

AVANCES EN EL MANEJO DE LA POLIQUISTOSIS HEPÁTICA. PROGRESS IN MANAGEMENT OF POLICYSTIC LIVER DISEASE.

Duarte-Chang, Calixto*

*Médico Residente de tercer año del servicio de Aparato Digestivo.
Hospital Universitario Virgen Macarena. Sevilla, España.

Recibido: 16 de marzo de 2013.

Aceptado: 25 de junio de 2013.

Duarte-Chang C. Avances en el manejo de la Poliquistosis Hepática. Rev méd cient. 2012; 25(2): 26-31.

RESUMEN

La Poliquistosis Hepática se define como la presencia de más de 20 quistes en el parénquima hepático. Es una enfermedad congénita autosómica dominante que se manifiesta de forma aislada o, en casi un 80% de los casos, como una manifestación extrarrenal en la enfermedad poliquística renal autosómica dominante. Clínicamente, los pacientes suelen cursar asintomáticos y el diagnóstico se realiza incidentalmente, ya sea con la ecografía abdominal o la tomografía abdominal, la cual representa el “estándar de oro” para el diagnóstico.

En la actualidad, el tratamiento va dirigido generalmente a aquellos pacientes que presentan sintomatología incapacitante. Abarca desde un manejo farmacológico, que consiste en análogos de la somatostatina; hasta un manejo invasivo, como los procedimientos radiológicos, quirúrgicos, incluyendo al trasplante hepático.

Con esta revisión, planteamos una visión resumida de las opciones con que contamos en la actualidad para el manejo de esta patología relativamente frecuente.

PALABRAS CLAVES: quiste, octreotide, lanreotide, enfermedad poliquística renal.

ABSTRACT

Polycystic liver disease is defined by the presence of more than 20 cysts in the hepatic parenchyma. It is an autosomal dominant congenital disorder, which is presented either isolated or as an extrarenal manifestation of autosomal dominant polycystic kidney disease, as it is in nearly 80% of the cases. Clinically, patients have an asymptomatic course and it is diagnosed incidentally, either by abdominal ultrasound or abdominal computerized tomography, which represents the gold standard for diagnosis.

The management of this condition has varied over the years. Generally, it is intended for patients who develop self-limited symptoms. Treatment varies from conservative management, consisting of somatostatin analogues; to invasive management, such as radiological procedures, including surgery and liver transplantation.

In this review, we propose a summary of the options that we have today in the management of this relatively common condition.

KEYWORDS: cyst, octreotide, lanreotide, polycystic kidney diseases.

GENERALIDADES

Los quistes hepáticos son cavidades llenas de líquido situadas dentro del parénquima hepático, que pueden ser de origen congénito o adquirido. Dentro de los quistes congénitos se encuentran los quistes simples, múltiples y la Poliquistosis Hepática Hereditaria (PHH), que puede ser debida a dos alteraciones hereditarias distintas. Una de ellas se caracteriza por presentar mutaciones en los genes PKD1 y PKD2 en asociación a múltiples quistes hepáticos y renales, por lo que recibe el nombre de poliquistosis renal autosómica dominante. De hecho, se ha observado una incidencia de PHH en casi un 80% en pacientes diagnosticados de Enfermedad Poliquística Renal Autosómica Dominante.¹

La otra alteración, se caracteriza por la mutación en los genes PRKCSH o SEC63, junto con la presencia de múltiples quistes hepáticos de forma aislada, es decir sin afectación renal.²

Usualmente no requieren tratamiento; sin embargo, en algunos pacientes pueden producir síntomas derivados de distensión hepática. Generalmente, los síntomas se ven exacerbados cuando existe compresión de la vena porta, de la cava inferior o de la vía biliar extra hepática. En el caso de la PHH, la sintomatología suele comenzar en la tercera o cuarta década de la vida y es debida al crecimiento de los quistes, lo cual puede resultar significativamente limitante, ya que suelen presentar distensión y dolor abdominal, dispepsia, saciedad precoz, dolor lumbar y disnea. Inclusive se ha descrito una alta incidencia de complicaciones vasculares, tales como el prolapso de la válvula mitral y aneurismas intracraneales.³⁻⁴

Existe un crecimiento continuo en el número y tamaño de los quistes hepáticos, de hecho se ha estimado un crecimiento de 0.9 – 1.9% en 6-12 meses.⁵⁻⁶ La función hepática se mantiene estable, sin embargo, puede ocurrir una mínima elevación de las enzimas de colestasis (fosfatasa alcalina y gama glutamil transpeptidasa).⁷ No obstante, sólo una minoría de pacientes conlleva un pronóstico desfavorable, el cual está condicionado por la progresión a una enfermedad hepática avanzada con hipertensión portal, pudiendo desencadenar eventos hemorrágicos y/o ruptura e infección de los quistes.⁸

El diagnóstico se realiza mediante estudios de imágenes, siendo el estándar de oro la ecografía abdominal o la tomografía abdominal con una sensibilidad mayor del 90%.⁹

Tabla 1. Clasificación de las Poliquistosis Hepática según Gigot (TC).

Tipo I	Menos de 10 quistes de gran tamaño (más de 10cm).
Tipo II	Quistes de mediano tamaño distribuidos de forma difusa, con parénquima hepático reconocible entre ellos.
Tipo III	Quistes de pequeño y mediano tamaño distribuidos de forma difusa y masiva en el parénquima hepático, con mínimo parénquima reconocible entre ellos.

Fuente: Gigot JF, Jadoul P, Que F, Van Beers BE, Etienne J, Horsmans Y, Collard A, Geubel A, Pringot J, Kestens PJ. Adult polycystic liver disease: is fenestration the most adequate operation for long-term management? Ann Surg. 1997.

TRATAMIENTO

El mismo va dirigido a pacientes con manifestaciones clínicas y tiene como objetivo reducir el volumen hepático.



Figura 1 y 2. Imagen ecográfica (izquierda) y de tomografía abdominal (derecha) de una mujer de 31 años con poliquistosis hepática. Se observan los numerosos quistes de mediano situados de forma difusa, con parénquima hepático reconocible entre ellos (Gigot tipo II).

Fuente: Cortesía de Servicio de Aparato Digestivo. Hospital Virgen Macarena. Sevilla, España.

En la actualidad, el manejo incluye procedimientos radiológicos, intervenciones quirúrgicas, y el tratamiento a base de análogos de somatostatina.

Manejo quirúrgico:

Fenestración. Consiste en un abordaje quirúrgico cuyo objetivo es la intervención sobre capas superficiales de los quistes para lograr una reducción del tamaño hepático.¹⁰⁻¹¹ La ventaja de esta técnica es que múltiples quistes se tratan en un solo procedimiento.¹²

La fenestración por vía laparoscópica tiene sus ventajas sobre la cirugía abierta. Presenta menor tasa de complicaciones (29% vs 40%), logrando un reducción de los síntomas en 92% de los pacientes con una recurrencia de 24%. Sin embargo, la tasa de recidiva de los quistes es similar en ambas técnicas quirúrgicas (11% vs 13%).¹³

Por tal motivo, la fenestración en la PHH, estaría indicada en pacientes con menos de 10 quistes hepáticos (Gigot Tipo I) y quistes múltiples de mediano tamaño con distribución difusa (Gigot Tipo II) tras los intentos repetidos de no respuesta con la técnica de aspiración y esclerosis.¹²⁻¹⁴ (Ver Tabla 1).

Hepatectomía. La resección hepática segmentaria está indicada en pacientes con quistes hepáticos múltiples distribuidos de forma difusa (Gigot II), con al menos un segmento hepático de parénquima sano. A pesar de una eficacia en el 86% de los pacientes, éste se asocia a una morbilidad del 51% con una mortalidad del 3%.⁶ La afectación que se produce en la arquitectura hepática de tipo vascular y biliar es una fuente potencial para posibles complicaciones en el trasplante futuro.¹⁵ Por tal motivo, se desestima esta opción en la mayoría de los casos.

Trasplante hepático. Opción curativa indicada en pacientes con síntomas extremadamente limitantes, con manejo refractario de complicaciones, como las secundarias a hipertensión portal junto con un deterioro nutricional significativo.¹⁶ Evidentemente, se incluye una puntuación de MELD (Model for End-stage Liver Disease) distinta, ya que estos pacientes suelen tener una función hepática conservada. La supervivencia a los 5 años es del 92% tras el trasplante en estos pacientes; sin embargo, hay que tomar en consideración que la PHH no está asociada a una mortalidad alta cuando se deja sin tratar,¹⁷ muy distinto a pacientes que se trasplantan por otras indicaciones. De hecho, un estudio reciente que incluyó un total de 188 pacientes con diagnóstico de poliquistosis hepática, con una media de seguimiento de 8 años, observó una tasa de mortalidad del 2% en los casos no tratados.¹⁸

Manejo radiológico:

Aspiración percutánea. Produce un alivio temporal de los síntomas por el “efecto masa”, sin embargo, los pacientes suelen recaer por relleno posterior de los quistes. Por tal motivo, la esclerosis con instilación de etanol, tras la aspiración, produce una destrucción de la pared quística y previene la recurrencia. Estaría indicada en pacientes con un “quiste dominante”, usualmente mayor de 5 cm y con alto riesgo quirúrgico. En una revisión sistemática que incluyó un total de 292 pacientes, se observó que la técnica de aspiración y esclerosis, guiada por ultrasonido, resultó en una regresión total de los quistes en un 22% y de forma parcial en un 19% de los pacientes, con una recurrencia de 21%.¹⁶ Por tal motivo, múltiples sesiones podrían ser necesarias.

Embolización arterial. Técnica que consiste en embolizar la rama de la arteria hepática que suple la

mayoría de los quistes hepáticos. Existe una publicación de una serie de 30 casos donde se observa una reducción del volumen hepático en un 25% sin embargo, se requieren ensayos clínicos controlados con alto número de pacientes, que corroboren los resultados anteriores para que esta técnica pueda ser recomendada en un futuro.¹⁹

Manejo médico:

Análogos de somatostatina. El lanreotide y el octreotide se unen a los receptores de somatostatina 2, 3 y 5 que están presentes en diversos tejidos, entre ellos, el epitelio que rodea los quistes. Producen una reducción intracelular de AMP cíclico que conlleva finalmente una disminución del líquido intraquístico. Diversas publicaciones en los últimos 3 años han mostrado que estos dos agentes disminuyen el volumen hepático en pacientes con PHH. Una de éstas corresponde a un estudio prospectivo, aleatorizado, doble ciego, controlado con placebo observó que el tratamiento con octreotide 40mg cada 28 días resultaba en una disminución del volumen hepático de 1595 +/- 478 ml a 1524 +/- 453 ml mientras que en el brazo con placebo no hubo diferencia en la reducción del tamaño hepático.²⁰

En otro estudio, se observó una disminución de hasta 5% del volumen hepático con el uso de octreotide en comparación con un aumento de 1.2% en el grupo placebo.²¹ Con respecto al lanreotide, en un estudio publicado en el 2009, aleatorizado, se ha visto que la administración de lanreotide 120mg cada 28 días durante 24 semanas produjo una reducción de casi 3% del volumen hepático promedio, mientras que en el grupo placebo aumentó casi un 2%.²² Se ha visto que la reducción del volumen hepático con el uso

del lanreotide es dosis dependiente ya que en otro estudio que comparaba la dosis de lanreotide administrada durante 6 meses, observó una reducción del volumen hepático mayor en el grupo que recibió 120mg de lanreotide vs el grupo que recibió 90mg.²³ Sin embargo, la discontinuación del tratamiento produce una recurrencia casi inmediata del volumen hepático basal.²⁴

En cuanto a los efectos secundarios, del uso de análogos de somatostatina, específicamente el lanreotide, los más comunes fueron: dolor abdominal y diarrea, que mejoraron tras dosis repetidas, tras la administración de enzimas pancreáticas y en algunos casos con la reducción de dosis.²²

Otro análogo de somatostatina es el pasireotide, un fármaco aún en fase I de ensayos clínicos, realizado en animales, que a diferencia de lanreotide y octreotide se une con todos los receptores de somatostatina, salvo el receptor 4. Esto lo convierte en una alternativa prometedora en pacientes con PHH que no responden al octreotide y lanreotide.²⁵

CONCLUSIÓN

En resumen, el manejo de la PHH va a depender de las características del paciente, del tamaño, localización, número de quistes y, evidentemente, de la disponibilidad de recursos. La técnica menos invasiva es la aspiración guiada por ultrasonido o tomografía abdominal, del contenido de los quistes y la posterior instilación de agentes esclerosantes para evitar su recidiva, sin embargo la desventaja es que ésta suele recurrir hasta en un 20% de los casos. Las fenestraciones quísticas laparoscópicas tienen asociadas un mayor riesgo de complicaciones

y, como hemos descrito anteriormente, una tasa de recurrencia mayor del 20%.

La hepatectomía parcial, presenta altas tasas de morbilidad y crean adherencias que dificultarían un posible trasplante hepático posterior, por lo que esta cirugía se debería limitar a los pacientes en los que la fenestración no es posible o que no sean candidatos a trasplante.

Por último, el tratamiento médico consiste en la administración de los análogos de somatostatina, que han mostrado ser eficaces y bien tolerados. Sin embargo, hay que tomar en consideración que a pesar de que el beneficio sea evidente en el manejo no invasivo de los pacientes con poliquistosis hepática, son medicamentos, que tal y como lo muestran los ensayos clínicos, requieren un mantenimiento de por vida y aún no existe evidencia en cuanto a su eficacia y perfil de seguridad a largo plazo.

En cualquiera de estos casos se trata de soluciones paliativas, no curativas. Sin embargo, en los últimos años, el trasplante hepático se ha convertido en el tratamiento de elección de la enfermedad hepática terminal por PHH, siendo la única opción curativa.

REFERENCIAS

1. Torres VE, Harris PC. Autosomal dominant polycystic kidney disease: the last 3 years. *Kidney Int.* 2009; 76: 149–68.
2. Hoevenaren IA, Wester R, Schrier RW, MacFann K, Doctor RB, Drenth JP, et al. Polycystic liver: clinical characteristics of patients with isolated polycystic liver disease compared with polycystic liver and autosomal dominant polycystic kidney disease. *Liver Int.* 2007; 28: 264.
3. Ecker T, Schrier RW. Cardiovascular abnormalities in autosomal-dominant polycystic kidney disease. *Nat Rev Nephrol* 2009; 5(4): 221-8.

4. Xu, HW, Yu SQ, Mei CL, Li MH. Screening for intracranial aneurysm in 355 patients with autosomal-dominant polycystic kidney disease. *Stroke* 2011; 42: 204-6.
5. van Keimpema L, Nevens F, Vanslebrouck R, van Oijen MG, Hoffmann AL, Dekker HM, de Man RA, Drenth JP. Lanreotide reduces the volume of polycystic liver: a randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Gastroenterology* 2009; 137(5): 1661-8.
6. Bistriz L, Tamboli C, Bigam D, Bain VG. Polycystic liver disease: experience at a teaching hospital. *Am J Gastroenterol*. 2005 Oct; 100(10): 2212-7.
7. Qian Q, Li A, King BF, Kamath PS, Lager DJ, Huston J 3rd, Shub C, Davila S, Somlo S, Torres VE. Clinical profile of autosomal dominant polycystic liver disease. *Hepatology* 2003 Jan; 37(1): 164-71.
8. Torres VE, Harris PC, Pirson Y. Autosomal dominant polycystic kidney disease. *Lancet*. 2007;369:1287-1301.
9. Hwang SH, Yu JS, Chung JJ, Kim JH, Kim KW. Diagnosing small hepatic cysts on multidetector CT: an additional merit of thinner coronal reformations. *Korean J Radiol*. 2011;12:341-350.
10. Drenth, J. P., Chrispijn, M., Nagorney, D. M., Kamath, P. S. & Torres, V. E. Medical and surgical treatment options for polycystic liver disease. *Hepatology* 2010; 52(6): 2223-30.
11. Russell RT, Pinson CW. Surgical management of polycystic liver disease. *World J Gastroenterol*. 2007; 13: 5052-9.
12. van Keimpema L, Ruurda JP, Ernst MF, van Geffen HJ, Drenth JP. Laparoscopic fenestration of liver cysts in polycystic liver disease results in a median volume reduction of 12.5%. *J Gastrointest. Surg*. 2008; 12(3): 477-82.
13. Koperna T, Vogl S, Satzinger U, Schulz F. Nonparasitic Cysts of the Liver: Results and Options of Surgical Treatment. *World J Surg*. 1997; 21: 850-54.
14. Martin IJ, McKinley, AJ, Currie EJ, Holmes P, Garden OJ. Tailoring the management of nonparasitic liver cysts. *Ann Surg*. 1998; 228: 167-72.
15. Coelho-Prabhu N, Nagorney DM, Baron TH. ERCP for the treatment of bile leak after partial hepatectomy and fenestration for symptomatic polycystic liver disease. *World J Gastroenterol*. 2012; 18(28): 3705-9.
16. Temmerman F, Missiaen L, Bammens B, Laleman W, Cassiman D, Verslype C, van Pelt J, Nevens F. Systematic review: the pathophysiology and management of polycystic liver disease. *Aliment Pharmacol Ther*. 2011; 34: 702-13.
17. van Keimpema L, Nevens F, Adam R, Porte RJ, Fikatas P, Becker T, Kirkegaard P, Metselaar HJ, Drenth JP. Excellent survival after liver transplantation for isolated polycystic liver disease: an European Liver Transplant Registry study. *Transpl Int*. 2011; 24(12): 1239-45.
18. van Keimpema L, De Koning DB, Van Hoek B, Van Den Berg AP, Van Oijen MG, De Man RA, Nevens F, Drenth JP. Patients with isolated polycystic liver disease referred to liver centres: clinical characterization of 137 cases. *Liver Int*. 2011; 31(1): 92-8.
19. Takei R, Ubara Y, Hoshino J, Higa Y, Suwabe T, Sogawa Y, Nomura K, Nakanish S, Sawa N, Katori H, et al. Percutaneous transcatheter hepatic artery embolization for liver cysts in autosomal dominant polycystic kidney disease. *Am. J. Kidney Dis*. 2007; 49(6): 744-52.
20. Caroli A, Antiga L, Cafaro M, Fasolini G, Remuzzi A, Remuzzi G, Ruggenti P. Reducing polycystic liver volume in ADPKD: effects of somatostatin analogue octreotide. *Clin J Am Soc Nephrol*. 2010; 5(5): 783-9.
21. Hogan MC, Masyuk TV, Page LJ, Kubly VJ, Bergstralh EJ, Li X, Kim B, King BF, Glockner J, Holmes DR 3rd, et al. Randomized clinical trial of long-acting somatostatin for autosomal dominant polycystic kidney and liver disease. *J Am Soc Nephrol*. 2010; 21(6): 1052-61.
22. Van Keimpema L, Nevens F, Vanslebrouck R, van Oijen MG, Hoffmann AL, Dekker HM, de Man RA, Drenth JP. Lanreotide reduces the volume of polycystic liver: a randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Gastroenterology*. 2009; 137(5): 1661-8.
23. Temmerman F, Vanslebrouck R, Coudyzer W, Bammens B, Laleman W, Cassiman D, van Der Merwe S, Verslype C, van Steenberghe W, van Pelt J, Pirson Y, et al. The reduction in liver volume in polycystic liver disease with lanreotide is dose dependent and is most pronounced in patients with the highest liver volume. *J Hepatol*. 2012; 56: suppl 2: S547.
24. Chrispijn M, Nevens F, Gevers TJG, et al. The long-term outcome of patient with polycystic liver disease treated with lanreotide. *Aliment Pharmacol Ther* 2012;35:266-274.
25. Weckbecker G, Briner U, Lewis I, Bruns C. SOM230: A New Somatostatin Peptidomimetic with Potent Inhibitory Effects on the Growth Hormone/Insulin-Like Growth Factor-I Axis in Rats, Primates, and Dogs. *Endocrinology*. 2002; 143(10): 4123-30.