartada por la elevación de los niveles de vasopresina presentes en este síndrome²⁹.
- Proteinuria. No es una de las principales características de la ADPKD. Aparece en los pacientes en los que se ha establecido una disfunción renal avanzada¹⁸.
- Nefrolitiasis. Presente en el 20% de los pacientes con ADPKD. En cuanto a la composición de las piedras, más de la mitad son de ácido úrico y, la mayoría de las restantes, se componen de oxalato cálcico³⁰. Su presencia debe sospecharse en todo paciente con ADPKD que presente dolor agudo en flanco.

Los factores que predisponen a la nefrolitiasis son: volumen renal aumentado, bajo volumen de orina, citrato urinario descendido, hiperuricosuria e hipercalcemia³¹.

Su tratamiento es más difícil que en los pacientes con nefrolitiasis idiopática, ya que la cistoscopia puede complicarse por una infección quística, mientras que, los quistes de gran tamaño pueden dificultar la realización de nefrostomías percutáneas o de litotricia extracorpórea. Esta última se ha empleado con éxito en pacientes con piedras de pequeño tamaño (<2 cm de diámetro).

- Dolor abdominal y en flanco. El dolor agudo puede deberse a infecciones del quiste o del parénquima, quistes hepáticos, nefrolitiasis, hemorragia del quiste, etc.

El dolor crónico es más común en la enfermedad avanzada en pacientes con riñones aumentados de tamaño, por distensión de la cápsula o tracción del pedículo renal.

- Cáncer renal. Es una complicación poco frecuente de la ADPKD. Estos pacientes no presentan mayor frecuencia que la población normal, aunque sí difieren en las características clínicas³²: se presenta con fiebre, son bilaterales (con más frecuencia que en la población general) y del tipo sarcomatoide.

2. Clínica extrarrenal:

- Aneurismas cerebrales. La rotura de un aneurisma cerebral, con la hemorragia subaracnoidea o intracerebral resultante, es la complicación más importante de la ADPKD. La incidencia es de, aproximadamente, el 4 % en los pacientes jóvenes, incrementándose con la edad hasta alcanzar un 10 % en los pacientes de más edad³³. Se debe sospechar el cuadro ante una cefalea intensa de instauración brusca, frecuentemente asociada con náuseas y vómitos.
- Quistes hepáticos. Los quistes hepáticos se desarrollan más tardíamente que los renales en la ADPKD, aumentando su prevalencia con la edad desde el 10-20 %, en los menores de 30 años, al 50-70 % en los mayores de 60 años³⁴.

La prevalencia por sexos es similar, aunque las mujeres desarrollan quistes a una edad más temprana y es en ellas, casi exclusivamente, donde se dan los quistes masivos, particularmente, en aquéllas que han tenido numerosos embarazos. La causa subyacente parece deberse a una sensibilidad del quiste a las hormonas esteroideas femeninas³⁵.

La mayoría de los pacientes permanecen asintomáticos con su función hepática preservada. Raramente, desarrollan dolor o infección del quiste.

En cuanto al tratamiento, las resecciones hepáticas parciales se han realizado con éxito en pacientes con quistes grandes y sintomáticos. El trasplante de riñón e hígado se reserva para los pacientes con enfermedad grave. En los que no son candidatos a cirugía, la embolización percutánea de la arteria hepática es una opción de tratamiento³⁶.

En cuanto al tratamiento médico, se ha probado con agentes inmunosupresores (*syrolimus*), antagonistas H2 (cimetidina, ranitidina) o análogos de la somatostatina (octreótido), con resultados iniciales esperanzadores, aunque aún faltan estudios que justifiquen estos tratamientos^{37,38}.

- Quistes pancreáticos. Presentes en, aproximadamente, un 7-10 % de los pacientes con ADPKD.
- Valvulopatía cardíaca. Se da entre un 25-30 % de los enfermos de ADPKD. Las más frecuentes son: el prolapso leve de la válvula mitral y la regurgitación aórtica. Menos frecuentes son: la regurgitación mitral y/o tricuspídea³⁹.
- Divertículos y hernias. La diverticulosis colónica se observa en muchos pacientes en mantenimiento mediante diálisis, mientras que, es rara en los pacientes que no presentan una enfermedad renal terminal, con una incidencia de complicaciones mayor que en los pacientes sin ADPKD. Las hernias inguinales y de pared abdominal están presentes hasta en un 45 % de los pacientes.

- **Diagnóstico**

El diagnóstico se establece mediante ecografía, que revela riñones aumentados de tamaño, con hiperecogenicidad difusa y quistes en la mayoría de los niños.

La imagen ecográfica no permite diferenciar la ARPKD de la ADPKD, por lo que, será necesaria una historia familiar cuidadosa y un análisis de los progenitores⁴⁰. La presencia de quistes extrarrenales (hepáticos y pancreáticos) habla a favor de ADPKD, mientras que la fibrosis portal o signos de HTP, colangitis o disgenesia biliar lo hacen a favor de ARPKD.

- **Tratamiento**

Ningún tratamiento se ha demostrado capaz de prevenir o retrasar la progresión de la ADPKD.

Para el tratamiento de la hipertensión subyacente, que ocurre de manera precoz y está presente en 2/3 de estos pacientes, se recomienda el uso de IECAs y ARA II.

Se están probando terapias con resultados prometedores, como los antagonistas del receptor de la vasopresina o el incremento de la ingesta de líquidos para suprimir los niveles plasmáticos de vasopresina, aunque no existen, aún, resultados concluyentes.

Los pacientes con ADPKD y fallo renal son comúnmente tratados con diálisis o sometidos a trasplante renal con resultados equivalentes, o mejores, que con los pacientes no-ADPKD.

(Figura 1, Figura 2, Figura 3 y Figura 4).



Figura 1. Poliquistosis renal. RMN.

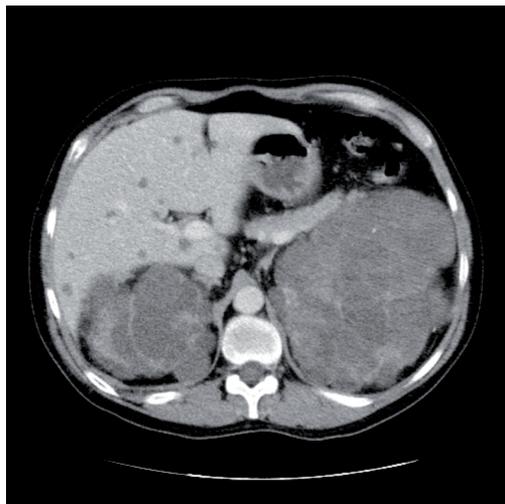


Figura 2. Poliquistosis hepatorenal. TC.

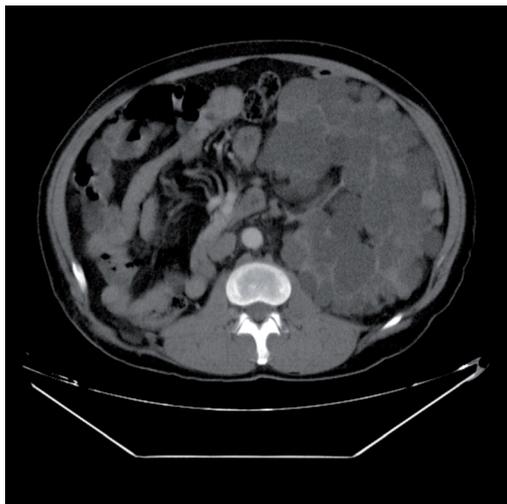


Figura 3. Poliquistosis renal izquierda. TC.

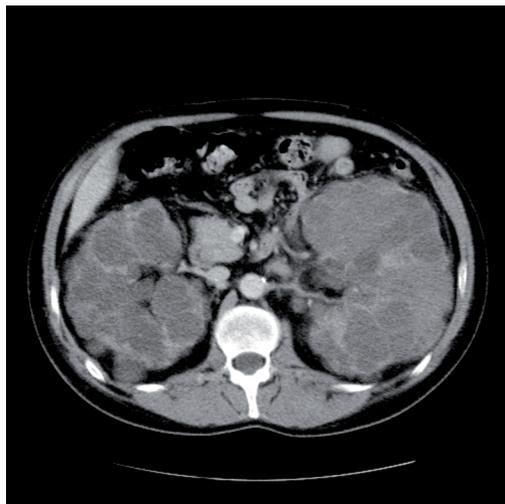


Figura 4. Poliquistosis renal bilateral. TC.

ENFERMEDAD POLIQUÍSTICA DEL HÍGADO (PCLD)

Durante mucho tiempo se consideró la PCLD una variante fenotípica de la ADPKD y, de hecho, todavía puede decirse que la PCLD comparte muchas características con la ADPKD. La histología de los quistes hepáticos es similar en los dos cuadros.

Parece que los quistes surgen desde los microhamartomas hepáticos (complejos de von Meyenburg) o desde glándulas peribiliares, similar a la patogénesis de los quistes hepáticos en la ADPKD. Los quistes hepáticos, debidos a la PCLD, no tienen comunicación con el árbol biliar. El parénquima hepático presenta una estructura normal y la fibrosis es rara⁴¹.

- **Genética de la PCLD**

La enfermedad poliquística hepática (PCLD) es una enfermedad independiente de las poliquistosis renales. El gen PCLD (PRKSCH) se descubrió en el año 2000 presente en el brazo corto del cromosoma 19, hecho que probaba que se trataba de patologías con genética dispar. En 2003, se descubre otro gen asociado a la PCLD, el SEC63, sugiriendo que es una enfermedad genéticamente heterogénea^{42,43}. Probablemente, existen más genes implicados todavía sin descubrir (**Tabla 1**).

- **Patología molecular**

La asociación de esta patología con quistes renales es menor que en las dos anteriores; seguramente, porque los genes causantes (PRKSCH y SEC63) no se han relacionado directamente con la patología ciliar. Los productos de ambos genes (hepatocistina y una proteína de membrana del retículo endoplásmico) tienen como función el procesamiento de ciertas glicoproteínas. Diremos, por tanto, que PCLD es una patología del procesamiento proteico.

- **Manifestaciones clínicas**

Comparado con la ADPKD, la PCLD es una enfermedad mucho más leve, sin afectación renal, en la que la función hepática se mantiene normal en la mayoría de los pacientes y, raramente, precisan tratamiento alguno⁴⁴.

Sin embargo, los síntomas abdominales y pulmonares, debidos al aumento de presión causado por los quistes de mayor tamaño, pueden ser muy incapacitantes para el paciente en los estadios finales de la enfermedad, y requerir procedimientos terapéuticos invasivos.

Los quistes pueden romperse y sangrar, o infectarse. Los primeros síntomas no suelen presentarse antes de los 40 años de edad, siendo típica la presión abdominal en hipocondrio derecho.

Al igual que en la ADPKD, los quistes de mayor tamaño se dan en las mujeres y existe un aumento de la incidencia de aneurismas intracraneales y valvulopatías, con unas frecuencias muy similares (aunque menores). Sin embargo, la afectación extrahepática más frecuente es la colelitiasis.

En estos pacientes, prácticamente, no existen síntomas renales ni hipertensión arterial si se comparan con los miembros de su familia⁴⁴.

- **Diagnóstico**

Al igual que en la ADPKD, se realiza por ecografía abdominal o TC, siendo, muchas veces, un hallazgo incidental. Los quistes raramente se presentan calcificados, a diferencia del quiste hidatídico por infección por equinococo⁴⁴.

- **Tratamiento**

En líneas generales, el abordaje conservador es suficiente, especialmente, para los quistes poco sintomáticos. Tratamientos más agresivos incluyen desde la punción del

quiste, combinada con escleroterapia con alcohol, hasta las resecciones hepáticas, aunque la indicación quirúrgica es poco frecuente⁴⁴.

(Figura 5, Figura 6 y Figura 7).

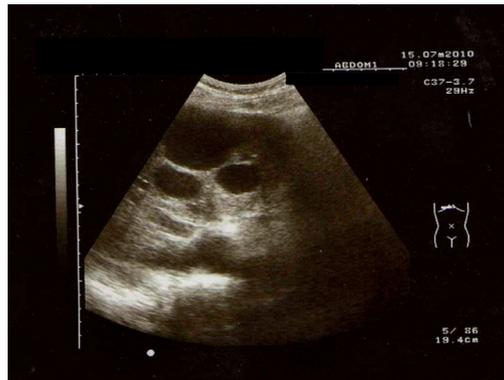


Figura 5. Quistes hepáticos. Ecografía.

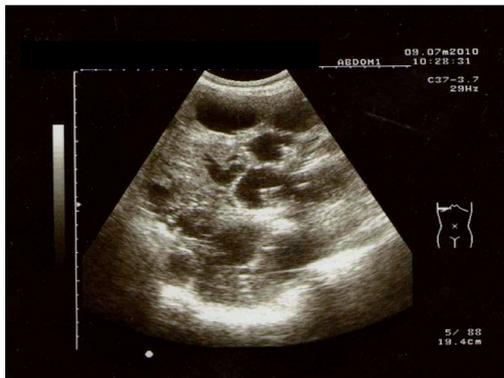


Figura 6. Hígado poliquístico. Lóbulo hepático derecho. Ecografía.

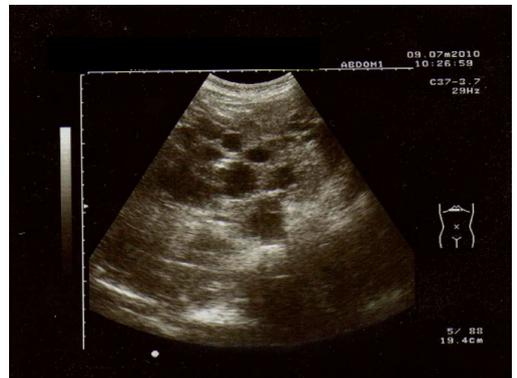


Figura 7. Hígado poliquístico. Lóbulo hepático izquierdo. Ecografía.

BIBLIOGRAFÍA

1. Bergmann C, Senderek J, Küpper F, Schneider F, Dornia C, Windelen E, et al. PKHD1 mutations in autosomal recessive polycystic kidney disease (ARPKD). *Hum. Mutat.* 2004; 23:453-63.
2. 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.
3. Bergmann C, Senderek J, Windelen E, Küpper F, Middeldorf I, Schneider F, et al. Clinical consequences of PKHD1 mutations in 164 patients with autosomal-recessive polycystic kidney disease (ARPKD). *Kidney Int.* 2005; 67:829-48
4. Ward CJ, Hogan MC, Rossetti S, Walker D, Sneddon T, Wang X, et al. The gene mutated in autosomal recessive polycystic kidney disease encodes a large, receptor-like protein. *Nat. Genet.* 2002; 30:259-69
5. Onuchic LF, Furu L, Nagasawa Y, Hou X, Eggermann T, et al. PKHD1, the polycystic kidney and hepatic disease 1 gene, encodes a novel large protein containing multiple immunoglobulin-like plexin-transcription-factor domains and parallel beta-helix 1 repeats. *Am. J. Hum. Genet.* 2002; 70:1305-17.
6. Menezes LF, Cai Y, Nagasawa Y, Silva AM, Watkins ML et al. Polyductin, the PKHD1 gene product, comprises isoforms expressed in plasma membrane, primary cilium, and cytoplasm. *Kidney Int.* 2004; 66:1345-55.
7. Zerres K, Rudnik-Schöneborn S, Steinkamm C, Becker J, Mücher G. Autosomal recessive polycystic kidney disease. *J. Mol. Med.* 1998; 76:303-9.
8. Barth RA, Guillot AP, Capeless EL, Clemmons JJ. Prenatal diagnosis of autosomal recessive polycystic kidney disease: variable outcome within one family. *Am J Obstet Gynecol* 1992; 166:560-1.
9. Deget F, Rudnik-Schöneborn S, Zerres K. Course of autosomal recessive polycystic kidney disease (ARPKD) in siblings: a clinical comparison of 20 sibships. *Clin. Genet.* 1995; 47:248-53.
10. Kaplan BS, Kaplan P, de Chadarevian JP, Jequier S, O'Regan S, Russo P. Variable expression of autosomal recessive polycystic kidney disease and congenital hepatic fibrosis within a family. *Am J Med Genet* 1988; 29:639-47.

11. Holthöfer H, Kumpulainen T, Rapola J. Polycystic disease of the kidney. Evaluation and classification based on nephron segment and cell-type specific markers. *Lab. Invest.* 1990; 62:363-9.
12. Kissane JM. Renal cysts in pediatric patients. A classification and overview. *Pediatr Nephrol* 1990; 4:69-77.
13. Lieberman E, Salinas-Madrigal L, Gwinn JL, Brennan LP, Fine RN, Landing BH. Infantile polycystic disease of the kidneys and liver: clinical, pathological and radiological correlations and comparison with congenital hepatic fibrosis. *Medicine (Baltimore)* 1971; 50:277-318.
14. Kamath BM, Piccoli DA. Heritable disorders of the bile ducts. *Gastroenterol Clin North Am* 2003; 32:857-75.
15. Boal DK, Teele RL. Sonography of infantile polycystic kidney disease. *AJR Am. J. Roentgenol.* 1980; 135:575-80.
16. Turkbey B, Ocak I, Daryanani K, Font-Montgomery E, Lukose L et al. Autosomal recessive polycystic kidney disease and congenital hepatic fibrosis (ARPKD/CHF). *Pediatr. Radiol.* 2009; 39:100-11.
17. Sairanen H, Jalando H, Hockerstedt K, Salmela K, Holmberg C, Leijala M. Organ transplantation in children. *Ann Chir. Gynaecol.* 1997; 86:141-8
18. Jafar TH, Stara PC, Schmid CH, Strandgaard S, Kamper AL, Maschio G et al. ACE Inhibition in Progressive Renal Disease (AIPRD) Study Group. The effect of angiotensin-converting-enzyme inhibitors on progresion of advance polycystic kidney disease. *Kidney Int.* 2005; 67:265-71
19. Torres VE, Harris PC. Autosomal dominant polycystic kidney disease: the last 3 years. *Kidney Int.* 2009; 76:149-68.
20. Torres, VE, Harris, PC, Pirson, Y. Autosomal dominant polycystic kidney disease. *Lancet.* 2007; 369:1287-301.
21. Harris PC, Torres VE. Polycystic kidney disease. *Ann. Rev. Med.* 2009; 60:321-37.
22. Reeders ST, Breuning MH, Davies KE, Nicholls RD, Jarman AP, Higgs DR, et al. A highly polymorphic DNA marker linked to adult polycystic kidney disease on chromosome 16. *Nature.* 1985; 317:542-4.

23. *Deltas CC. Mutations of the human polycystic kidney disease 2 (PKD2) gene. Hum. Mutat. 2001; 18:13-24.*
24. *Bisceglia M, Galliani CA, Senger C, Srallone C, Sessa A. Renal cystic diseases: A review. Adv Anat Pathol. 2006; 13: 26-56*
25. *Milutinovic J, Schabel SI, Ainsworth SK. Autosomal dominant polycystic kidney disease with liver and pancreatic involment in early childhood. Am. J. Kidney Dis. 1989; 13:340-4.*
26. *Parfrey PS, Bear JC, Morgan J, Cramer BC, McManamon PJ, Gault MH, et al. The diagnosis and prognosis of autosomal dominant polycystic kidney disease. N. Engl. J. Med. 1990; 323:1085-90.*
27. *Gabow PA. Autosomal dominant polycystic kidney disease. N. Engl. J. Med. 1993; 329:332-47.*
28. *Gabow PA, Duley I, Johnson AM. Clinical profiles of gross hematuria in autosomal dominant polycystic kidney disease. Am J Kidney Dis 1992; 20:140-3.*
29. *Keith DS, Torres VE, King BF, Zincki H, Farrow GM. Renal cell carcinoma in autosomal dominant polycystic kidney disease. J. Am. Soc. Nephrol. 1994; 4:1661-9.*
30. *Torres VE, Wilson DM, Hattery RR, Segura JW. Renal stone disease in autosomal dominant polycystic kidney disease. Am. J. Kidney Dis. 1993; 22:513-9.*
31. *Grampsas SA, Chandhoke PS, Fan J. Anatomic and metabolic risk factors for nephrolithiasis in patients with autosomal dominant polycystic kidney disease. Am. J. Kidney Dis. 2000; 36:53-7.*
32. *Kumar S, Cederbaum AI, Pletka PG. Renal cell carcinoma in polycystic kidneys: case report and review of literature. J. Urol. 1980; 124:708-9.*
33. *Chapman, AB, Rubinstein, D, Hughes, R, Stears JC, Earnest MP, et al. Intracranial aneurysms in autosomal dominant polycystic kidney disease. N. Engl. J. Med. 1992; 327:916-20.*
34. *Chauveau D, Fakhouri F, Grünfeld JP. Liver involvement in autosomal-dominant polycystic kidney disease: therapeutic dilemma. J. Am. Soc. Nephrol. 2000; 11:1767-75.*
35. *Sherstha R, McKinley C, Russ P, Scherzinger A, et al. Postmenopausal estrogen therapy selectively stimulates hepatic enlargement in women with autosomal dominant polycystic kidney disease. Hepatology 1997; 26:1282-6.*

36. Takei R, Ubara Y, Hoshino J Higa Y, Suwabe T, Sogawa Y. Percutaneous transcatheter hepatic artery embolization for liver cysts in autosomal dominant polycystic kidney disease. *Am. J. Kidney Dis.* 2007; 49:744-52.
37. Caroli A, Antiga L, Cafaro M, et al. Reducing polycystic liver volume in ADPKD: effects of somatostatin analogue octreotide. *Clin. J. Am. Soc. Nephrol.* 2010; 5:783-9.
38. Qian Q, Du H, King BF, et al. Sirolimus reduces polycystic liver volume in ADPKD patients. *J Am Soc Nephrol* 2008; 19:631-8.
39. Timio M, Monarca C, Pede S, et al. The spectrum of cardiovascular abnormalities in autosomal dominant polycystic kidney disease: a 10-year follow-up in a five-generation kindred. *Clin. Nephrol.* 1992; 37:245-51.
40. Gabow PA, Kimberling WJ, Strain JD, et al. Utility of ultrasonographic prenatal diagnosis of autosomal dominant polycystic kidney disease in children. *J Am Soc Nephrol* 1997;8:105-10
41. Kida T, Nakanuma Y, Tereda T. Cystic dilation of peribiliary glands in livers with adult polycystic disease and livers with solitary nonparasitic cysts: an autopsy study. *Hepatology.* 1992; 16:334-40.
42. Tahvanainen P, Tahvanainen E, Reijonen H, Halme L, Kääriäinen H, Höckerstedt K. Polycystic liver disease is genetically heterogenous: clinical and linkage studies en eight Finnish families. *J Hepatol.* 2003; 38:39-43.
43. Davila S, Furu L, Gharavi AG, Tian X, Onoe T, Qian Q, et al. Mutations in SEC63 cause autosomal dominant polycystic liver disease. *Nat. Genet.* 2004; 36:575-7.
44. Tahvanainen E, Tahvanainen P, Kääriäinen H, Höckerstedt K. Polycystic liver and kidney diseases. *Annals of Medicine.* 2005; 37:546-555.

Patrocinado por:



Soluciones pensando en ti