

Hemorragia subaracnoidea por ruptura de aneurismas múltiples en poliquistosis renal autosómica dominante del adulto

Omar Castellón Benavides¹, Martha Lilia Tena Suck³, Daniel Rembao Bojórquez³, Manuel de Jesús Castillejos López⁴, Marcos Gómez López³, Jaime Bravo Valle⁵, Citlaltepelt Salinas Lara

RESUMEN

Se describe el caso de una mujer de 40 años con antecedente de padre finado a los 42 años por EVC, 7 hermanos con hipertensión arterial, una hermana con antecedente de trasplante renal por poliquistosis. Presentó preclampsia en un embarazo. Desde hace 13 años es hipertensa tratada de manera irregular. Inicia padecimiento actual con cefalea intensa acompañada de náuseas, vómito y pérdida del estado de alerta, por lo que es traída al Instituto Nacional de Neurología y Neurocirugía (INNN). La paciente presentaba hipertensión arterial y se encontraba en estado de coma superficial. La TAC y RM cerebral mostraron aneurismas cerebrales múltiples y hemorragia subdural, dos días después la paciente murió. Los hallazgos *pos mortem* revelan poliquistosis renal autosómica dominante del adulto (ADPKD) de más del 80% en ambos riñones, asociada a múltiples aneurismas cerebrales, con hemorragia subaracnoidea por ruptura de aneurisma de la arteria cerebral anterior, así como un quiste hepático solitario. Por los hallazgos anteriores concluimos que es una ADPKD asociada a múltiples aneurismas; en la cual la hipertensión es la manifestación clínica que ocasionó la ruptura de un aneurisma cerebral. La hemorragia subaracnoidea es una de las causas de muerte más comunes en los aneurismas. Reportamos el caso de poliquistosis renal asociado a múltiples aneurismas cerebrales.

Palabras clave: poliquistosis renal, aneurisma cerebral, hemorragia subaracnoidea.

.....

Subdural hemorrhage association of polystic kidney disease

ABSTRACT

We report a female 40 years-old with familiar history; father death with cerebral hemorrhage at 42 year-old. Seven brother with blood hypertension, one sister with renal transplantation. She presented preeclampsia in last pregnant. 13 year before she was been treated of blood hypertensions. She presented nausea, vomiting and intense cephalgia and loss of alerting state until coma and died. Clip of the aneurysm was performed. The CT-scan showed subdural hemorrhage and multiple aneurysm. Abdominal CT-scan showed multiple renal cyst, renal calculi and hepatic cyst. We considerate the blood hypertension was the cause of the aneurysm rupture. The association of polycystic kidney disease and cerebral aneurysms is rare, the subdural hemorrhage is cause of death in the majors of the cases. We report a rare case with these rare association.

Key word: polycystic kidney disease, cerebral aneurysms; subdural hemorrhage.

Poliquistosis renal corresponde a una enfermedad autosómica recesiva mientras que el tipo dominante se asocia al síndrome de von Hippel-Lindau y al complejo de esclerosis tuberosa¹. Esta enfermedad puede ocurrir en forma familiar y clínicamente pueden ser perinatal, neonatal, infantil, juvenil y adulto¹.

La poliquistosis renal autosómica dominante (*por sus siglas en inglés* ADPKD), es llamada también poliquistosis renal del adulto, es una de las enfermedades renales hereditarias más comunes¹, afecta aproximadamente a 1:1000 individuos vivos²⁻⁵.

Se caracteriza por incremento de volumen bilateral de riñones debido a múltiples formaciones quísticas que aumentan progresivamente en tamaño y número³⁻⁵, con deterioro progresivo de la función renal hasta llegar a la insuficiencia renal terminal¹.

Se han identificado dos genes bien conocidos asociados; el PKD1 y el tipo PKD2. Las proteínas codificadas por estos genes se denominan proteínas fibroquística y poliquistina-1 y 2, respectivamente; las cuales son proteínas transmembranales implicadas en la recepción y traducción de señales intracelulares, que se localizan en los cilios primarios de las células epiteliales renales^{1,6}.

El dominio extracelular de la poliquistina-1 está involucrado en la interacción célula-célula y/o célula-matriz⁴. La poliquistina-2 es un canal no selectivo capaz de transportar iones de calcio². Se ha propuesto la participación de estas proteínas en transmitir una señal de *stop* a las células tubulares en el proceso normal de tubulogénesis. Esta señal es generada por flujo urinario; los datos de estos estudios, sugieren que algún defecto en poliquistinas puede iniciar un crecimiento aberrante que resulta en la formación de los quistes renales^{3,4}.

La mutación del PKD1 localizado en el cromosoma 16p13.3 se asoció en el 85% de los casos y el PKD2 en el cromosoma 4q21, con el 15% de los casos. Muchos individuos con la mutación PDK1 tienen falla renal a los 70 años de edad, mientras que más del 50% con mutación en PDK2 tienen adecuada función renal a esta edad^{2,6-8}. Sin embargo, mutaciones aisladas pueden ocurrir en los genes PRKCSH y SEC63. La asociación con aneurismas cerebrales con poliquistosis renal es muy rara, casos aislados han sido reportado y esta asociación cursa con alteraciones a nivel del gene PKD1⁹. Reportamos el caso de una mujer de 40 años con poliquistosis renal de tipo adulto con aneurismas cerebrales múltiples.

CASO CLÍNICO

Mujer de 40 años de edad con los siguientes antecedentes familiares: padre murió a los 42 años de edad por enfermedad vascular cerebral (EVC). La madre y tres hermanos con hipertensión arterial. Una de sus hermanas fue

tratada por trasplante renal por poliquistosis renal. La paciente era conocida hipertensa desde los 27 años de edad, recibiendo tratamiento no especificado. Se le realizaron dos cirugías por nefrolitiasis derecha y durante su tercer embarazo curso con preeclampsia.

Inició su padecimiento actual el 9 de enero de 2002; con cefalea intensa de inicio súbito, acompañada de náusea y vómito. La paciente fue encontrada en el piso del baño con pérdida del estado de alerta y por esta razón ingresó al INNN; donde fue tratada por hipertensión endocraneana y se inició manejo con nifedipina, posteriormente egreso con aparente recuperación del estado de alerta y sin déficit neurológico aparente. Dos días después la paciente presentó somnolencia persistente, cefalea intensa, por lo cual reingresó al INNN; con descontrol de presión arterial y deterioro progresivo del estado de alerta hasta llegar al coma.

A la exploración física: presentaba ojo izquierdo con úlcera corneal que no permite observar fondo ocular, no se aprecian bordes de disco óptico ni presencia de pulso venoso, isocoria de 2 mm con reflejo fotomotor lento, pero presente bilateral, reflejo corneal presente, no emite lenguaje ni obedece órdenes. Predominio de hemiceptivo. En hemicuerpo derecho, REM +++ de manera generalizada, RPE bilateral. **Sensibilidad:** evaluada únicamente al motor: hemiparesia braquicrural derecha, tono muscular discretamente incrementado de manera bilateral con dolor y esta conservada por respuesta al estímulo nociceptivo. Signos meníngeos como rigidez de nuca, Kernig, Brudzinski y Binda presentes.

En la tomografía de cráneo simple se identificó hemorragia subaracnoidea de predominio en valles silvianos, cisternas de la base e cisura interhemisférica anterior (figura 1A), así como intraventricular en tercer ventrículo y receso occipital derecho, clasificada como Fisher IV, con edema cerebral secundario a ruptura de aneurisma (figura 1B y 1C). En estudio de tomografía de abdomen en fase simple se observan múltiples lesiones quísticas en ambos riñones, los cuales presentan incremento de sus dimensiones y deformidad, de predominio renal

Recibido: 7 mayo 2009. Aceptado: 23 junio 2010.

¹Unidad Académica de Medicina. Universidad Autónoma de Nayarit. ²Departamento de Neuropatología Instituto Nacional de Neurología y Neurocirugía Manuel Velasco Suárez. ³Instituto Nacional de Enfermedades Respiratorias Dr. Ismael Cosío Villegas. ⁴Servicio de Neuroradiología. Instituto Nacional de Neurología y Neurocirugía Manuel Velasco Suárez. Correspondencia: Citlaltepētli Salinas Lara. Departamento de Neuropatología, Instituto Nacional de Neurología y Neurocirugía, Manuel Velasco Suárez. Av. Insurgentes Sur # 3871, Col. La Fama, Delegación Tlalpan, México D.F. E-mail citlaexplora@yahoo.com.mx.

izquierda, con calcificaciones puntiformes por litiasis renal (figura 2A y 2B). En la angiografía por sustracción digital de vasos cerebrales se identifican aneurismas saculares múltiples localizados en arteria cerebral media derecha (en unión de segmentos M1 y M2)(figura 3A); así como, en la arteria comunicante anterior y arteria cerebral media izquierda (segmento M1) (figura 3B). El *doppler* confirma vasoespasmio de CMs con nimodipino intra-arterial.

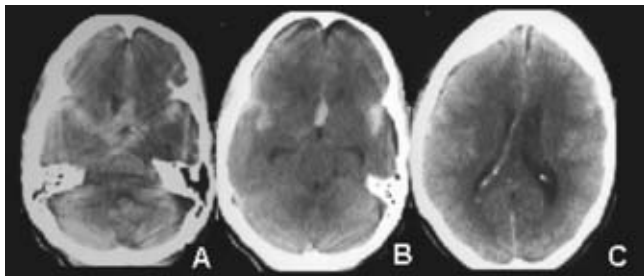


Figura 1. Cortes de tomografía computada de cráneo simple donde se observa, **A.** Hemorragia subaracnoidea de predominio en valles silvianos, **B.** Cisternas de la base e cisura interhemisférica anterior, **C.** Intraventricular en tercer ventrículo y receso occipital derecho, con edema cerebral secundario.

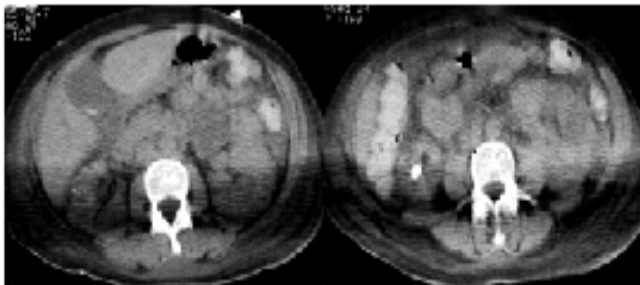


Figura 2. TAC abdominal **A.** Muestra múltiples lesiones de aspecto quístico en ambos riñones **B.** Predominio izquierdo, con presencia de cálculos y dilatación del sistema pielocalicial bilateral.

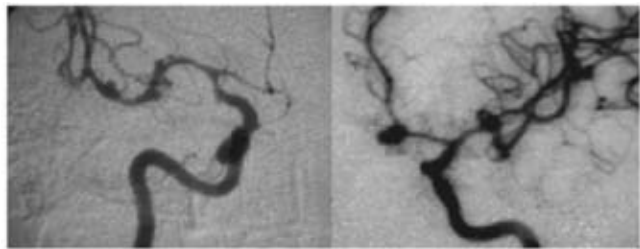


Figura 3. Imágenes de angiografía **A.** Por sustracción digital donde se identifican aneurismas saculares múltiples de arteria cerebral media derecha (segmentos M1 y M2), **B.** Así como de arteria comunicante anterior y de arteria cerebral media izquierda (segmento M1).

La paciente es sometida quirúrgicamente para *clipaje* de aneurisma de la arteria comunicante anterior. Su evolución durante algún tiempo fue estable; sin embargo, un mes después la paciente desarrolló insuficiencia renal aguda y dilatación ventricular; además, de hematoma intra-

parenquimatoso demostrado por TAC con deterioro neurológico. Falleció, se realizó autopsia completa.

HALLAZGOS HISTOPATOLÓGICOS

Los hallazgos de la autopsia son los siguientes: encefalo con un peso de 1,600 g presenta en su convexidad, circunvoluciones prominentes y vasos respetados con signos marcados de edema cerebral. Presenta además herniación de *uncus* y amígdalas cerebelosas; asimismo, a nivel de cuerpos mamilares hasta por delante del quiasma óptico presenta hemorragia prominente con aparente continuación al sistema ventricular (figura 4A). Al retiro del material hemorrágico se observa arteria comunicante anterior con un aneurisma sacular de 0.5 cm de diámetro, sin datos de ruptura. *Arteria cerebral media derecha*: con aneurisma sacular de no más de 0.3 cm de diámetro (figura 4B). *Arteria cerebral media izquierda*: aneurisma sacular de no más de 0.3 cm de diámetro, en la unión de M1-M2 y sin datos de ruptura (figura 4C). A los múltiples cortes presenta hemorragia intraparenquimatosa desde el hipotálamo hasta la porción inferior de los ganglios basales (figura 4D). El resto con relación de la sustancia *gris-blanca* conservada y ganglios basales sin alteraciones. La corteza cerebral con sus capas estratificadas, espacios de Virchow-Robin aumentados y con neuronas en parches con retracción eosinofílica. Las arterias cerebrales ateroscleróticas con proliferación de la capa media y macrófagos espumosos y linfocitos, en el domo de aneurismas con adelgazamiento de las capas y sin capa media en la mayoría del trayecto.

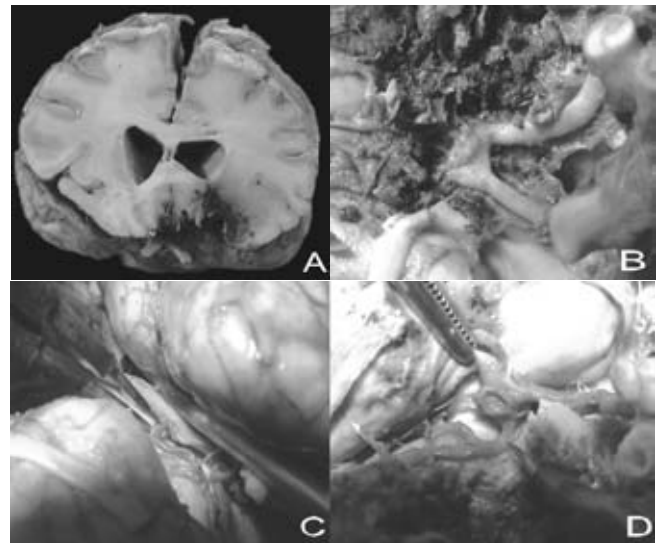


Figura 4. Aspecto macroscópicos del encéfalo. **A.** Cortes coronales del encéfalo que muestra edema, dilatación del sistema ventricular, hemorragia parenquimatosa y subdural. **B.** Presencia de aneurisma roto con presencia de hemorragia subdural de la arteria en arteria cerebral media derecha. **C.** Aneurisma de la arteria comunicante anterior. **D.** Hemorragia intraparenquimatosa.

Los riñones con un peso de 265 g presentan una superficie anfractuosa, con cicatrices retráctiles y en la mayor parte de la superficie quistes transparentes de 3 cm para el mayor y 1 cm para los menores, entre todos los quistes cubren más del 80% de toda el área, al corte los quistes contienen líquido cetrino en la mayoría y el resto contenido purulento y *litos* de no más 0.5 cm de diámetro; entre los quistes se observa parénquima normal con corteza y médula visible, las pelvecillas permeables y sin patología macroscópica aparente (figura 5 A y B), arteria renal permeable en cada una. En los riñones, los quistes presentan algunos *epitelios planos simples*, mientras otros presentan epitelio cúbico, con material proteináceo, y algunos con polimorfo nucleares y *detritus* celulares. El intersticio con fibrosis y abundantes polimorfonucleares y linfocitos. Glomérulos algunos con fibrosis y degenerados. La corteza con glomérulos congestivos únicamente, túbulos conservados en no más del 10 %.

El hígado con un peso de 1650 g, presenta una superficie color café rojizo, lisa y brillante, con una cápsula de Glisson conservada, y quiste de no más de 2 cm de diámetro y contenido líquido cetrino (figura 5C). En el hígado sin patología microscópica aparente y quiste con epitelio plano simple.

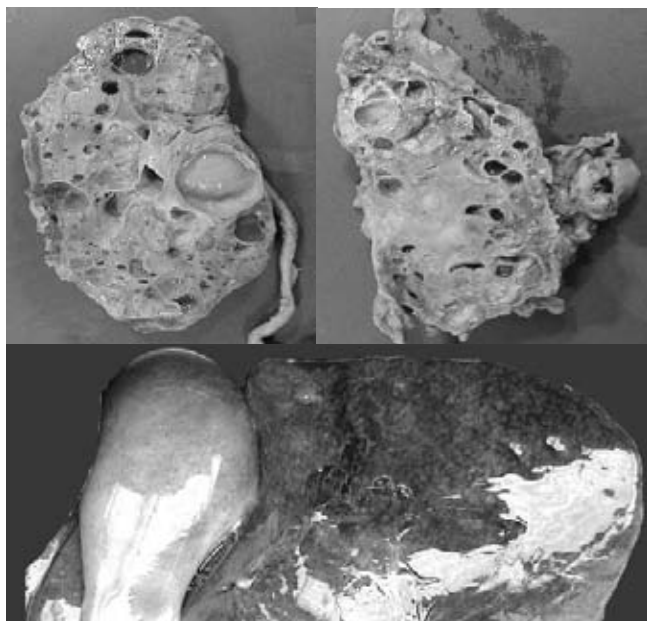


Figura 5. Aspecto macroscópico de los riñones. **A y B.** Se observa pérdida de la arquitectura normal del riñón con múltiples quistes de tamaños variables, con cálculos. **C.** Quiste hepático cerca de la vesícula biliar.

El diagnóstico con base a los hallazgos clínico-patológicos fue de una poliquistosis renal autosómica dominante del adulto, caracterizada por múltiples aneurismas de arterias cerebrales, hemorragia

subaracnoidea por ruptura de la arteria cerebral anterior en su segmento oftálmico de la base del encéfalo que irrumpe al parénquima del lóbulo frontal izquierdo, con falla orgánica múltiple, con poliquistosis renal bilateral del más del 80% de ambos riñones y pielonefritis crónica bilateral, así como un quiste hepático solitario.

Seguimiento familiar

Después se realizó detección por USR abdominal a sus hermanos, de los cuales un hermano en la sexta década de la vida se diagnóstico quistes múltiples en ambos riñones, así como quistes hepáticos en ambos lóbulos. Otra hermana en la séptima década de vida presentó dos quistes, uno en cada riñón.

DISCUSIÓN

Quistes renales pueden ocurrir en diferentes condiciones clínicas, asociados a síndromes familiares. En la forma autosómica dominante (ADPCK), en la forma autosómica recesiva (ARDCK), esclerosis tuberosa (TS)¹⁰, síndrome de von Hippel-Lindau (VHL), y enfermedad quística medular¹¹. Las manifestaciones extrarrenales se pueden presentar y diferenciar de quistes hepáticos, alteraciones cardiovasculares¹²⁻¹³, hipertensión portal, hematomas, hemagioblastomas, gangliocitomas, y fibrosis quística¹⁴, entre otros.

En la fibrosis quística se ha reportado la asociación con aneurismas cerebrales¹⁴.

Existen factores de riesgo para mutaciones del gen PKD1 como son: edad, sexo (femenino), embarazo, uso de esteroides y hormonas femeninas. Daño hepático y renal¹⁵. La severidad del problema radica en el crecimiento rápido con o sin ruptura de quistes renales y hepáticos⁹.

El síndrome de poliquistosis renal clínicamente se caracteriza por dolor abdominal, hipertensión arterial, infecciones renales crónicas y repetitivas, episodios de hematuria, cefalea, cálculos renales, aneurismas aórticos y cerebrales, prolapso de válvula mitral y aórtica, quistes hepáticos y pancreáticos¹⁻⁶. Por lo general es un padecimiento de lenta aparición con insuficiencia renal progresiva e hipertensión arterial no controlada⁸.

Las manifestaciones clínicas están relacionadas directamente con desarrollo y crecimiento de quistes renales, y la hipertensión se debe al daño renal secundario. La hipertensión y dolor son las manifestaciones clínicas más comunes, presentándose hasta en un 80%¹, mientras el dolor se presenta en el 60% de los casos⁸. El dolor agudo puede asociarse a hemorragias renales, obstrucción por piedras e infecciones de vías urinarias^{7,8}. La edad de presentación de los quistes renales varía entre los 30 a 50 años de edad^{7,8}.

Las manifestaciones renales y extrarenales de esta enfermedad son bastante variables, estas manifestaciones dependen del órgano involucrado⁷.

El deterioro de capacidad de concentración de la orina es común en estadios tempranos de la enfermedad⁹, la concentración plasmática de vasopresina se incrementa; este defecto frecuentemente es atribuido a la perturbación de la arquitectura medular por la extensa presencia de los quistes renales².

La poliquistosis hepática es la manifestación extrarenal más común, causando hepatomegalia y dolor abdominal; otros órganos pueden presentar quistes como, páncreas, ovarios y plexos coroideos⁸, también se incluyen trastornos gastrointestinales y/o cardiovasculares, siendo mas graves las anomalías de las válvulas cardíacas, disección de aorta torácica y aneurismas intracraneales (AAC)⁶, estas últimas ocurren en alrededor del 16%. El 6% sin antecedentes familiares de aneurismas².

El diagnóstico de ADPKD incluye antecedentes familiares positivos a la enfermedad, comúnmente se utiliza en ellos la ultrasonografía renal por su seguridad diagnóstica y costo. Los criterios diagnósticos por ultrasonografía en individuos con un riesgo del 50% de padecer la ADPKD incluyen: mínimo dos quistes unilaterales o bilaterales en individuos menores de 30 años de edad; dos quistes en cada riñón entre los 30 a 59 años de edad; y cuatro quistes en cada riñón en mayores de 60 años de edad².

El tratamiento actual va enfocado directamente a reducir la morbilidad y complicaciones de la enfermedad. La sobrevida de la poliquistosis renal es del 80% a un año y del 70% a 5 años^{8,9}.

La historia natural de los aneurisma de arterias cerebrales (AAC) en pacientes con ADPKD esta pobremente definida y su incidencia es más alta en comparación con la población general, siendo la ruptura de aneurisma cerebral, la complicación más temida, y se presenta del 4 al 7%, el 54% cursan con hipertensión arterial y sólo el 26% presentan presión sanguínea dentro de parámetros normales¹⁰⁻¹⁷. Los aneurismas cerebrales han sido reportados tanto en familias con expresión de PKD2 como en PKD1. El perfil del paciente con ADPKD admitido por ruptura de AAC es en edad promedio de 41 años, similar a la observada en pacientes con ruptura de AAC espontánea familiar¹³⁻¹⁵. Por lo general los aneurismas cerebrales cursan con ruptura ocasionando sangrados / hematomas y muerte¹⁶.

Beltramello A, et al¹⁰ reportaron 14 casos de esclerosis tuberosa y aneurismas cerebrales, los cuales no cumplían con todos con todos los criterios diagnósticos de la esclerosis tuberosa, ni todos los casos presentaban poliquistosis renal, además presentaban signos de displasias vasculares, llamándola esclerosis de tipo incompleta o frustrada.

La angiografía TAC es un método diagnóstico de AAC, cuando no está contraindicada la administración de medios de contraste. Recien, el desarrollo de la angiografía por resonancia magnética ofrece un método no invasivo para visualizar los AAC, con una sensibilidad del 86 al 95% y una especificidad de 100%⁵⁻¹⁶⁻¹⁸.

REFERENCIAS

1. Badani KK, Hemal AK, Menon M. Autosomal dominant polycystic kidney disease and pain – a review of the disease from aetiology, evaluation, past surgical treatment options to current practice. *J Postgrad Med* 2004; 50: 222-6.
2. Torres VE, Harris PC, Pirson Y. Autosomal dominant polycystic kidney disease. *Lancet* 2007; 14: 369: 1287-301.
3. Rodríguez PJC, Torres GMJ. Poliquistosis renal autosómica dominante: mecanismos moleculares y nuevas posibilidades terapéuticas. *Nefrología* 2006; 26: 6: 651-2.
4. Paterson AD, Magistroni R, He N, Wang K, Johnson A, Fain P, et al. Progressive Loss of Renal Function Is an Age-Dependent Heritable Trait in Type 1 Autosomal Dominant Polycystic Kidney Disease. *J Am Soc Nephrol* 2005; 16: 755-62.
5. Graf S, Schisshma A, Eberhardt KE, Istel R, Stiasny B, Schulze BD. Intracranial aneurysms and dolichoectasia in autosomal dominant polycystic kidney disease. *Nephrol Dial Transplant* 2002; 17: 819-23.
6. Torres GM, Rodríguez PJC, Hernández SCR, Anabitarte A, Caballero A, Vázquez C, et al. Molecular diagnosis of autosomal dominant renal polycystic disease in the Autonomous Community of the Canary Islands. *Nefrología* 2006; 26: 6: 666-72.
7. Romão EA, Neto MM, Teixeira SR, Muglia VF, Vieira-Neto OM, Dantas M. Renal and extrarenal manifestations of autosomal dominant polycystic kidney disease. *Braz J Med Biol Res* 2006; 39: 533-8.
8. Sessa A, Righetti M, Battini G. Autosomal recessive and dominant polycystic kidney diseases. *Minerva Urol Nefrol* 2004;56:329-38.
9. Everson GT, Taylor MR. Management of polycystic liver disease. *Curr Gastroenterol Rep* 2005;7:19-25.
10. Beltramello A, Puppini G, Bricolo A, Andreis IA, el-Dalati G, Longa L, et al. Does the tuberous sclerosis complex include intracranial aneurysms? A case report with a review of the literature. *Pediatr Radiol* 1999;29:206-11.
11. Hartman DS. Renal cystic disease in multisystem conditions. *Urol Radiol* 1992;14:13-7.
12. Bajwa ZH, Sial KA, Malik AB, Steinman TI. Pain patterns in patients with polycystic kidney disease. *Kidney Int* 2004; 66:1561-9.
13. Torres VE. Water for ADPKD? Probably, yes. *J Am Soc Nephrol* 2006; 17: 2089-91.
14. Matsuda O, Ideura T, Shinoda T, Shiigai T, Takeuchi H, Chen WC, et al. Polycystic kidney of autosomal dominant inheritance, polycystic liver and congenital hepatic fibrosis in a single kindred. *Am J Nephrol* 1990;10:237-41.
15. Lugagne PM, Benoit G. Autosomal dominant polycystic kidney in adults. *Ann Urol (Paris)*. 1990;24(4):265-71.
16. Kanne JP, Talner LB. Autosomal dominant polycystic kidney disease presenting as subarachnoid hemorrhage. *Emerg Radiol* 2004;11(2):110-2.
17. Schrier Robert W, Belz Mark M, Johnson Ann M, Kaehny William D, Hughes Richard L, Rubinstein David, et al. Repeat imaging for intracranial aneurysms in patients with autosomal dominant polycystic kidney disease with initially negative studies: A prospective ten-year follow-up. *J Am Soc Nephrol* 2004; 15:1023-8.
18. Yanaka K, Nagase S, Asakawa H, Matsumaru Y, Koyama A, Nose T. Management of unruptured cerebral aneurysms in patients with polycystic kidney disease. *Surg Neurol* 2004;62:538-45.