

Trasplante ortotópico hepático en poliquistosis hepática

Reporte de un caso

Alvarado-Murillo Ramón Fernando*
Flores-Álvarez Efrén**

Resumen

La poliquistosis hepática o enfermedad quística del hígado se define como la presencia de más de 20 quistes hepáticos, tiene un carácter autosómico dominante y predomina en el género femenino en una relación 4:1. Tiene una prevalencia del 2% al 7.8% en la población general. Se presenta el caso clínico de una paciente de 56 años con poliquistosis hepática difusa, la cual se sometió a trasplante hepático ortotópico como manejo definitivo. Se decidió realizar laparotomía exploradora para hepatectomía total con trasplante hepático ortotópico con técnica preservadora de la vena cava del receptor (piggyback technique), extrayendo una pieza quirúrgica con un peso neto de 7,890 gr. No se presentaron complicaciones perioperatorias. El seguimiento a los cuatro meses es favorable, con tratamiento a base de inhibidor de calcineurina y prednisona, con pruebas de funcionamiento hepático normal. LUX MÉDICA AÑO 8, NÚMERO 23, ENERO-ABRIL 2013, PP 39-46

Abstract

Meckel's diverticulum is a congenital malformation of Polycystic liver disease or cystic liver disease is defined as the presence of more than 20 liver cysts, is autosomal dominant and prevails in the female gender in a 4:1 ratio has a prevalence of 2% to 7.8% in the general population. A clinical case of a female patient of 56 years with polycystic liver disease diffuse, who was subjected to as definitive management orthotopic liver transplantation. It was decided to carry out exploratory laparotomy for total hepatectomy with liver orthotopic transplantation with sparing technique of the vein cava of the receiver (piggyback technique), extracting a surgical specimen with a net weight of 7,890 grams. Perioperative complications were not presented. Follow up to four months is favorable, with treatment-based inhibitor of calcineurin and prednisone, with normal liver function tests. LUX MÉDICA AÑO 8, NÚMERO 23, ENERO-ABRIL 2013, PP 39-46

Palabras clave: enfermedad quística del hígado, trasplante hepático ortotópico

Key words: cystic liver disease, liver orthotopic transplantation

* Médico Residente de Cirugía General del Centenario Hospital Miguel Hidalgo, Aguascalientes.

** Maestro en Ciencias y Profesor Titular del curso de Cirugía General del Centenario Hospital Miguel Hidalgo, Aguascalientes.

Fecha de recibido: 9 de enero 2013

Fecha de aceptación: 30 de enero 2013

Correspondencia: MCM Efrén Flores Álvarez, Servicio de Cirugía del Centenario Hospital Miguel Hidalgo, Calle Galeana Sur #465 Colonia Obraje CP 20230, Aguascalientes, Ags, México Teléfono 01 (449) 9946720 Correo electrónico efflores@hotmail.com

Introducción

La poliquistosis hepática (PH) es una enfermedad poco frecuente, se encuentra asociada a un componente hereditario autosómico dominante, que generalmente se presenta de manera concomitante con poliquistosis renal^{1, 2}. La incidencia de quistes hepáticos en poliquistosis renal se incrementa con la edad un 10% a partir de los 30 años y hasta un 50% después de los 60 años³⁻⁶. Se reporta una prevalencia de PH del 2% al 7.8% en la población general, incluidos los quistes simples, ya sean solitarios o múltiples. Predomina en el género femenino en una relación 4:1. Se describe un crecimiento paulatino de los quistes desde la pubertad, durante la edad fértil y adquiriendo su máxima expresión a partir de la quinta década de la vida. La teoría del crecimiento hepático desmesurado se debe a la sensibilidad que tiene el quiste a las hormonas esteroideas, considerando lo anterior se tiene la hipótesis que en la posmenopausia los estrógenos se relacionan con un crecimiento acelerado tanto del quiste como del parénquima hepático^{7,8}. La mayoría de los pacientes se refieren asintomáticos con una adecuada función hepática, solo algunos excepcionalmente refieren dolor, que de ser persistente o severo, es necesaria la descompresión^{9,10}.

A pesar de los hallazgos clínicos y paraclínicos, es bajo el porcentaje de pacientes que progresan a una enfermedad terminal por falla hepática avanzada o al desarrollo de complicaciones por el crecimiento importante del parénquima hepático. Solo un 0.5% de las indicaciones de trasplante hepático corresponden a PH⁸. El síndrome llamado de "agotamiento letal", es la indicación absoluta para realizar el trasplante hepático. Son pacientes caquéticos que tienen dolor intratable, por lo que su calidad de vida disminuye considerablemente; además cursan con infecciones de los quistes de manera recurrente, con hipertensión portal y ascitis¹¹. Las resecciones hepáticas se pueden planear en aquellas personas con afección hepática severa secundaria a enfermedad quística,^{10,12} sin embargo este procedimiento se encuentra limitado a pacientes refractarios y sólo en centros con experiencia en cirugía hepática.

Se presenta el caso clínico de una paciente con PH gigante, la cual se sometió a trasplante hepático ortotópico como manejo definitivo.

Presentación del caso clínico

Se trata de una paciente femenina de 56 años, casada, obesa, peso de 91 kg con un índice de masa corporal (IMC) de 31 kg/m², múltipara e hipertensa de larga evolución, con buen control a base de inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina (IECA). Refirió ingesta crónica de anticonceptivos orales, aproximadamente 10 años como método de planificación familiar, suspendida hace 25

años. Estuvo bajo tratamiento hormonal de remplazo desde los 48 años de forma irregular.

Presentó cuadros ocasionales de dolor abdominal ameritando hospitalización en 4 ocasiones en los últimos 5 años, con manejo médico por enfermedad ácido péptica, en tratamiento actual a base de inhibidores de bomba de protones (IBP). Se añade desde hace 10 meses, dolor abdominal difuso, constante, que no mejora con el tratamiento de analgésicos convencionales ni con IBP; además de sensación de plenitud gástrica postprandial, náuseas y pérdida ponderal de 8 kg con incremento de volumen de abdomen superior. Acude a medio privado quien de primera instancia le solicita ultrasonido abdominal el cual reporta múltiples lesiones quísticas de contenido homogéneo que compromete todo el parénquima hepático.

A la exploración física se encuentra con palidez de tegumentos distensión abdominal a expensas de tumor ocupativo que causa efecto restrictivo ventilatorio. En el abdomen se palpa hepatomegalia mal delimitada que abarca casi en su totalidad el abdomen superior, con discreto dolor a la palpación media. Las pruebas de función hepática fueron normales así como el marcador alfafetoproteína de 4 UI/ml. La tomografía axial computarizada mostró múltiples lesiones homogéneas de aspecto quístico difusas, distribuidas en todo el parénquima hepático, de dimensiones variables tipo III según la clasificación de Gigot y tipo II de Morino, sin presencia de quistes en otros órganos.

Teniendo como única opción terapéutica el trasplante hepático la paciente se protocolizó y fue anexada en la lista de espera de donación cadavérica. Se decidió realizar laparotomía exploradora para hepatectomía total con trasplante hepático ortotópico con técnica preservadora de la vena cava del receptor (piggyback technique), extrayendo una pieza quirúrgica con un peso neto de 7,890 gr. No se presentaron complicaciones perioperatorias. A cuatro meses del trasplante la paciente se encuentra asintomática, manteniéndose en tratamiento inmunosupresor, con inhibidor de calcineurina y prednisona. Las pruebas de función hepática de control fueron normales.

Discusión

La poliquistosis hepática o enfermedad quística del hígado fue descrita por primera vez por Bristowe en 1856 en asociación con la poliquistosis renal de carácter autosómico dominante, reportando una incidencia menor de 0.01%. Esta enfermedad se caracteriza por la presencia de múltiples lesiones quísticas difusas en el parénquima hepático¹³. Resulta una condición arbitraria, pero se define como la presencia de más de 20 quistes hepáticos¹⁴. La enfermedad poliquística hepática (EPH) es la ma-

nifestación extrarrenal más frecuente y se asocia con ambos genotipos: poliquistosis renal tipo 1 y 2, siendo la tipo 1 la de peor pronóstico¹⁵. Aunque también pueden presentarse como una enfermedad genética distinta, en ausencia de quistes renales. En general en la poliquistosis renal autosómica dominante, los quistes hepáticos suelen detectarse más tardíamente que los quistes renales. La frecuencia de los quistes hepáticos aumenta con la edad y raramente se observan en niños¹⁶.

Otros órganos con afección quística que se han involucrado son bazo, páncreas, ovarios y menos frecuente en pulmón¹⁷. La formación de los quistes se debe a la presencia de conductos intralobulares aberrantes que no se comunican con el árbol biliar, con la consecuente acumulación de líquido¹⁸. La deficiente involución de los conductos biliares causa dilataciones también conocidas como micro-hamartomas biliares o complejos de Von Meyenburgh¹⁹. La composición del líquido es similar a la del plasma, excepto que tiene una concentración de glucosa inferior a 15mg/100ml²⁰.

Han sido encontradas dos mutaciones a nivel del cromosoma 19p que pudieran ser la causa de este desorden, el gen PRKCSH el cual codifica una proteína llamada hepatocistina²¹ y una mutación en el gen SEC63, que codifica un componente de translocación en la maquinaria del retículo endoplásmico²².

La sintomatología sólo se encuentra presente en el 5 al 10% de los casos y está relacionada con la compresión que se genera hacia órganos vecinos. Por lo general, inician las molestias cuando éste ha alcanzado un tamaño entre 5 y 10 cm, con un tiempo promedio de formación de 6 meses^{23,24}. Los síntomas que con mayor frecuencia se encuentran son: dolor abdominal, saciedad temprana, náuseas, vómito, restricción ventilatoria, edema distal, obstrucción biliar y ascitis la cual es causada por la compresión de la cápsula de Glisson y venas tributarias que generan hipertensión portal sinusoidal²⁰. El dolor agudo está asociado a la presencia de infección, hemorragia y raramente a la ruptura o torsión de los quistes²⁵. La infección o rotura del quiste hepático es más frecuente en los pacientes que han recibido un trasplante renal con anterioridad, posiblemente debido a la inmunodepresión²⁶.

La morbilidad y mortalidad de un quiste infectado se reporta del 3% y 2% respectivamente. En pacientes asintomáticos

las pruebas de funcionamiento hepático se encuentran usualmente normales, en aquellos pacientes quienes presentan síntomas, la fosfatasa alcalina y la gamma glutamil transferasa se encuentran elevadas en un 47% y 70% respectivamente^{25,27-29}. La AST se eleva en un 27% de los pacientes y los niveles de bilirrubinas se encuentren elevados en un 15%^{25,28}.

La clasificación de la enfermedad poliquística del hígado se norma de acuerdo al número de quistes, tamaño y parénquima residual sano mediante estudio tomográfico, según Gigot²⁷ tipo I, quistes grandes de entre 7 y 10 cm, con áreas grandes de parénquima hepático sano; tipo II, poliquistosis difusa, quistes de tamaño medio entre 5 y 7 cm con grandes áreas de parénquima no involucrado, y tipo III, poliquistosis masiva difusa, con quistes de tamaño pequeño menores de 5 cm y sólo algunas pequeñas áreas con parénquima sano. Este sistema de clasificación ofrece una plataforma de comparación morfológica y el planteamiento de una terapéutica apropiada. Otra clasificación de uso común es la de Morino et al, la cual describe las lesiones quísticas en dos tipos, para el tipo I existe la presencia de lesiones quísticas grandes limitadas a la superficie del hígado, la tipo II incluye lesiones quística pequeñas múltiples a través del parénquima incluyendo segmentos posteriores³⁰. En el caso presentado se clasificó como Gigot tipo III y Morino tipo II, siendo el dolor intratable la indicación para trasplante.

Antes de ofrecer un tratamiento es importante distinguir con claridad los quistes no parasitarios de los quistes simples y, aún más importantes, de las lesiones malignas con degeneración quística, así como tomar la decisión correcta respecto a determinar en qué momento el paciente requiere una intervención quirúrgica tomando en cuenta el tamaño, la extensión y la presencia de complicaciones. Entre las opciones quirúrgicas se encuentran el drenaje laparos-

cópico, el drenaje abierto y el trasplante hepático.

La resección hepática ha demostrado tener buenos resultados, con el inconveniente de la elevada mortalidad, que puede ser hasta del 20% y con una morbilidad que supera el 50% de los casos, principalmente lesiones biliares, vasculares, insuficiencia hepática y ascitis. El combinar la resección más fenestración de los quistes periféricos o comunicación ha mostrado los mejores resultados, ya que el drenaje laparoscópico como única medida tiene utilidad para mejorar la sintomatología del paciente pero no como tratamiento definitivo³¹. Las opciones terapéuticas para la tipo III se centran principalmente en resecciones hepáticas y el trasplante hepático ortotópico (THO), este último para enfermedades difusas masivas³².

En 1988 Kwok y colaboradores reportaron el primer THO como tratamiento de la EPH¹⁵. En la actualidad la poliquistosis hepática representa solo el 0.5% del total de indicaciones de THO según la European Liver Transplantation Registry³³. La hepatectomía total y el trasplante hepático (fig. 2 y 3) ofrecen una oportunidad definitiva para el tratamiento de la enfermedad, para algunos considerado como un manejo demasiado radical tomando en cuenta la inexistencia de una falla hepática como tal,

la potencial morbi-mortalidad, la sobrevivencia del órgano, además del uso de terapia inmunosupresora de por vida, costos para el paciente y la escasez de donadores.

Existen de igual manera argumentos a favor de la opción terapéutica del trasplante, entre los cuales se encuentra la falta de tratamientos alternativos definitivos, los excelentes resultados quirúrgicos en grupos experimentados y la resolución completa de la sintomatología.

La modificación actual a la técnica clásica de THO, ha mejorado los tiempos de isquemia y con ello la morbi-mortalidad. En el caso de la paciente se decidió realizar un implante hepático con la técnica de Piggy-back (fig. 3), preservando la vena cava con lo cual es posible disminuir la cantidad de sangrado y la subsecuente transfusión. Sin duda los pacientes con enfermedad poliquística hepática avanzada tienen una importante mejoría en la calidad de vida después del trasplante o la combinación en el trasplante hepato-renal. Los resultados recientes en el estudio aleatorizado ELATE, han demostrado que la combinación de la terapia con octreotide y everolimus en comparación a monoterapia con octreotide, tiene resultados favorables en cuanto a la reducción del volumen de los quistes hepáticos¹⁴.

Conclusiones

La enfermedad hepática poliquística no asociada a enfermedad poliquística del riñón, es una entidad nosológica poco frecuente, causando una baja demanda al tratamiento radical terapéutico como el trasplante hepático ortotópico. Los pacientes con enfermedad poliquística hepática avanzada tienen una importante mejoría en la calidad de vida después del trasplante hepático por lo que es importante que los centros de referencia se encuentren familiarizados con el manejo quirúrgico y clínico de la enfermedad.

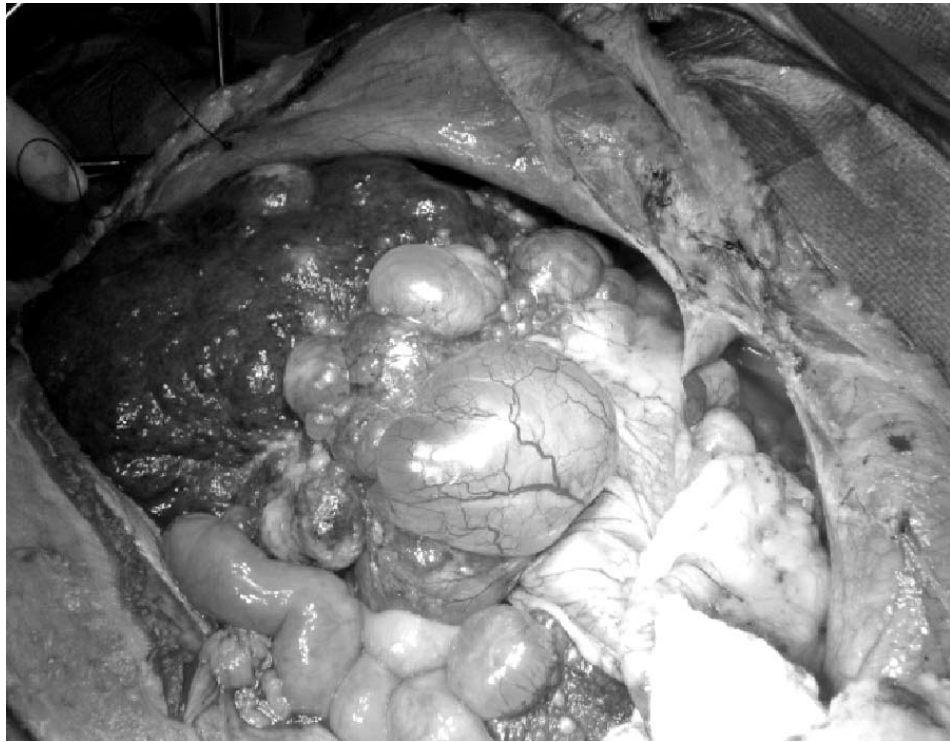


Fig. 1 Laparotomía, poliquistosis hepática Gigot tipo III - Morino tipo II.



Fig. 2 Hepatectomía total del hígado poliquístico.



Fig.3 Trasplante hepático ortotópico, sitio del implante.

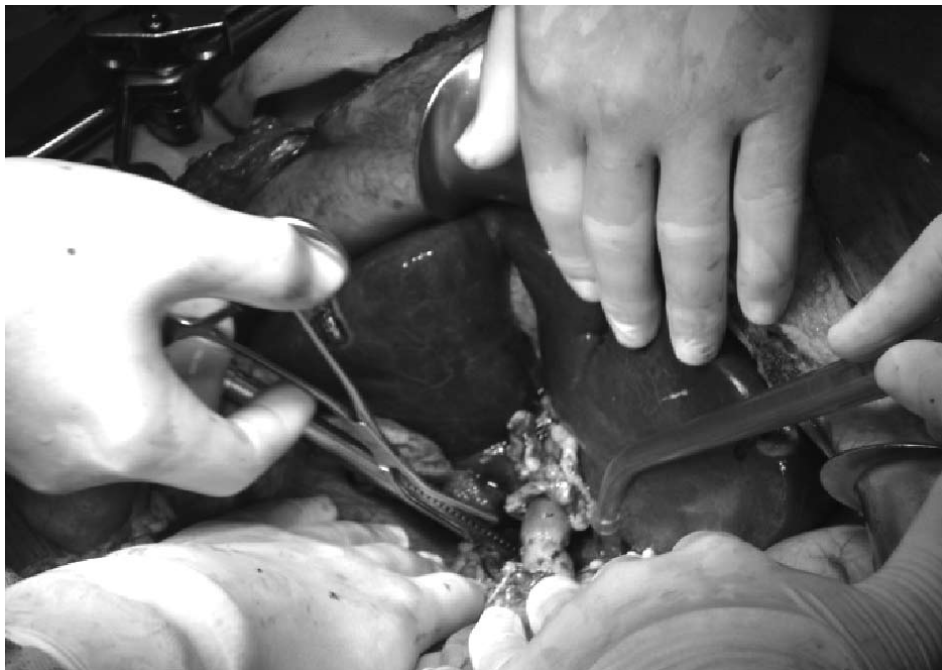


Fig.4 Descamplaje de la vena porta del hígado implantado.

Bibliografía

- Lang H, Woellwarth JV, Oldhafer KJ, Behrend M, Schlitt HJ, Nashan B, et al. Liver transplantation in patients with polycystic liver disease. *Transplant Proc* 1997; 29:2832-2833.
- O'Sullivan DA, Torres VE, De Groen PC, Batts KP, King BF, Vockley J, et al. Hepatic lymphangiomas mimicking polycystic liver disease. *Mayo Clin Proc* 1998; 73:1188-1192.
- Gabow PA, Johnson AM, Kaehny WD, et al. Risk factors for the development of hepatic cysts in autosomal dominant polycystic kidney disease. *Hepatology* 1990; 11:1033.
- Everson GT. Hepatic cysts in autosomal dominant polycystic kidney disease. *Am J Kidney Dis* 1993; 22:520.
- Trotter JF, Everson GT. Benign focal lesions of the liver. *Clin Liver Dis* 2001; 5:17-42.
- Debakey ME, Jordan GL JR. Cirugía del hígado. En: Schiff L, Alpers DA, Arias IM, Baggenstoss AH, Balduz WP, Billing PA, et al., editores. *Enfermedades del hígado*. 4ª edición. Barcelona: Salvat; 1980. p. 1247.
- Sherstha R, McKinley C, Russ P, et al. Postmenopausal estrogen therapy selectively stimulates hepatic enlargement in women with autosomal dominant polycystic kidney disease. *Hepatology* 1997; 26:1282.
- Adam R, McMaster P, O'Grady JG, Castaing D, Klempnauer JL, Jamieson N, et al. Evolution of liver transplantation in Europe: Report of the European Liver Transplant Registry. *Liver Transpl* 2003; 9: 1231-1243.
- Bajwa ZH, Sial KA, Malik AB, Steinman TI. Pain patterns in patients with polycystic kidney disease. *Kidney Int* 2004; 66:1561.
- Newman KD, Torres VE, Rakela J, Nagorney DM. Treatment of highly symptomatic polycystic liver disease. Preliminary experience with a combined hepatic resection-fenestration procedure. *Ann Surg* 1990; 212:2:30.
- Starzl TE, Reyes J, Tzakis A, Miele L, Todo S, Gordon R. Liver transplantation for polycystic liver disease. *Arch Surg* 1990; 125: 575-577
- Takei R, Ubara Y, Hoshino J, et al. Percutaneous transcatheter hepatic artery embolization for liver cysts in autosomal dominant polycystic kidney disease. *Am J Kidney Dis* 2007; 49:744.
- Bristowe F. Cystic disease of the liver associated with similar disease of the kidneys. *Trans Pathol Soc Lond* 1856; 7:229-234
- Chrispijn and Drenth: Everolimus and long acting octreotide as a volume reducing treatment of polycystic livers (ELATE): study protocol for a randomized controlled trial. *Trials* 2011.
- Kwok MK, Lewin KJ. Massive hepatomegaly in adult polycystic liver disease. *Am J Surg Pathol* 1988; 12: 321-324
- Chauveau D, Fakhouri F, Grünfeld JP. Liver involvement in autosomal-dominant polycystic kidney disease: therapeutic dilemma. *J Am Soc Nephrol* 2000;11:1767
- Nagorney DM. Surgical management of cystic disease of the liver En: Blumgart L, editor. *Surgery of the liver and biliary tract*. 3rd ed. Londres: WB Saunders, 2001; p. 1261-76.
- Everson GT, Emmett M, Brown WR, Redmond P, Thickman D. Functional similarities of hepatic cystic and biliary epithelium: studies of fluid constituents and in vivo secretion in response to secretin. *Hepatology* 1990; 11:557-565.
- Redston MS, Wanless IR. The hepatic von Meyenburg complex: prevalence and association with hepatic and renal cysts among 2843 autopsies corrected. *Mod Pathol* 1996; 9: 233-237
- Srinivasan R. Polycystic liver disease: an unusual cause of bleeding varices. *Dig Dis Sci* 1999; 44:389-392.
- Drenth JP, te Morsche RH, Smink R, et al. Germline mutations in PRKCSH are associated with autosomal dominant polycystic liver disease. *Nat Genet* 2003; 33:345.
- Davila S, Furu L, Gharavi AG, et al. Mutations in SEC63 cause autosomal dominant polycystic liver disease. *Nat Genet* 2004; 36:575.
- Fabian I P, Mazza D, Tooull J, Bartels AM, Gugenheim J, Mouiel J. Laparoscopic fenestration of symptomatic nonparasitic cysts of the liver. *Br J Surg* 1997; 84:321-322.
- Crawford JM. Hígado y vías biliares. En: Cotran RS, Kumar V, Robbins SL, Schoen FJ, editores. *Robbins, Patología estructural y funcional*. 5ª edición. México: Interamericana McGraw Hill; 1998; 919-76.
- Van Erpecum KJ, Janssens AR, Terpstra JL, Tjon a Tham RT. Highly symptomatic adult polycystic disease of the liver. A report of fifteen cases. *J Hepatol* 1987; 5: 109-117
- Parks RW, Garden OJ. Benign liver lesions. En: Garden OJ, editor. *Hepatobiliary and pancreatic surgery*. 2nd Ed. Londres: WB Saunders, 2001; p. 75-105.
- 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; 225: 286-294
- Que F, Nagorney DM, Gross JB Jr, Torres VE. Liver resection and cyst fenestration in the treatment of severe polycystic liver disease. *Gastroenterology* 1995; 108: 487-494.
- Kabbej M, Sauvanet A, Chauveau D, Farges O, Belghiti J. Laparoscopic fenestration in polycystic liver disease. *Br J Surg* 1996; 83: 1697-1701.
- Peter Kornprat, Herwing Cerwenka, Heinz Bacher, Azab El-Shabrawi, et al. Surgical therapy options in polycystic liver disease. *Wiener klinische Wochenschrift*. 2005;117(5-6): 215-218.
- Loes van Keimpema, Jelle P. Ruurda, Miranda F. Ernst et al. Laparoscopic fenestration of liver cysts in polycystic liver disease results in a median volume reduction of 12.5%. *J. Gastrointestinal Surg*, 2008;477:482
- Drenth JP, Chrispijn M, Nagorney DM, Kamath PS, Torres VE: Medical and surgical treatment options for polycystic liver disease. *Hepatology* 2010
- Gustafsson BI, Friman S, Mjornstedt L, et al. Liver transplantation for polycystic liver disease: indications and outcome *Transplant. Proc* 2003; 35: 813-814.