

## ENFERMEDAD RENAL POLIQUISTICA AUTOSOMICA RECESIVA FORMA DE PRESENTACION Y CURSO CLINICO

Dres: J. Ibáñez, S. Balbarrey, N. Delgado y A. Turconi

### RESUMEN

La enfermedad renal poliquística autosómica recesiva es en pediatría la forma más frecuente de enfermedad renal poliquística. Compromete riñón e hígado en la infancia. Utilizando un diseño de estudio retrospectivo y observacional, evaluamos curso clínico y pronóstico de esta patología en 36 pacientes ingresados al Hospital Garrahan entre los años 1988 y 2004. La sobrevida actuarial de pacientes fue de 94% (5 a), 90% (10 y 15 a) y la de función renal de 84% (5 a), 80% (10 a) y 70% (15 a). Esta revisión muestra un relativo buen pronóstico para los pacientes que sobreviven al período neonatal y sugiere la necesidad de un cuidadoso control de la hipertensión arterial, enfermedad renal progresiva e hipertensión portal.

**Palabras claves:** poliquistosis renal autosómica recesiva, quistes renales, fibrosis hepática congénita.

Medicina Infantil 2005; XII: 7 - 11.

### ABSTRACT

*Autosomal recessive polycystic renal disease is the most common renal polycystic disease in children. It usually involves both liver and kidney. This retrospective observational study aimed to evaluate the clinical course and prognosis of this disease in 36 patients treated at the Hospital Garrahan from 1988 to 2004. Five-year patients' actuarial survival probability was 94% and 90% at 10 and 15 years respectively. The probability of preservation of renal functionality was 84%, 80% and 70% at 5, 10 and 15 years respectively. This retrospective study shows a good prognosis for those who survive the neonatal period and suggests that a careful follow-up considering arterial hypertension, progressive renal disease and portal hypertension is recommended.*

**Key words:** Autosomal recessive polycystic disease, renal cysts, congenital liver fibrosis.

Medicina Infantil 2005; XII: 7 - 11.

### INTRODUCCION

Las enfermedades quísticas renales comprenden un grupo heterogéneo de entidades dentro de las cuales se incluyen la enfermedad poliquística genética (autosómica recesiva, autosómica dominante y enfermedad renal glomeruloquística); la enfermedad quística obstructiva (displasia multiquística); la enfermedad quística adquirida (quistes simples o quistes adquiridos en uremia) y los quistes asociados a enfermedades sistémicas (esclerosis tuberosa y enfermedad de von Hippel-Lindau)<sup>1-2</sup>.

En pediatría, la enfermedad renal poliquística autosómica recesiva [ERPAR] es el desorden más común dentro de la enfermedad poliquística genética. La incidencia estimada es de 1 en 20.000 nacidos vivos. Las manifestaciones clínicas son variadas y dependen de la edad al momento del diagnóstico<sup>3-4</sup>. La lesión histológica renal típica es la dilatación de los conductos colectores, inicialmente de los colectores medulares y luego de los corticales. Estos forman microquistes de 1 a 2 mm de diámetro, revestidos de un epitelio cúbico, dispuestos en forma radial. Los glomérulos y el resto de las estructuras tubulares tienen una apariencia normal. Se acompaña de grado variable de lesión hepática, caracterizada por dilatación y tortuosidad de los conductos biliares interlobulares, fibrosis

Servicio de Nefrología y Anatomía Patológica.  
Hospital de Pediatría Juan P. Garrahan.  
Recibido: 02-02-05 — Aceptado: 07-03-05  
Correspondencia a: Dr. Juan Ibáñez  
Combate de los Pozos 1881 (1245) Buenos Aires

portal y preservación de la arquitectura lobular: fibrosis hepática congénita (FHC)<sup>5</sup>. Estudios genéticos han confirmado que la ERPAR involucra a un único gen (*PKDH1*- polycystic kidney and hepatic disease 1) ubicado en el brazo corto del cromosoma 6 (6p21-p12)<sup>6</sup> recientemente clonado por dos grupos independientes de trabajo<sup>1</sup>.

A pesar de estos avances moleculares, el curso clínico que presentan los pacientes con ERPAR es un tema de debate continuo. Los reportes iniciales mostraron que muchos niños con esta enfermedad fallecen en la infancia<sup>7</sup>. Sin embargo, publicaciones recientes indican un mejor pronóstico a largo plazo<sup>3-4-8-9</sup>. El propósito de este trabajo es analizar la presentación clínica y la evolución que tuvieron los pacientes con diagnóstico de ERPAR, con o sin compromiso hepático, asistidos en el Hospital Garrahan.

## MATERIAL Y METODO

Estudio de cohorte retrospectivo, observacional, realizado en un único centro de atención pediátrica.

Se revisaron las historias clínicas de los pacientes con diagnóstico de ERPAR internados en el Hospital Garrahan desde el año 1988 hasta el año 2004.

Se incluyeron:

- 1) Pacientes con biopsia renal que confirma el diagnóstico de ERPAR;
- 2) Pacientes con biopsia hepática que confirma el diagnóstico de FHC, con ecografía renal patológica (riñones de tamaño normal o aumentado para la edad, hiperecogénicos y sin diferenciación córtico medular) al tiempo del diagnóstico de FHC o aquellos en los que aparecieron anomalías ecográficas en su seguimiento.

Se excluyeron los pacientes con diagnóstico histopatológico de FHC y ecografía renal normal a la fecha de realización de esta revisión.

Las variables analizadas fueron sexo, edad al diagnóstico, antecedentes familiares, forma de presentación, hallazgos clínicos, datos de laboratorio, imágenes y evolución. La filtración glomerular se determinó por la fórmula de Schwartz [talla (cm) x 0.55 / creatinemia (mg/dl)], considerando filtrado glomerular (FG) normal: > 80 ml/min/1.73, insuficiencia renal (IR) leve: entre 80 y 50 ml/min/1.73, IR moderada: entre 50 y 15 ml/min/1.73 e IR severa: < 15 ml/min/1.73. Microhematuria: entre 5 y 40 hematíes por campo; macrohematuria: > 40 hematíes por campo; proteinuria significativa: entre 5 y 50 mg/kg/día; proteinuria masiva: > 50 mg/kg/día; hipertensión arterial (HTA): dos registros > percentilo 95 para edad, sexo y talla; infección urinaria (IU): cultivo de orina positivo con más de 10<sup>5</sup> UFC.

## Análisis estadístico

Los datos fueron analizados en el programa

Statistix 7.0. Las variables discontinuas se expresaron como porcentaje de presentación; las variables continuas cuantitativas con distribución normal como media + desvío estándar (SD) y con distribución no normal como mediana y rangos (r). Test no paramétrico (Kruskal-Wallis) se utilizó para comparar variables cuantitativas con distribución no normal de datos, considerando como valor significativo una  $P < 0.05$ . La curva de Kaplan-Meier fue empleada para estimar la probabilidad de supervivencia de los pacientes y la probabilidad de función del órgano. Se consideró pérdida del órgano el ingreso a terapia de reemplazo de la función renal o muerte del paciente.

## RESULTADOS

Treinta y seis pacientes fueron incluidos en el análisis. La distribución por sexo fue: masculino  $n = 22$  (61%) y femenino  $n = 14$  (39%) no habiendo diferencia significativa entre ambos ( $P = 0.20$ ). La mediana de edad al diagnóstico fue de 26.43 meses (r: 0.67 – 151.87). (Figura 1).

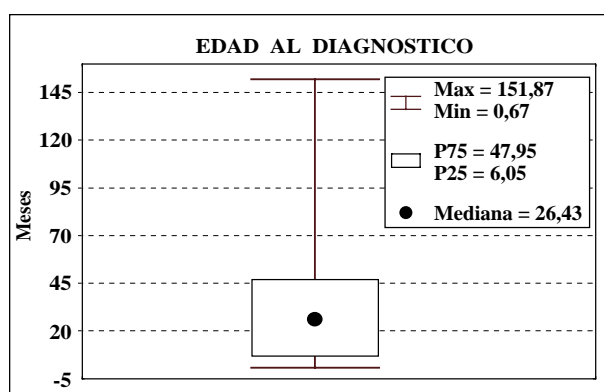


Figura 1: Mediana, percentilos 25 - 75 y rangos de edad al diagnóstico.

En el 75% de los pacientes el diagnóstico se realizó antes de los 48 meses de edad, pero fue bajo el porcentaje en los menores de 1 mes. En la Tabla 1 se observa el porcentaje de distribución de los mismos según la edad al diagnóstico.

TABLA 1: PORCENTAJE DE DISTRIBUCION SEGUN LA EDAD AL DIAGNOSTICO.

Edad	n	%	% acumulado
< 1 mes	1	2.8	2.8
< 12 meses	10	27.8	30.6
> 12 < 48 meses	16	44.4	75.0
> 48 meses	9	25.0	100
<b>TOTAL</b>	<b>36</b>	<b>100%</b>	

En 6 pacientes (16.7%) se encontraron antecedentes familiares; 4 de ellos tuvieron un hermano con esta patología comprobada y 2 eran primos hermanos entre sí.

El 64% de los pacientes evidenció compromiso renal y hepático en el momento del diagnóstico, un 22.2% sólo compromiso renal y el 13.8% presentó sólo compromiso hepático inicial, demostrándose luego alteraciones ecográficas renales durante su seguimiento (Tabla 2). Entre los diferentes grupos no hubo diferencia significativa en la edad al momento del diagnóstico ( $P = 0.44$ ).

**TABLA 2: FORMA DE PRESENTACION CLINICA INICIAL.**

Forma de inicio	n	%
Renal y Hepática	23	64.0
Renal	8	22.2
Hepática	5	13.8
<b>TOTAL</b>	<b>36</b>	<b>100.0</b>

La confirmación diagnóstica se realizó en 8 pacientes (22.2%) por biopsia renal obtenidas todas en forma quirúrgica y en los restantes 28 pacientes (77.8%) por biopsia hepática con ecografía renal patológica.

### Manifestaciones renales iniciales

La ecografía renal patológica fue la manifestación renal inicial más frecuente, presente en 31 pacientes (86.1%), 17 de los cuales (47.2%) tuvieron HTA asociada. El FG fue  $< 80$  ml/min/1.73 en 16 pacientes (44.4%) de los cuales 6 tuvieron IR severa. Proteinuria significativa se observó en 8 pacientes (22.2%); antecedente de IU o masa abdominal palpable en 5 pacientes (14.0%); otros signos como hematuria macroscópica, acidosis metabólica, proteinuria masiva y hematuria microscópica fueron menos frecuentes. (Tabla 3).

### Manifestaciones hepáticas iniciales

La ecografía hepática patológica fue la manifestación hepática inicial más frecuente, presente en 28 pacientes (77.8%); 23 de los cuales (64.0%) tuvieron hepatomegalia asociada. También se constató esplenomegalia en 16 pacientes (44.4%); signos de hiperesplenismo en 3 pacientes (8.3%) y elevación de enzimas hepáticas y colangitis en 2 pacientes (5.6%). (Tabla 3).

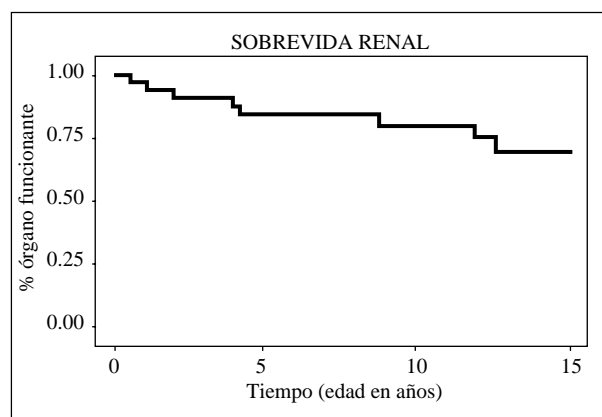
### Evolución

La media de seguimiento fue de  $88.62 \pm 57.22$  meses. La ecografía renal patológica se evidenció

**TABLA 3: MANIFESTACIONES CLINICAS INICIALES Y DURANTE EL SEGUIMIENTO.**

	Inicial n (%)	Seguimiento n (%)	P
<b>Manifestaciones renales</b>			
Ecografía patológica	31 (86.1)	36 (100)	<b>0.04</b>
HTA	17 (47.2)	18 (50.0)	NS
IR	16 (44.4)	21 (58.3)	NS
Proteinuria significativa	8 (22.2)	18 (50.0)	NS
IU	5 (14.0)	3 (8.3)	NS
Proteinuria masiva	3 (8.3)	2 (5.6)	NS
Acidosis metabólica	3 (8.3)	26 (72.2)	<b>0.05</b>
Hematuria macroscópica	3 (8.3)	0 (0.0)	NS
Hematuria microscópica	2 (5.6)	0 (0.0)	NS
<b>Manifestaciones hepáticas</b>			
Ecografía patológica	28 (77.8)	28 (77.8)	NS
Hepatomegalia	23 (64.0)	26 (72.2)	NS
Esplenomegalia	16 (44.4)	23 (64.0)	NS
Hiperesplenismo	3 (8.3)	17 (47.2)	NS
Aumento enzimas hepáticas	2 (5.6)	5 (14.0)	NS
Várices esofágicas	0 (0.0)	13 (36.1)	NS
Sangrado	0 (0.0)	10 (27.8)	NS
Shunt porto sistémico	0 (0.0)	7 (19.4)	NS

en el 100% de los pacientes. La acidosis metabólica tuvo un cambio significativo a lo largo del seguimiento ( $P = 0.05$ ). Si bien la IR comprometió a 5 pacientes más (58.4%), tanto esta variable como la mayoría de las manifestaciones renales iniciales no mostraron cambios significativos. Al tiempo medio de seguimiento 15 pacientes (41.6%) mantienen FG normal, 5 pacientes (14%) IR leve, 8 pacientes (22.2%) IR moderada y 8 pacientes (22.2%) perdieron la función renal, como muestra la Figura N° 2. De estos pacientes, 4 recibieron un trasplante renal, 1 se encuentra en hemodiálisis crónica y 3 fallecieron. Tres de los pacientes transplantados renales no tienen evidencia de compromiso hepático en la actualidad. A los 15 años de edad la probabilidad de sobrevida de la función renal estimada por Kaplan-Meier es del 70% (IC 48% - 85%).



**Figura 2:** Kaplan-Meier de sobrevida renal.

La FHC se manifestó básicamente con la aparición de signos de hipertensión portal y várices esofágicas en 13 pacientes (36.1%); 10 de los cuales tuvieron sangrado digestivo que obligó a realizar un shunt porto-sistémico en 7 de ellos. El compromiso renal de todos estos pacientes está expresado por ecografía renal patológica y sólo 6 de ellos tienen disminución del FG.

En el período de seguimiento 3 pacientes (8.3%) fallecieron, como muestra la Figura 3. Las causas de muerte fueron: sepsis en 2 pacientes y una niña falleció en hemodiálisis por sangrado masivo gastrointestinal. A los 15 años de edad la probabilidad de sobrevida de los pacientes estimada por Kaplan-Meier es del 90% (IC 75% - 96%).

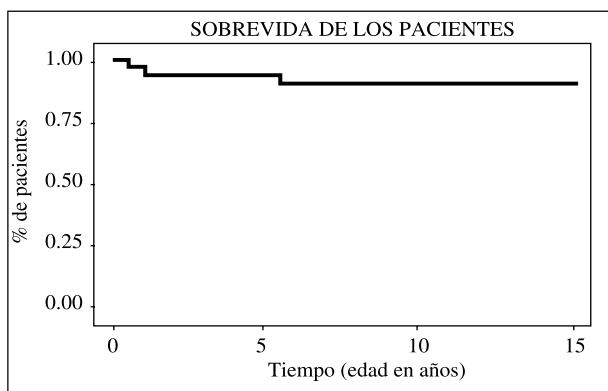


Figura 3: Kaplan-Meier de sobrevida de pacientes.

La Tabla 4 muestra el porcentaje estimado por Kaplan-Meier de probabilidad de sobrevida de función renal y de los pacientes a los 5, 10 y 15 años de edad.

TABLA 4: ESTIMACION DE SOBREVIDA DE FUNCION RENAL Y DE LOS PACIENTES.

Edad	Renal		Pacientes	
	%	IC* 95%	%	IC 95%
5 años	84	67 - 93	94	80 - 98
10 años	80	60 - 91	90	75 - 96
15 años	70	48 - 85	90	75 - 96

\* Intervalo de confianza

## DISCUSION

Diferentes autores han publicado series de niños portadores de ERPAP que muestran evolución clínica tórpida y pobre pronóstico de sobrevida de pacientes y de la función renal<sup>7</sup>. Todas ellas fueron anteriores al año 1990. Los avances en el tratamiento de reemplazo de la función renal en lactantes y niños pequeños, posibilitaron mejorar la expectativa de vida de aquellos pacientes que tienen compromiso inicial de la función renal. No obstante, aquellas formas de presentación con severa afectación de la función renal fetal y oligoamnios, asocian patología pulmonar grave (secuencia "Potter") y en muchos de estos recién nacidos no es posible implementar terapias sustitutivas renales.

Comparando nuestros resultados con los de la bibliografía referenciada (Tabla 5), el dato más conspicuo en cuanto a diferencias es la mayor edad de los pacientes al momento del diagnóstico y la ausencia de diagnóstico prenatal ecográfico en la

TABLA 5: COMPARACION DE NUESTROS RESULTADOS CON LA LITERATURA PUBLICADA.

	Este estudio	Capisonda et al <sup>3</sup>	Guay-Woodford et al <sup>4</sup>	Zerres et al <sup>10</sup>
Nº de pacientes	36	31	166	115
Fecha de reclutamiento	1988 - 2004	1990 - 2000	1990 - 2002	1987 - 1993
Edad al diagnóstico				
- Prenatal	0.0%	32%	46%	10%
- < 1 mes	2.8%	23%	27%	41%
- < 12 meses	27.8%	19%	11%	23%
- > 12 meses	69.4%	26%	16%	26%
IR* severa al diagnóstico	16%	16%	13%	10%
HTA*	50%	55%	65%	70%
Hiponatremia	0%	10%	26%	33%
Evidencia de hipertensión portal	36.1%	37%	15%	46%
Sobrevida de pacientes	1 año: 94% 5 años: 94% 10 años: 90%	1 año: 87% 9 años: 80%	1 año: 79% 5 años: 75%	1 año: 94% 3 años: 94%

IR: insuficiencia renal — HTA: hipertensión arterial

presente revisión. Este hecho denotaría inadecuados controles en la madre embarazada. También es bajo el número de pacientes diagnosticados en el período neonatal, a diferencia de lo publicado por Capisonda et al<sup>3</sup>, Guay-Woodford et al<sup>4</sup> y Zerres et al<sup>10</sup> (2.8% vs 23%, 27% y 41% respectivamente). Es muy probable que esta situación pueda relacionarse con dificultades en el diagnóstico o en la derivación de los pacientes que presentan al nacimiento compromiso respiratorio severo.

El 16% de nuestros pacientes mostró compromiso severo de la función renal al momento del diagnóstico, cifra comparable a las distintas series<sup>3-4-10</sup>.

La HTA es frecuente, su patogenia es poco clara. Algunos autores han sugerido que la expansión del volumen extracelular asociado a función renal disminuida podría ser un factor causal. Kaplan et al<sup>11</sup> señalaron que la HTA severa está asociada en los primeros meses de vida a hiponatremia y que, si bien los niveles de renina periférica no están usualmente elevados, debe haber estímulo del sistema renina-angiotensina intraglomerular con poliuria y pérdida alta de sodio por orina. En cuanto a la incidencia de HTA en nuestro grupo de pacientes, no hemos hallado diferencias en relación a otros autores; algunos pacientes disminuyeron el requerimiento de drogas antihipertensivas en su seguimiento, al igual que lo señalado por Capisonda et al<sup>3</sup> en su estudio. Utilizando como paradigma la enfermedad renal poliquística autosómica dominante del adulto, es lógico asumir que con la detección temprana de la HTA y su control adecuado, empleando inhibidores de enzima de conversión, la restricción de sodio en la dieta y el aporte controlado de proteínas se podría retrasar el ingreso a la etapa de fallo renal en estos pacientes.

Como lo expresamos en el párrafo anterior, varios autores señalan a la hiponatremia como alteración hidroelectrolítica frecuente, asociada a mayor grado de HTA, sobre todo en neonatos y niños pequeños. Nosotros no hemos detectado pacientes con hiponatremia, hecho probablemente vinculado con la diferencia en edades al momento del diagnóstico.

Tanto la sobrevida actuarial renal como la sobrevida actuarial de nuestros pacientes no difieren con los datos publicados por Roy et al<sup>8</sup> y Zerres et al<sup>10</sup>. En cambio, la sobrevida de nuestros pacientes es superior a la reportada por Capisonda et al<sup>3</sup> y Guay-Woodford et al<sup>4</sup>, hecho probablemente justificado porque estos autores presentan dos grupos de pacientes con alta incidencia de niños con compromiso pulmonar severo. Nosotros hemos observado también que no existe paralelismo entre la severidad del compromiso renal y el hepático. Los niños portadores de ERPAR con enfermedad renal severa han tenido escaso o nulo compromiso hepático, aún después del trasplante renal.

Opuestamente, de aquellos pacientes que presentaron hipertensión portal, sólo uno está en la actualidad en tratamiento dialítico.

La FHC es una variable clínica constante en la ERPAR y en muchos pacientes es causa de hipertensión portal y sus secuelas. Diagnosticamos hipertensión portal por criterios ecográficos y endoscopia digestiva alta en 13 pac (36%) durante su seguimiento, prevalencia que coincide con publicaciones previas<sup>3-9</sup>. En estos pacientes a pesar del empeoramiento progresivo de la hipertensión portal, no hemos observado compromiso de la función hepato celular.

Las terapias de reemplazo de la función renal han mejorado notoriamente el pronóstico de vida de los niños portadores de esta patología, pero nos plantean el desafío del correcto tratamiento de las complicaciones hepáticas como sangrado gastrointestinal alto y el hiperesplenismo; la profilaxis y el tratamiento a largo plazo de estas situaciones comórbidas son objeto de muchos debates. Tal vez podría estar indicado el trasplante hepático temprano o el doble trasplante en algunos pacientes con FHC severa y fallo renal.

En resumen, nuestra revisión muestra que la ERPAR tiene forma variable de presentación clínica y más aún de evolución. Evidencia un pronóstico relativamente favorable a largo plazo para los portadores de ésta que no han presentado compromiso pulmonar severo en el período neonatal y muestra la necesidad de optimizar los controles durante el embarazo para realizar diagnóstico prenatal y neonatal.

## REFERENCIAS

1. Avner E. D., Harmon W. E. y Niaudet P. *Pediatric Nephrology*. Williams & Wilkins 4<sup>ta</sup> edición (2004).
2. Lonergan G. J., Rice R., Suarez E. *Autosomal Recessive Polycystic Kidney Disease: Radiologic-Pathologic Correlation*. *Radiographics* 2000; 20: 837-855.
3. Capisonda R., Phan V., Traubuci J., Daneman A., Balfe J., Guay-Woodford L. *Autosomal recessive polycystic kidney disease: outcomes from a single-center experience*. *Pediatr Nephrol* 2003; 18: 119-126.
4. Guay-Woodford L., Desmond R. *Autosomal Recessive Polycystic Kidney Disease: The Clinical Experience in North America*. *Pediatrics* 2003; Vol. 111 5: 1072-1080.
5. Stocker J., Dehner L. *Pediatric Pathology*. Williams & Wilkins 2<sup>da</sup> edición (2002).
6. Alvarez V., Málaga S., Navarro M., Espinosa L., Hidalgo E., Badía J., Alvarez R., Coto E. *Analysis of chromosome 6p in Spanish families with recessive polycystic kidney disease*. *Pediatr Nephrol* 2000; 14: 205-207.
7. Berrnstein J. *Heritable cystic disorders of the kidney*. *Pediatr Clin North Am* 1971; 18: 435-444.
8. Roy S., Dillon M., Trompeter R. and Barratt T. *Autosomal recessive polycystic kidney disease: long-term outcome of neonatal survivors*. *Pediatr Nephrol* 1997; 11: 302-306.
9. Fonck C., Chauveau D., Gagnadoux M., Pirson Y. and Grünfeld J. *Autosomal recessive polycystic kidney disease in adulthood*. *Nephrol Dial Transplant* 2001; 16: 1648-1652.
10. Zerres K., Rudnik-Schöneborn S., Senderek J., Eggermann T., Bergmann C. *Autosomal recessive polycystic kidney disease (ARPKD)*. *J Nephrol* 2003; 16: 453-458.
11. Kaplan B., Fay J., Shah V. *Autosomal recessive polycystic kidney disease*. *Pediatr Nephrol* 1989; 3: 43-49.