

Enfermedad poliquística

Karen V. Silva-Vidal,* Nahum Méndez-Sánchez*

RESUMEN

La fisiopatología de la enfermedad poliquística o poliquistosis es compleja. Se ha propuesto que la estructura y función de los cilios primarios son parte esencial para que se desarrollen los quistes en varios órganos. Aunque el término enfermedad poliquística usualmente se atribuye a los riñones, ésta también participa en otros órganos como el hígado, páncreas, pulmones, bazo, ovarios, testículos, epidídimo, tiroides, útero, vejiga, piel y glándula mamaria. El objetivo de esta revisión es analizar los conceptos actuales de la enfermedad poliquística en diversos órganos viscerales, sus características clínicas, el diagnóstico y el tratamiento actual.

Palabras clave. Enfermedad poliquística. Cilio primario. Órganos viscerales.

ABSTRACT

The pathophysiology of polycystic disease is complex. It has been proposed that the structure and function of primary cilia are an essential part to develop cysts in several organs. Although the term polycystic disease usually attributes to that form in the kidneys, it also occurs in other organs such as liver, pancreas, lungs, spleen, ovaries, testes, epididymis, thyroid, uterus, bladder, skin and mammary gland.

The aim of this review is to analyze the current concepts of polycystic disease in several visceral organs, clinical features, diagnosis and current treatment.

Key words. Polycystic disease. Primary cilia. Visceral organs.

INTRODUCCIÓN

Los cilios primarios son orgánulos inmóviles y únicos, que emergen desde la superficie de las células eucariotas.¹ Tienen una estructura a base de microtúbulos que forman la parte central llamada axonema y poseen proteínas especializadas. Una estructura ciliar y/o localización de las proteínas ciliares inadecuadas resulta en un gran número de enfermedades llamadas ciliopatías, entre ellas la formación de quistes en varios órganos.²

Los cilios son organelos mecanorreceptores y quimiosensoriales,^{3,4} que participan en la transmisión de señales de la matriz extracelular al interior de la célula,^{5,6} como la transducción de señales de calcio, cuando existe un complejo de proteínas (poliquistinas) funcional. Este complejo se activa con el doblamiento del cilio, el cual es inducido por el flujo de fluido del órgano, lo que resulta en un aumento transitorio intracelular de calcio que conlleva a crecimiento celular, diferenciación, proliferación y apoptosis. La disfunción mecanosensorial ocasiona bajos niveles de calcio intracelular, resultando en aumento de la proliferación celular, inhibición de la apoptosis y la formación de quistes.

La enfermedad poliquística afecta a diversos órganos viscerales, por lo que se describirá esta enfermedad por separado y se hablará sobre las características clínicas, diagnóstico y tratamiento en cada uno de los órganos afectados.

ENFERMEDAD RENAL POLIQUÍSTICA

Surge esporádicamente como anomalía del desarrollo o es adquirida en la vida adulta; esta última es causada por edad avanzada, diálisis, medicamentos y hormonas.⁷ La mayoría son hereditarias, siendo las más comunes la enfermedad renal autosómica dominante (ADPKD) y autosómica recesiva (ARPKD);⁷ éstas resultan en enfermedad renal en etapa terminal (ERET) en adultos y niños, respectivamente.

Autosómica dominante

Es la más común, de inicio tardío y menos severa. Se caracteriza por quistes bilaterales en el epitelio tubular renal y en otros órganos.⁸ La ADPKD causa 5-10% de los casos de ERET; esta última se presenta hasta la 4a a 6a

* Investigación Biomédica, Fundación Clínica Médica Sur.

Correspondencia:

Dr. Nahum Méndez-Sánchez.

Puente de Piedra Núm. 110, Col. Toriello Guerra, Deleg. Tlalpan, México, D.F. C.P. 14050. Tel: 54247200 Ext. 4211.

Correo electrónico: nmendez@medicasur.org.mx

décadas de la vida, debido a una hipertrofia compensatoria de las nefronas. De todos los pacientes a los que se les realiza diálisis 7-10% es por esta causa; al igual que 5-10% de todos los trasplantes.^{7,9,10} Ocurre en 1/400-1/1,000 pacientes en todos los grupos étnicos¹¹ y afecta alrededor de 4 a 6 millones de personas en el mundo.⁷

Es más frecuente en el género masculino. Estudios en roedores castrados han mostrado que la progresión del tamaño renal y volumen quístico es limitada, sin embargo, al administrarles testosterona ocurre lo contrario.³ Los andrógenos estimulan el sistema renina-angiotensina y el sistema endotelial, lo que resulta en un crecimiento quístico rápido; mientras que en las mujeres los estrógenos suprimen ambos sistemas.^{12,13}

Estudios previos han mostrado la presencia de mutaciones en los genes poliquística 1 (PKD1) (85%) y/o 2 (PKD2) (15%).¹⁴ Estos genes codifican proteínas transmembrana que funcionan como un canal iónico mecanosensorial complejo, participan en la adhesión celular y regulan la matriz extracelular en las células ciliadas hepáticas y renales.^{15,16} La localización de estas proteínas se extiende fuera de los túbulos renales a otros epitelios resultando en manifestaciones extra-renales, como litiasis renal, aneurismas cerebrales, enfermedad cardíaca (hipertensión, hipertrofia ventricular izquierda, derrames pericárdicos y anomalías valvulares), enfermedad diverticular, hernias e infertilidad en el hombre (quistes en vesículas seminales).¹⁷ Los pacientes presentan hipostenuria y como complicación hipertensión arterial hasta en 70% de los casos antes de llegar a disfunción renal.¹⁸ Otras manifestaciones son hematuria, poliuria, dolor en flancos e infecciones de vías urinarias recurrentes. Se ha demostrado que el volumen quístico aumenta de forma exponencial.^{19,20} Por otro lado, en la ADPKD los quistes también aparecen en otros sitios, como el hígado, vesícula seminal, páncreas, quistes de crecimiento lento en aracnoides (8%) y quistes espinales meníngeos (< 2%).¹⁷

Para establecer el diagnóstico, el ultrasonido renal es más sensible (95%) en menores de 30 años para PKD1 (aumento de tamaño renal, contornos irregulares y múltiples quistes) y sólo se detectan los quistes si son > 8 mm.^{10,22} Otros métodos específicos son la resonancia magnética (RM) y la tomografía computarizada (TC).

El tratamiento de esta enfermedad se basa en controlar las manifestaciones clínicas y evitar un mayor deterioro de la función renal, en relación con esto, están indicados los inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina o antagonistas de receptores de angiotensina II¹⁸ y agentes no opioides; se recomienda evitar analgésicos nefrotóxicos o antiinflamatorios no-esteroides (AINES),

mientras que los antidepresivos tricíclicos se pueden usar en caso de dolor crónico. En crisis agudas se indican narcóticos, bloqueo del nervio esplácnico, aspiración del quiste o terapia esclerosante.^{20,22,23} El tratamiento quirúrgico consiste en descompresión quirúrgica, penetración laparoscópica, denervación renal y nefrectomía. Como medidas de nefroprotección se deben restringir las proteínas a 0.6 g/kg de peso/día y una ingesta hídrica mínima de 2,000 cm³/día.

Se ha revelado en autopsias que más de 80% de los pacientes muere por razones cardiovasculares y no por ERET;^{24,25} por lo que es importante considerar la prevención, sobre todo la búsqueda intencionada de aneurismas en pacientes con historia familiar, ya que la incidencia de ruptura es cinco veces mayor que en la población en general.

Autosómica recesiva

Se caracteriza por un patrón de dilataciones fusiformes bilaterales (microquistes de 4 mm de diámetro) desde la médula hacia la corteza renal; el cual puede ser evidente en útero. Está confinada a túbulos colectores y vías biliares. Tiene una incidencia de 1:20000 nacidos vivos.²⁶ El gen causal es PKHD1 que codifica fibrocistina. A menudo causa muerte fetal o neonatal debido al gran crecimiento renal y a hipoplasia pulmonar. La falla hepática y la insuficiencia renal se desarrollan en la mayoría de los neonatos que sobreviven el periodo perinatal.^{7,27} Por otro lado, se manifiesta por oligohidramnios, bajo gasto urinario fetal, hepatomegalia, fibrosis hepática congénita, dilatación de los conductos biliares, así como puede desarrollar secuencia de POTTER (hipoplasia pulmonar, facies típicas y anomalías en extremidades).²⁸ Aproximadamente 45% debutan con anomalías hepáticas y 30% de los neonatos fallecen por insuficiencia respiratoria debido a hipoplasia pulmonar.²⁸ El tratamiento se basa en la estabilización de la función respiratoria por medio de ventilación mecánica. Si el paciente presenta anuria u oliguria, se debe realizar diálisis peritoneal en los primeros meses de vida.

Nefronoptosis familiar

Es autosómica recesiva y se caracteriza por quistes restringidos a la unión corticomedular, riñones de tamaño normal o reducido. Es la primera causa genética de ERET en las primeras tres décadas de la vida.²⁹ Se han identificado mutaciones en 11 diferentes genes (NPH1 al 11) causantes.^{29,30} Existen tres tipos: la juvenil,^{31,32} en adoles-

centes³³ y la infantil,³⁴ causadas por mutaciones en NPH1, NPH2 y NPH3, respectivamente. Las manifestaciones típicas son la hiponatremia, crecimiento retardado, anemia, poliuria e insuficiencia renal progresiva.⁷

Enfermedad medular quística

Es autosómica dominante, se manifiesta igual que la nefronoptosis familiar; sin embargo, es menos grave y aparece en la vida adulta. Es causada por mutaciones en MCKD1 o MCKD2 y los quistes se restringen a la médula renal.³⁵⁻³⁷

OTRAS ENFERMEDADES RENALES QUÍSTICAS

Otras nefropatías quísticas hereditarias menos frecuentes relacionadas con defectos ciliares son el síndrome de Bardet-Biedl, causado por varios defectos genéticos (proteína BBS8 presente en el cuerpo basal y centrosoma) y caracterizado por displasia quística renal,³⁸ y el síndrome orofacio-digital tipo 1 cuyo defecto se encuentra en una proteína codificada por el gen CXORF5-1 (localizada en el centrosoma).³⁹

ENFERMEDAD HEPÁTICA POLIQUÍSTICA (PLD)

Se caracteriza por numerosos quistes simples de crecimiento lento con un diámetro ≥ 1 cm⁴⁰⁻⁴² y sin evidencia de infección o traumatismo.⁴⁰ Ésta se encuentra presente hasta en 80% de los casos de ADPKD.^{43,44} La PLD aislada afecta menos de 0.01% de la población en general.⁴⁵ Es más prevalente en mujeres por la exposición a estrógenos durante el embarazo, por anticonceptivos orales o la terapia de reemplazo hormonal, ya que se promueve y acelera la progresión.⁴⁶

Esta enfermedad es debida a una mutación en los genes hepatocistina (PRKCSH) o el Sec 63, en 25-40% de los casos,^{47,48} las cuales afectan la función normal del retículo endoplásmico causando mayor dilatación intralobular de los conductos biliares.⁴⁹ Los genes PKD1 y PKD2 se asocian con menos frecuencia.

Los quistes surgen debido a una malformación de la placa ductal en el desarrollo embrionario del hígado, causando conductos biliares ductales intralobulares discretos que se conservan porque no se someten a apoptosis y pueden estar sujetos a dilatación progresiva. Existe también un balance alterado entre la secreción de fluidos (regulada por AMPc) y la absorción en el lumen de los conductos biliares. Los cilios tienen capacidad mecanosenso-

rial, por lo que modulan los niveles intracelulares de AMPc y Ca²⁺.⁵⁰⁻⁵² La secretina es un agonista de AMPc que estimula en los colangiocitos la inserción de numerosos transportadores y canales dentro de la membrana apical, para promover la producción de fluido en los quistes hepáticos. Se ha demostrado que la supresión de AMPc con análogos de somatostatina en ratas resulta en una reducción de 22-60% del tamaño de los quistes hepáticos.⁵³ El decremento de los niveles citoplasmáticos de Ca²⁺ y aumento de los niveles de AMPc ocasiona hiperproliferación de los colangiocitos en la poliquistosis hepática.^{50,54}

El 80% son asintomáticos, usualmente el diagnóstico es incidental.^{55,56} Pueden presentar dolor y distensión abdominal por el aumento de los quistes o hepatomegalia masiva, saciedad temprana, náusea, vómito, reflujo gastroesofágico, disnea, obstrucción del flujo venoso hepático (síndrome de Budd-Chiari), síndrome de vena cava inferior, ictericia, ascitis o colecistitis por la compresión de la vasculatura, estructuras ductales hepáticas u órganos gastrointestinales adyacentes. Entre las complicaciones destacan el sangrado, infección, torsión, ruptura del quiste.⁴⁴ Existen enfermedades extra-hepáticas asociadas como aneurisma arterial intracraneal (6-16%), prolapso de la válvula mitral (25%) y diverticulosis colónica. Es recomendable buscar aneurismas en los pacientes mayores a 30 años o en aquéllos con historia familiar de EVC o aneurismas arteriales intracraneales por medio de RM angiográfica.

Desde el punto de vista clínico puede haber alteración en las pruebas de funcionamiento hepático en pacientes sintomáticos.^{57,58} El 45% de los pacientes pueden tener CA19-9 elevado en respuesta a la infección quística hepática, sin prueba de malignidad.^{40,59}

Los métodos de diagnóstico más utilizados son ultrasonido abdominal (quistes de paredes lisas, anecoicos y bien circunscritos) y TC;⁶⁰ sin embargo, la RMN es más sensible y específica.⁶¹

Existen varias clasificaciones, entre ellas la de Gigot's, que sirve para definir la severidad e identificar a los candidatos de fenestración de los quistes sintomáticos.⁶²

El objetivo del tratamiento es reducir los síntomas, reduciendo el volumen hepático.⁴⁰

Pacientes con Gigot's tipo I/II, sintomáticos en los que no se puede realizar cirugía, está indicado el manejo con análogos de somatostatina (octreótido o lanreótido),⁶³ sin embargo, sólo reducen 3-5% del volumen hepático.^{41,64}

En pacientes en etapa avanzada, el pilar del tratamiento son las técnicas que incluyen aspiración del quiste, fenestración, resección del segmento hepático o trasplante hepático. Pacientes con 1-5 quistes dominantes largos o

con diámetro mayor a 5 cm, se han visto beneficiados con embolización arterial, al igual que con escleroterapia percutánea.^{40,65} La resección hepática está indicada en aquellos con PLD avanzada, con hepatomegalia masiva, pero al menos con un segmento normal.⁶⁶

El trasplante hepático es el único tratamiento para aquellos con enfermedad severa y en los que es insuficiente la resección parcial con o sin fenestración.

La falla hepática y la muerte en la enfermedad coexistente con ADPKD se ha estimado en 10%;⁶¹ la presencia de éstas en enfermedad aislada es rara.

ENFERMEDAD PANCREÁTICA POLIQUÍSTICA

Es un hallazgo relativamente frecuente en quienes se les realiza una ecografía abdominal, siendo la prevalencia de 20%.⁶⁷ Las lesiones quísticas se clasifican en pseudoquistes (85-90%) y quistes verdaderos.⁶⁸ A su vez estos últimos se clasifican en no-neoplásicos y neoplasias pancreáticas quísticas.⁶⁹ La categorización es importante, ya que los no-neoplásicos sintomáticos son los únicos que requieren tratamiento. Más aun, pueden estar aislados, asociados a la enfermedad de Von Hippel- Lindau⁷⁰ o aparecer en 7-10% de los pacientes con PKD.⁷¹

Los pseudoquistes pueden ser congénitos, parasitarios o secundarios seguidos de una pancreatitis aguda (5-8%), crónica (10-20%) y traumatismo.⁷¹

Por su parte, los neoplásicos se clasifican, según la OMS, en serosos, mucinosos, mucinosos papilares intraductales y sólidos pseudopapilares.

El cistadenoma seroso (30%) se considera una neoplasia benigna; siendo más frecuente microquístico y múltiple (panal de abeja).⁶⁷ El cistoadenoma mucinoso (45-50%) es redondeado y de superficie lisa, puede ser uniloculado o multiloculado y la presencia de estroma similar al ovárico es altamente sugestiva de esta patología, puede presentar degeneración maligna y se localiza en cuerpo o cola del páncreas (6-36%).⁷² El tumor mucinoso papilar intraductal (25%) del conducto principal o de las ramas secundarias afecta más al género masculino, se localiza en la cabeza del páncreas y la imagen característica es en racimo de uvas. Por su parte, el del conducto principal (> 1 cm) es indicación de cirugía, posee mayor porcentaje de malignidad (60-92%),⁶⁷ puede originar pancreatitis y en la endoscopia es característico el "signo del ojo de pescado" (dilatación de la papila con salida de mucina). En el de ramas secundarias puede ser indicado el tratamiento expectante, comunica con el conducto principal sin dilatación, posee menor

porcentaje de malignidad y se localiza en la cabeza del páncreas.⁷² El tumor sólido pseudopapilar por lo general posee un componente sólido y uno quístico, así como potencial de malignidad y se caracteriza por un estroma de tipo mixoide; este último siempre debe resecarse sin importar el estadio.⁷³

Entre las manifestaciones más comunes se encuentran el dolor abdominal, náusea, vómito, saciedad temprana y pérdida de peso.⁷³

El diagnóstico se realiza con un algoritmo que incluye TAC contrastada, RM, US endoscópico, colangiopancreatografía retrógrada endoscópica, biopsia por aspiración de aguja fina y análisis de fluido (ACE, CA19-9, CA 125, CA 72-4 y amilasa). El tratamiento quirúrgico se indica en todos los pacientes que sean sintomáticos, las IPMN del conducto principal, de ramas secundarias > 30 mm y con nódulos murales, todos los quistes mucinosos y las tumores sólidos pseudopapilares.⁷²

SÍNDROME DE OVARIOS POLIQUÍSTICOS

Se caracteriza por ovarios poliquísticos, anovulación, hiperandrogenismo (70%), resistencia a la insulina, hiperinsulinemia, disfunción de las células beta-pancreáticas e hiperlipidemia.⁷⁴⁻⁷⁶ Afecta alrededor de 20% de las mujeres en edad reproductiva.⁷⁷ No se conoce con precisión la patogénesis; sin embargo, la literatura muestra estudios a nivel genético.⁷⁸⁻⁸¹ El gen DKK1 participa en la embriogénesis y en la regulación celular se sobre-expresa en la teca ovárica. DNAJB1 se encuentra infra-expresado en ovarios de pacientes y participa en las vías de señalización de andrógenos.^{80,82} Las manifestaciones incluyen irregularidades menstruales (oligomenorrea o amenorrea), hirsutismo, acné persistente, alopecia dependiente de andrógenos, obesidad abdominal, hipertensión, depresión, e infertilidad.⁸³ Están predispuestas dislipidemias, junto con desórdenes cardiovasculares.⁸⁴

El diagnóstico requiere mínimo tres de cuatro criterios Rotterdam, los cuales incluyen:

- Evidencia clínica (hirsutismo) o bioquímica de hiperandrogenismo (niveles séricos de testosterona elevados o signos de exceso de andrógenos).
- Anovulación crónica (anovulación irregular o ausencia de ocho o menos ciclos menstruales al año).
- Ovarios poliquísticos (12 o más folículos antrales en un rango de 2 a 9 mm y aumento del volumen ovárico de al menos 10 mL³).
- Exclusión de otros desórdenes:

- Hiperplasia adrenal congénita.
- Tumores secretores de andrógenos.
- Síndrome de Cushing;⁸³ cabe mencionar la existencia de otros criterios.

Recientemente, un meta-análisis mostró que las mujeres con SOP tienen mayor riesgo de resultados adversos en el embarazo (diabetes mellitus gestacional, parto prematuro o pretérmino) y de complicaciones neonatales (admisión a Unidad de Cuidados Intensivos Neonatales y bajo peso al nacer). Por lo que es necesario prevenir estas complicaciones, estableciendo directrices para la supervisión durante el embarazo y el parto.⁸⁵

El tratamiento incluye, principalmente:

- Dieta.
- Control de peso.
- Ejercicio.
- Cirugía bariátrica en pacientes con obesidad mórbida.

El exceso de hormona luteinizante, insulina y o/ andrógenos requiere antagonistas de receptores de estrógenos, tamoxifeno, inhibidores de aromatasa, glucocorticoides y gonadotropinas.^{86,87} La metformina es el agente de primera línea para intolerancia a la glucosa asociada a SOP y el citrato de clomifeno como inductor de ovulación. La diatermia ovárica laparoscópica se reserva para aquellas pacientes en las que la terapia con gonadotropina no es práctica; es efectiva en menos de 50% de las mujeres y se requieren medicamentos para inducir la ovulación cuando por sí sola no resulta en ovulación espontánea.⁸⁸

ENFERMEDAD POLIQUÍSTICA EPIDÉRMICA O ESTEATOCITOMA MÚLTIPLE

Es extremadamente rara y se caracteriza por múltiples nódulos (pocos mm hasta 3 cm) suaves compresibles en la dermis. Usualmente aparecen o se vuelven más grandes en la pubertad o tempranamente en la vida adulta. Aparecen en cualquier parte del cuerpo; son más comunes en donde el aparato pilosebáceo está bien desarrollado como en el tronco (área preesternal), cuello, axila, región inguinal, escápula y extremidades proximales. Carecen de punto lagrimal. Es heredado de forma autosómica dominante o bien puede surgir esporádicamente en algunos casos.^{89,90} La mutación es en el gen que codifica los filamentos

intermedios de la queratina (Keratina 17) y se caracteriza por una pérdida de la integridad estructural en las células que expresan esa queratina. Se considera un desorden benigno, pero en algunos pacientes se presenta una variante inflamatoria severa llamada supurativa.⁹¹

POLIKUISTOSIS INTESTINAL

La neumatosis quística intestinal es la formación de quistes mucosos y submucosos intramurales llenos de gas, localizados en la pared del sistema gastrointestinal. Contienen una mezcla en cantidades variables de nitrógeno, hidrógeno, oxígeno, dióxido de carbono, butano, propano, metano, etano y argón.⁹² Se presentan en intestino delgado (42%), colon (36%)⁹³ y la localización extraintestinal es poco común. La forma infantil es más severa y fulminante; se asocia a edema de la pared intestinal, isquemia y enterocolitis necrotizante.⁹³

ENFERMEDAD POLIQUÍSTICA PULMONAR

Un quiste pulmonar es una estructura llena de aire rodeada por una pared delgada (< 3 mm).⁹⁴ Se estima una incidencia de 3.4 a 7.8 por cada 1,000,000 habitantes.⁹⁵ Existen varias causas de enfermedad quística pulmonar:

Linfangioleiomiomatosis

Afecta principalmente a pulmones, es lentamente progresiva y se caracteriza por células musculares lisas atípicas que proliferan a lo largo de los vasos linfáticos, ocasionando destrucción quística pulmonar, tumores abdominales (angiomilipomas) y obstrucción linfática, de las vías aéreas y vasos sanguíneos.⁹⁶ La infiltración celular peribronquiolar lleva a obstrucción bronquiolar y se caracteriza por presentar aire atrapado, destrucción del parénquima pulmonar y finalmente resulta en quistes pulmonares.

Afecta casi exclusivamente a mujeres en edad fértil, cuya incidencia es de 1-5 por cada millón. Ocurre en 30% de las mujeres con esclerosis tuberosa⁹⁷ y ambas tienen los mismos hallazgos histológicos y son causadas por mutaciones en los genes TSC (supresores de tumores) que codifican hamartina y tuberina; la disfunción de estas proteínas activa la vía del complejo mTOR.

El síntoma más común es disnea progresiva (70%); otras manifestaciones son fatiga, tos no productiva, derrame pleural quiloso, ascitis quilosa, dolor de pecho, sibilan-

cias, distensión abdominal, edema en las extremidades, hemoptisis, y pérdida de peso. El neumotórax espontáneo puede ocurrir en 40-80% de los pacientes.

La función pulmonar revela un patrón restrictivo en etapas tempranas, y obstructivo en etapas avanzadas. Muchos pacientes muestran radiografías de tórax normales o bien pueden presentar infiltrados simétricos reticulares o reticulonodular intersticial y volumen pulmonar normal o aumentado. Mientras que la TC de alta resolución es más útil; ésta identifica numerosas lesiones quísticas, simétricas, dispersas, con pared quística delgada y parénquima pulmonar normal.

La eficacia de los tratamientos actuales es limitada. Se sabe que los inhibidores de mTOR y sirolimus estabilizan la función pulmonar y mejoran la calidad de vida del paciente. Existen otros agentes terapéuticos en estudio como supresores de estrógenos, metaloproteinasas inhibidoras de matriz, estatinas, inhibidores de VEGF. Se cree que es una enfermedad metastásica de origen extrapulmonar, ya que es recurrente en pacientes trasplantados.

Histiocitosis pulmonar de células de Langerhans

Se caracteriza por infiltración de uno o más órganos, específicamente pulmones, huesos, glándula pituitaria, piel, membranas mucosas, nódulos linfáticos e hígado, por células de Langerhans, las cuales derivan de la línea monocito-macrófago que presentan núcleo grande e inclusiones citoplásmicas denominadas gránulos de Birbeck.^{98,99}

Es más prevalente en la segunda y cuarta décadas de la vida; su incidencia es de 1 a 2 por cada millón de adultos y de dos a diez casos por cada millón de niños. Las manifestaciones clínicas son inespecíficas, pueden presentar tos no-productiva, disnea y neumotórax espontáneo. El 25% se detectan incidentalmente en TC de tórax de rutina. Las pruebas de función pulmonar resultan en patrón obstructivo, restrictivo o mixto. Los datos radiológicos son bilaterales, nódulos simétricos de 1 cm, predominantemente distribuidos en la parte superior y media pulmonar. Los quistes son usualmente irregulares y los nódulos tienden a confluir y a extenderse al lóbulo inferior conforme la enfermedad progresa. El diagnóstico se puede hacer con TC; siendo un dato patognomónico la combinación de quistes con nódulos en parte superior del pulmón.

QUISTES ESPLÉNICOS

El bazo es el órgano con la menor frecuencia de aparición de quistes.¹⁰⁰ En 1924, Fowler, *et al.* propusieron

una clasificación¹⁰¹ que incluía a la enfermedad poliquística esplénica como quistes verdaderos afectando a la mayor parte del parénquima; sin embargo, su complejidad no la hacía práctica. Posteriormente fue modificada por Martin, *et al.*, quienes la dividieron en primarios (parasitarios y no parasitarios); y en secundarios o falsos, los cuales normalmente se deben a traumatismo abdominal (75%), infecciones, hemorragias o infarto esplénico.¹⁰² Los quistes primarios no parasitarios pueden ser congénitos (epidermoides y dermoides) o neoplásicos (linfangiomas o hemangiomas quísticos). A nivel mundial existen menos de 1,000 casos de quistes esplénicos;¹⁰³ su incidencia es de 0.05 a 2%,¹⁰⁴ de los cuales la mayoría son quistes parasitarios (*Echinococcus granulosus*). Se desconoce la fisiopatología del bazo múltiple o poliquístico y únicamente se han reportado pocos casos en la literatura.¹⁰⁵ La mayoría son asintomáticos y las manifestaciones aparecen por efecto de masa cuando el tamaño quístico excede los 4 cm.¹⁰⁰ El US y la TC abdominal con contraste son útiles en el diagnóstico; se pueden encontrar elevaciones del CA 19-9 en el quiste epidermoide. Los quistes asintomáticos no parasitarios menores a 5 cm pueden vigilarse con US o TC cada año, durante cinco años. La esplenectomía parcial laparoscópica es el tratamiento de elección; mientras que la esplenectomía total se reserva para quistes muy grandes, completamente cubiertos por parénquima esplénico, situados en el hilio esplénico o en los múltiples. El resto de las técnicas, aunque preservan el bazo, tienen una alta tasa de recurrencia.¹⁰⁶

CONCLUSIONES

A pesar de que la poliquistosis afecta a múltiples órganos, son el riñón, hígado, páncreas y ovario los más frecuentemente afectados. Sin embargo, con el incremento del uso del ultrasonido y otros métodos de imagen, se ha vuelto frecuente el hallazgo de quistes en estos órganos sin tener relación con los síntomas del paciente, siendo comúnmente hallazgos incidentales.

Se sabe que los cilios primarios tienen un papel decisivo en la génesis de la poliquistosis causada por defectos en sus múltiples proteínas, las cuales son multifuncionales y se expresan en otros orgánulos celulares, por lo que el fenotipo de la poliquistosis es muy variado en cuanto a afectación de otros órganos, tamaño y localización de los quistes. Es necesario caracterizar los mecanismos moleculares, por lo que los defectos ciliares dan lugar a complejas alteraciones de la biología celular tubular que originan los quistes.

ABREVIATURAS

- **ADPKD:** enfermedad renal autosómica dominante (por sus siglas en inglés *Autosomal Dominant Polycystic Kidney Disease*).
- **ARPKD:** enfermedad renal autosómica recesiva (por sus siglas en inglés *Autosomal Recessive Polycystic Kidney Disease*).
- **ERET:** enfermedad renal en etapa terminal.
- **PKD1:** gen poliquistina 1 (por sus siglas en inglés *Polycystic Kidney Disease 1*).
- **PKD2:** gen poliquistina 2 (por sus siglas en inglés *Polycystic Kidney Disease 2*).
- **RM:** resonancia magnética.
- **TC:** tomografía computarizada.
- **AINES:** antiinflamatorio no-esteroideo.
- **POTTER:** hipoplasia pulmonar, facies típicas y anomalías en extremidades.
- **NPH:** nefronoptosis.
- **MCKD1:** enfermedad renal quística medular 1 (autosómica dominante).
- **PLD:** enfermedad hepática poliquística.
- **AMPc:** adenosin monofosfato cíclico.
- **EVC:** enfermedad vascular cerebral.
- **OMS:** Organización Mundial de la Salud.
- **TAC:** tomografía axial computarizada.
- **US:** ultrasonido.
- **IPMN:** neoplasia papilar mucinosa intraductal (por sus siglas en inglés).
- **SOP:** síndrome de ovario poliquístico.
- **LAM:** linfangioleiomiomatosis.
- **TSC:** *Tuberous Sclerosis Complex*.
- **VEGF:** *Vascular endothelial growth factor*.

REFERENCIAS

1. Pazour GJ, Witman GB. The vertebrate primary cilium is a sensory organelle. *Curr Opin Cell Biol* 2003; 15: 105-10.
2. Hildebrandt F, Benzing T, Katsanis N. Ciliopathies. *N Engl J Med* 2011; 364: 1533-43. doi: 10.1056/NEJMra1010172.
3. Abdul-Majeed S, Nauli SM. Calcium-mediated mechanisms of cystic expansion. *Biochim Biophys Acta* 2011; 1812:1281-90. doi: 10.1016/j.bbdis.2010.09.016.
4. Abou Alaiwi WA, Lo ST, Nauli SM. Primary cilia: highly sophisticated biological sensors. *Sensors (Basel)* 2009; 9: 7003-20. doi: 10.3390/s90907003.
5. Christensen ST, Pedersen SF, Satir P, Veland IR, Schneider L. The primary cilium coordinates signaling pathways in cell cycle control and migration during development and tissue repair. *Curr Top Dev Biol* 2008; 85:261-301. doi: 10.1016/S0070-2153(08)00810-7.
6. Singla V, Reiter JF. The primary cilium as the cell's antenna: signaling at a sensory organelle. *Science* 2006; 313: 629-33. doi: 10.1126/science.1124534.
7. Wilson PD. Polycystic kidney disease. *N Engl J Med* 2004; 350: 151-64. doi: 10.1056/NEJMra022161.
8. Grantham JJ. Clinical practice. Autosomal dominant polycystic kidney disease. *N Engl J Med* 2008; 359: 1477-85. doi: 10.1056/NEJMcp0804458.
9. Torres VE. Treatment of polycystic liver disease: one size does not fit all. *Am J Kidney Dis* 2007; 49: 725-8. doi: 10.1053/j.ajkd.2007.04.009.
10. Torres VE, Harris PC, Pirson Y. Autosomal dominant polycystic kidney disease. *Lancet* 2007; 369: 1287-301. doi: 10.1016/S0140-6736(07)60601-1.
11. Torres VE, Harris PC. Autosomal dominant polycystic kidney disease: the last 3 years. *Kidney Int* 2009; 76: 149-68. doi: 10.1038/ki.2009.128.
12. Cowley BD, Jr Rupp JC, Muessel MJ, Gattone VH, 2nd. Gender and the effect of gonadal hormones on the progression of inherited polycystic kidney disease in rats. *Am J Kidney Dis* 1997; 29: 265-72.
13. Stringer KD, Komers R, Osman SA, Oyama TT, Lindsley JN, Anderson S. Gender hormones and the progression of experimental polycystic kidney disease. *Kidney Int* 2005; 68: 1729-39. doi: 10.1111/j.1523-1755.2005.00589.x.
14. Mochizuki T, Wu G, Hayashi T, Xenophontos SL, Veldhuisen B, Saris JJ, Reynolds DM, et al. PKD2, a gene for polycystic kidney disease that encodes an integral membrane protein. *Science* 1996; 272: 1339-42.
15. Masyuk T, Masyuk A, LaRusso N. Cholangiociliopathies: genetics, molecular mechanisms and potential therapies. *Curr Opin Gastroenterol* 2009; 25: 265-71. doi: 10.1097/MOG.0b013e328328f4ff.
16. Drummond IA. Polycystins, focal adhesions and extracellular matrix interactions. *Biochim Biophys Acta* 2011; 1812:1322-6. doi: 10.1016/j.bbdis.2011.03.003.
17. Luciano RL, Dahl NK. Extra-renal manifestations of ADPKD: considerations for routine screening and management. *Nephrol Dial Transplant* 2013. doi: 10.1093/ndt/gft437.
18. Ecker T, Schrier RW. Hypertension in autosomal-dominant polycystic kidney disease: early occurrence and unique aspects. *J Am Soc Nephrol* 2001; 12: 194-200.
19. Grantham JJ, Torres VE, Chapman AB, Guay-Woodford LM, Bae KT, King BF, Jr., Wetzel LH, et al. Volume progression in polycystic kidney disease. *N Engl J Med* 2006; 354: 2122-30. doi: 10.1056/NEJMoa054341.
20. Schrier RW. Optimal care of autosomal dominant polycystic kidney disease patients. *Nephrology (Carlton)* 2006; 11: 124-30. doi: 10.1111/j.1440-1797.2006.00535.x.
21. Schievink WJ, Huston J, 3rd, Torres VE, Marsh WR. Intracranial cysts in autosomal dominant polycystic kidney disease. *J Neurosurg* 1995; 83: 1004-7. doi: 10.3171/jns.1995.83.6.1004.
22. Torres VE. Treatment strategies and clinical trial design in ADPKD. *Adv Chronic Kidney Dis* 2010; 17: 190-204. doi: 10.1053/j.ackd.2010.01.006.
23. Alam A, Perrone RD. Management of ESRD in patients with autosomal dominant polycystic kidney disease. *Adv Chronic Kidney Dis* 2010; 17: 164-72. doi: 10.1053/j.ackd.2009.12.006.
24. Chapman AB, Stepniakowski K, Rahbari-Oskoui F. Hypertension in autosomal dominant polycystic kidney disease. *Adv Chronic Kidney Dis* 2010; 17: 153-63. doi: 10.1053/j.ackd.2010.01.001.

25. Nauli SM, Jin X, Hierck BP. The mechanosensory role of primary cilia in vascular hypertension. *Int J Vasc Med* 2011; 2011: 376281. doi: 10.1155/2011/376281.
26. Zerres K, Mucher G, Becker J, Steinkamm C, Rudnik-Schoneborn S, Heikkilä P, Rapola J, et al. Prenatal diagnosis of autosomal recessive polycystic kidney disease (ARPKD): molecular genetics, clinical experience, and fetal morphology. *Am J Med Genet* 1998; 76: 137-44.
27. Ward CJ, Hogan MC, Rossetti S, Walker D, Sneddon T, Wang X, Kubly V, et al. The gene mutated in autosomal recessive polycystic kidney disease encodes a large, receptor-like protein. *Nat Genet* 2002; 30: 259-69. doi: 10.1038/ng833.
28. Dias NF, Lanzarini V, Onuchic LF, Koch VH. Clinical aspects of autosomal recessive polycystic kidney disease. *J Bras Nefrol* 2010; 32: 263-7.
29. Hildebrandt F, Zhou W. Nephronophthisis-associated ciliopathies. *J Am Soc Nephrol* 2007; 18: 1855-71. doi: 10.1681/ASN.2006121344.
30. Hildebrandt F, Otto E. Cilia and centrosomes: a unifying pathogenic concept for cystic kidney disease? *Nat Rev Genet* 2005; 6: 928-40. doi: 10.1038/nrg1727.
31. Hildebrandt F, Otto E, Rensing C, Nothwang HG, Vollmer M, Adolphs J, Hanusch H, Brandis M. A novel gene encoding an SH3 domain protein is mutated in nephronophthisis type 1. *Nat Genet* 1997; 17: 149-53. doi: 10.1038/ng1097-149.
32. Saunier S, Calado J, Heilig R, Silbermann F, Benessy F, Morin G, Konrad M, et al. A novel gene that encodes a protein with a putative src homology 3 domain is a candidate gene for familial juvenile nephronophthisis. *Hum Mol Genet* 1997; 6: 2317-23.
33. Bhunia AK, Piontek K, Boletta A, Liu L, Qian F, Xu PN, Germino FJ, et al. PKD1 induces p21(waf1) and regulation of the cell cycle via direct activation of the JAK-STAT signaling pathway in a process requiring PKD2. *Cell* 2002; 109: 157-68.
34. Olbrich H, Fliegauf M, Hoefele J, Kispert A, Otto E, Volz A, Wolf MT, et al. Mutations in a novel gene, NPHP3, cause adolescent nephronophthisis, tapeto-retinal degeneration and hepatic fibrosis. *Nat Genet* 2003; 34: 455-9. doi: 10.1038/ng1216.
35. Hildebrandt F, Otto E. Molecular genetics of nephronophthisis and medullary cystic kidney disease. *J Am Soc Nephrol* 2000; 11: 1753-61.
36. Hateboer N, Gumbs C, Teare MD, Coles GA, Griffiths D, Ravine D, Futreal PA, et al. Confirmation of a gene locus for medullary cystic kidney disease (MCKD2) on chromosome 16p12. *Kidney Int* 2001; 60: 1233-9. doi: 10.1046/j.1523-1755.2001.00932.x.
37. Fuchshuber A, Kroiss S, Karle S, Berthold S, Huck K, Burton C, Rahman N, et al. Refinement of the gene locus for autosomal dominant medullary cystic kidney disease type 1 (MCKD1) and construction of a physical and partial transcriptional map of the region. *Genomics* 2001; 72: 278-84. doi: 10.1006/geno.2000.6486.
38. Ansley SJ, Badano JL, Blacque OE, Hill J, Hoskins BE, Leitch CC, Kim JC, et al. Basal body dysfunction is a likely cause of pleiotropic Bardet-Biedl syndrome. *Nature* 2003; 425: 628-33. doi: 10.1038/nature02030.
39. Romio L, Wright V, Price K, Winyard PJ, Donnai D, Porteous ME, Franco B, et al. OFD1, the gene mutated in oral-facial-digital syndrome type 1, is expressed in the metanephros and in human embryonic renal mesenchymal cells. *J Am Soc Nephrol* 2003; 14: 680-9.
40. Drenth JP, Chrispijn M, Nagorney DM, Kamath PS, Torres VE. Medical and surgical treatment options for polycystic liver disease. *Hepatology* 2010; 52: 2223-30. doi: 10.1002/hep.24036.
41. Hogan MC, Masyuk TV, Page LJ, Kubly VJ, Bergstralh EJ, Li X, Kim B, et al. Randomized clinical trial of long-acting somatostatin for autosomal dominant polycystic kidney and liver disease. *J Am Soc Nephrol* 2010; 21: 1052-61. doi: 10.1681/ASN.2009121291.
42. van Keimpema L, Nevens F, Vanslebrouck R, van Oijen MG, Hoffmann AL, Dekker HM, de Man RA, et al. Lanreotide reduces the volume of polycystic liver: a randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Gastroenterology* 2009; 137: 1661-8 e1-2. doi: 10.1053/j.gastro.2009.07.052.
43. Qian Q, Li A, King BF, Kamath PS, Lager DJ, Huston J, 3rd, Shub C, et al. Clinical profile of autosomal dominant polycystic liver disease. *Hepatology* 2003; 37: 164-71. doi: 10.1053/jhep.2003.50006.
44. Pirson Y. Extrarenal manifestations of autosomal dominant polycystic kidney disease. *Adv Chronic Kidney Dis* 2010; 17: 173-80. doi: 10.1053/j.ackd.2010.01.003.
45. Qian Q. Isolated polycystic liver disease. *Adv Chronic Kidney Dis* 2010; 17: 181-9. doi: 10.1053/j.ackd.2009.12.005.
46. Sherstha R, McKinley C, Russ P, Scherzinger A, Bronner T, Showalter R, Everson GT. Postmenopausal estrogen therapy selectively stimulates hepatic enlargement in women with autosomal dominant polycystic kidney disease. *Hepatology* 1997; 26: 1282-6. doi: 10.1002/hep.510260528.
47. Davila S, Furu L, Gharavi AG, Tian X, Onoe T, Qian Q, Li A, et al. Mutations in SEC63 cause autosomal dominant polycystic liver disease. *Nat Genet* 2004; 36: 575-7. doi: 10.1038/ng1357.
48. Waanders E, Te Morsche RH, de Man RA, Jansen JB, Drenth JP. Extensive mutational analysis of PRKCSH and SEC63 broadens the spectrum of polycystic liver disease. *Hum Mutat* 2006; 27: 830. doi: 10.1002/humu.9441.
49. Drenth JP, Martina JA, Te Morsche RH, Jansen JB, Bonifacio JS. Molecular characterization of hepatocystin, the protein that is defective in autosomal dominant polycystic liver disease. *Gastroenterology* 2004; 126: 1819-27.
50. 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: 557-65.
51. Wheatley DN. Primary cilia in normal and pathological tissues. *Pathobiology* 1995; 63: 222-38.
52. Ong AC, Wheatley DN. Polycystic kidney disease—the ciliary connection. *Lancet* 2003; 361: 774-6. doi: 10.1016/S0140-6736(03)12662-1.
53. Masyuk TV, Masyuk AI, Torres VE, Harris PC, Larusso NF. Octreotide inhibits hepatic cystogenesis in a rodent model of polycystic liver disease by reducing cholangiocyte adenosine 3',5'-cyclic monophosphate. *Gastroenterology* 2007; 132: 1104-16. doi: 10.1053/j.gastro.2006.12.039.
54. Perrone RD, Grubman SA, Rogers LC, Lee DW, Moy E, Murray SL, Torres VE, Jefferson DM. Continuous epithelial cell lines from ADPKD liver cysts exhibit characteristics of intrahepatic biliary epithelium. *Am J Physiol* 1995; 269: G335-45.
55. Vauthey JN, Maddern GJ, Blumgart LH. Adult polycystic disease of the liver. *Br J Surg* 1991; 78: 524-7.
56. Grunfeld JP, Albouze G, Jungers P, Landais P, Dana A, Droz D, Moynot A, et al. Liver changes and complications in adult polycystic kidney disease. *Adv Nephrol Necker Hosp* 1985; 14: 1-20.
57. Abu-Wasel B, Walsh C, Keough V, Molinari M. Pathophysiology, epidemiology, classification and treatment options for polycystic liver diseases. *World J Gastroenterol* 2013; 19: 5775-86. doi: 10.3748/wjg.v19.i35.5775.
58. Arnold HL, Harrison SA. New advances in evaluation and management of patients with polycystic liver disease. *Am J Gastroen-*

- terol 2005;100:2569-82. doi: 10.1111/j.1572-0241.2005.00263.x.
59. Kanaan N, Goffin E, Pirson Y, Devuyst O, Hassoun Z. Carbohydrate antigen 19-9 as a diagnostic marker for hepatic cyst infection in autosomal dominant polycystic kidney disease. *Am J Kidney Dis* 2010;55:916-22. doi: 10.1053/j.ajkd.2009.12.023.
 60. Levine E, Cook LT, Grantham JJ. Liver cysts in autosomal-dominant polycystic kidney disease: clinical and computed tomographic study. *AJR Am J Roentgenol* 1985; 145: 229-33. doi: 10.2214/ajr.145.2.229.
 61. Bae KT, Zhu F, Chapman AB, Torres VE, Grantham JJ, Guay-Woodford LM, Baumgarten DA, et al. Magnetic resonance imaging evaluation of hepatic cysts in early autosomal-dominant polycystic kidney disease: the Consortium for Radiologic Imaging Studies of Polycystic Kidney Disease cohort. *Clin J Am Soc Nephrol* 2006; 1: 64-9. doi: 10.2215/CJN.00080605.
 62. Gigot JF, Jadoul P, Que F, Van Beers BE, Etienne J, Horsmans Y, Collard A, et al. Adult polycystic liver disease: is fenestration the most adequate operation for long-term management? *Ann Surg* 1997; 225: 286-94.
 63. Gevers TJ, Drenth JP. Somatostatin analogues for treatment of polycystic liver disease. *Curr Opin Gastroenterol* 2011; 27: 294-300. doi: 10.1097/MOG.0b013e328343433f.
 64. Chrispijn M, Nevens F, Gevers TJ, Vanslembrouck R, van Oijen MG, Coudyzer W, Hoffmann AL, et al. The long-term outcome of patients with polycystic liver disease treated with lanreotide. *Aliment Pharmacol Ther* 2012; 35: 266-74. doi: 10.1111/j.1365-2036.2011.04923.x.
 65. Nakaoka R, Das K, Kudo M, Chung H, Innoue T. Percutaneous aspiration and ethanolamine oleate sclerotherapy for sustained resolution of symptomatic polycystic liver disease: an initial experience. *AJR Am J Roentgenol* 2009; 193: 1540-5. doi: 10.2214/AJR.08.1681.
 66. van Keimpema L, Drenth JP. Polycystic liver disease: a critical appraisal of hepatic resection, cyst fenestration, and liver transplantation. *Ann Surg* 2011; 253: 419; author reply 20. doi: 10.1097/SLA.0b013e3282080423.
 67. Hutchins GF, Draganov PV. Cystic neoplasms of the pancreas: a diagnostic challenge. *World J Gastroenterol* 2009; 15: 48-54.
 68. Wayne M, Neragi-Miandoab S, Kasmin F, Brown W, Pahuja A, Cooperman AM. Central pancreatectomy without anastomosis. *World J Surg Oncol* 2009; 7: 67. doi: 10.1186/1477-7819-7-67.
 69. Spinelli KS, Fromwiller TE, Daniel RA, Kiely JM, Nakeeb A, Komorowski RA, Wilson SD, Pitt HA. Cystic pancreatic neoplasms: observe or operate. *Ann Surg* 2004; 239: 651-7; discussion 7-9.
 70. Hammel PR, Vilgrain V, Terris B, Penfornis A, Sauvanet A, Correas JM, Chauveau D, et al. Pancreatic involvement in von Hippel-Lindau disease. The Groupe Francophone d'Etude de la Maladie de von Hippel-Lindau. *Gastroenterology* 2000; 119: 1087-95.
 71. Malka D, Hammel P, Vilgrain V, Flejou JF, Belghiti J, Bernades P. Chronic obstructive pancreatitis due to a pancreatic cyst in a patient with autosomal dominant polycystic kidney disease. *Gut* 1998; 42: 131-4.
 72. Tanaka M, Chari S, Adsay V, Fernandez-del Castillo C, Falconi M, Shimizu M, Yamaguchi K, et al. International consensus guidelines for management of intraductal papillary mucinous neoplasms and mucinous cystic neoplasms of the pancreas. *Pancreatol* 2006; 6: 17-32. doi: 10.1159/000090023.
 73. Cannon JW, Callery MP, Vollmer CM, Jr. Diagnosis and management of pancreatic pseudocysts: what is the evidence? *J Am Coll Surg* 2009; 209: 385-93. doi: 10.1016/j.jamcollsurg.2009.04.017.
 74. Baptiste CG, Battista MC, Trottier A, Baillargeon JP. Insulin and hyperandrogenism in women with polycystic ovary syndrome. *J Steroid Biochem Mol Biol* 2010; 122: 42-52. doi: 10.1016/j.jsbmb.2009.12.010.
 75. Dewailly D, Hieronimus S, Mirakian P, Hugues JN. Polycystic ovary syndrome (PCOS). *Ann Endocrinol (Paris)* 2010; 71: 8-13. doi: 10.1016/j.ando.2009.12.003.
 76. Homburg R. Androgen circle of polycystic ovary syndrome. *Hum Reprod* 2009; 24: 1548-55. doi: 10.1093/humrep/dep049.
 77. Carmina E, Azziz R. Diagnosis, phenotype, and prevalence of polycystic ovary syndrome. *Fertil Steril* 2006; 86(Suppl. 1): S7-8. doi: 10.1016/j.fertnstert.2006.03.012.
 78. Kosova G, Urbanek M. Genetics of the polycystic ovary syndrome. *Mol Cell Endocrinol* 2013; 373: 29-38. doi: 10.1016/j.mce.2012.10.009.
 79. Pasquali R, Stener-Victorin E, Yildiz BO, Duleba AJ, Hoeger K, Mason H, Homburg R, et al. PCOS Forum: research in polycystic ovary syndrome today and tomorrow. *Clin Endocrinol (Oxf)* 2011;74:424-33. doi: 10.1111/j.1365-2265.2010.03956.x.
 80. Jones MR, Chua A, Chen YD, Li X, Krauss RM, Rotter JI, Legro RS, et al. Harnessing expression data to identify novel candidate genes in polycystic ovary syndrome. *PLoS One* 2011; 6: e20120. doi: 10.1371/journal.pone.0020120.
 81. Simoni M, Tempfer CB, Destenaves B, Fauser BC. Functional genetic polymorphisms and female reproductive disorders: Part I: Polycystic ovary syndrome and ovarian response. *Hum Reprod Update* 2008;14:459-84. doi: 10.1093/humupd/dmn024.
 82. Wood JR, Nelson VL, Ho C, Jansen E, Wang CY, Urbanek M, McAllister JM, Mosselman S, Strauss JF, 3rd. The molecular phenotype of polycystic ovary syndrome (PCOS) theca cells and new candidate PCOS genes defined by microarray analysis. *J Biol Chem* 2003; 278: 26380-90. doi: 10.1074/jbc.M300688200.
 83. Rotterdam EA-SPCWG. Revised 2003 consensus on diagnostic criteria and long-term health risks related to polycystic ovary syndrome. *Fertil Steril* 2004;81:19-25.
 84. Teede H, Deeks A, Moran L. Polycystic ovary syndrome: a complex condition with psychological, reproductive and metabolic manifestations that impacts on health across the lifespan. *BMC Med* 2010; 8: 41. doi: 10.1186/1741-7015-8-41.
 85. Qin JZ, Pang LH, Li MJ, Fan XJ, Huang RD, Chen HY. Obstetric complications in women with polycystic ovary syndrome: a systematic review and meta-analysis. *Reprod Biol Endocrinol* 2013; 11: 56. doi: 10.1186/1477-7827-11-56.
 86. Badawy A, Elnashar A. Treatment options for polycystic ovary syndrome. *Int J Womens Health* 2011;3:25-35. doi: 10.2147/IJWH.S11304.
 87. Lamb JD, Johnstone EB, Rousseau JA, Jones CL, Pasch LA, Cedars MI, Huddleston HG. Physical activity in women with polycystic ovary syndrome: prevalence, predictors, and positive health associations. *Am J Obstet Gynecol* 2011;204:352 e1-6. doi: 10.1016/j.ajog.2010.12.006.
 88. Bates GW, Jr., Propst AM. Polycystic ovarian syndrome management options. *Obstet Gynecol Clin North Am* 2012;39:495-506. doi: 10.1016/j.ogc.2012.10.001.
 89. Kaur T, Kanwar AJ. Steatocystoma multiplex in four successive generations. *J Dermatol* 2003;30:559-61.
 90. Punia RP, Samra SG, Mohan H. Steatocystoma multiplex: a report of two sporadic cases. *Indian J Pathol Microbiol* 2007;50:824-6.

91. Adams B, Shwayder T. Steatocystoma multiplex suppurativum. *Int J Dermatol* 2008;47:1155-6. doi: 10.1111/j.1365-4632.2008.03698.x.
92. Holt S, Gilmour HM, Buist TA, Marwick K, Heading RC. High flow oxygen therapy for pneumatosis coli. *Gut* 1979;20:493-8.
93. Koss LG. Abdominal gas cysts (pneumatosis cystoides intestinum hominis); an analysis with a report of a case and a critical review of the literature. *AMA Arch Pathol* 1952;53:523-49.
94. Hansell DM, Bankier AA, MacMahon H, McLoud TC, Muller NL, Remy J. Fleischner Society: glossary of terms for thoracic imaging. *Radiology* 2008;246:697-722. doi: 10.1148/radiol.2462070712.
95. Johnson J-FCaSR: Multiple cystic lung diseases. In. *European Respiratory Society Monograph*. Volume 54. 2011; 46-83.
96. Carrington CB, Cugell DW, Gaensler EA, Marks A, Redding RA, Schaaf JT, Tomasian A. Lymphangioleiomyomatosis. Physiologic-pathologic-radiologic correlations. *Am Rev Respir Dis* 1977;116:977-95.
97. Costello LC, Hartman TE, Ryu JH. High frequency of pulmonary lymphangioleiomyomatosis in women with tuberous sclerosis complex. *Mayo Clin Proc* 2000;75:591-4. doi: 10.4065/75.6.591.
98. Vassallo R, Ryu JH, Colby TV, Hartman T, Limper AH. Pulmonary Langerhans'-cell histiocytosis. *N Engl J Med* 2000;342:1969-78. doi: 10.1056/NEJM200006293422607.
99. Abbott GF, Rosado-de-Christenson ML, Franks TJ, Frazier AA, Galvin JR. From the archives of the AFIP: pulmonary Langerhans cell histiocytosis. *Radiographics* 2004;24:821-41. doi: 10.1148/rg.243045005.
100. Davis CE, Jr., Montero JM, Van Horn CN. Large splenic cysts. *Ann Surg* 1971;173:686-92.
101. Fowler RH. Surgery of Cysts of the Spleen. *Ann Surg* 1921;74:20-36.
102. Martin JW. Congenital splenic cysts. *Am J Surg* 1958;96:302-8.
103. Geraghty M, Khan IZ, Conlon KC. [In Process Citation]. *J Minim Access Surg* 2009; 5: 14-6. doi: 10.4103/0972-9941.51315.
104. Adas G, Karatepe O, Altioek M, Battal M, Bender O, Ozcan D, Karahan S. Diagnostic problems with parasitic and non-parasitic splenic cysts. *BMC Surg* 2009;9:9. doi: 10.1186/1471-2482-9-9.
105. Sherwin B, Brown CR, Liber AF. Cystic Disease of the Spleen. *Ann Surg* 1939;109:615-23.
106. Stoidis CN, Spyropoulos BG, Misiakos EP, Fountzilas CK, Paraskeva PP, Fotiadis CI. Spontaneous regression of a true splenic cyst: a case report and review of the literature. *Cases J* 2009;2:8730. doi: 10.1186/1757-1626-0002-0000008730.