

## ANOMALIILE CONGENITALE RENALE – CAUZĂ A PATOLOGILOR HEPATICE

Natalia MÎNZATU<sup>1</sup>, Ala AMBROS<sup>1,2</sup>

<sup>1</sup> IP USMF Nicolae Testemițanu

<sup>2</sup> Catedra de biochimie și biochimie clinică,  
IP USMF Nicolae Testemițanu

[https://doi.org/10.52556/2587-3873.2025.2\(104\).18](https://doi.org/10.52556/2587-3873.2025.2(104).18)

### Rezumat

Anomaliile congenitale renale afectează nu doar sistemul renal, ci pot avea implicații multisistemice semnificative, în special asupra ficatului. În ultimele decenii, cercetările au evidențiat tot mai clar legătura etiologică dintre aceste malformații și diverse patologii hepatice, în special în cazul afecțiunilor ereditare rare. Acest review își propune să sintetizeze datele actuale privind mecanismele comune care leagă patologia renală congenitală de disfuncția hepatică, cu accent pe implicațiile clinice, diagnostice și terapeutice. Printre entitățile majore implicate se numără boala polichistică renală autosomal recesivă (ARPKD), displazia renală congenitală și sindroamele din spectrul CAKUT. Acestea sunt frecvent asociate cu fibroza hepatică congenitală și hipertensiunea portală non-cirotică. Mecanismele fiziopatologice implică în principal mutațiile genei PKHD1, care afectează funcția cililor primari și dereglează căile de semnalizare celulară precum TGF- $\beta$  și PDGF, conducând la fibrogeneză progresivă hepatică și renală. În plus, procesele inflamatorii cronice și dezechilibrele metabolice contribuie la agravarea disfuncției hepatice. Progresele recente în imagistica hepatică, cum ar fi elastografia și colangio-RMN, permit detectarea timpurie a complicațiilor hepatice. În paralel, terapiile emergente, inclusiv inhibitorii TGF- $\beta$  și strategiile genetice personalizate deschid noi perspective terapeutice. Înțelegerea interacțiunilor complexe dintre rinichi și ficat în contextul malformațiilor congenitale este esențială pentru optimizarea managementului acestor pacienți și pentru prevenirea progresiei bolii hepatice secundare.

**Cuvinte-cheie:** anomalii congenitale renale, ciliopatii, fibroză hepatică congenitală, sindroame genetice și colestată

### Summary

**Congenital renal anomalies – cause of liver pathologies**

Congenital renal anomalies do not solely affect the renal system but can also have significant multisystemic implications, particularly involving the liver. Over the past few decades, research has increasingly highlighted the etiological connection between these malformations and various hepatic pathologies, especially in the context of rare hereditary disorders. This review aims to synthesize current data on the shared mechanisms linking congenital renal pathology to hepatic dysfunction, with a focus on clinical, diagnostic, and therapeutic implications. Major entities involved include autosomal recessive polycystic kidney disease (ARPKD), congenital renal dysplasia, and syndromes within the CAKUT (Congenital Anomalies of the Kidney and Urinary Tract) spectrum. These conditions are frequently associated with congenital hepatic fibrosis and non-cirrhotic portal hypertension. The underlying

pathophysiological mechanisms primarily involve mutations in the PKHD1 gene, which impair primary cilia function and disrupt key cellular signaling pathways such as TGF- $\beta$  and PDGF, leading to progressive hepatic and renal fibrogenesis. In addition, chronic inflammatory processes and metabolic imbalances contribute to the exacerbation of hepatic dysfunction. Recent advances in hepatic imaging—such as elastography and MR cholangiography—have enabled early detection of hepatic complications. Simultaneously, emerging therapies, including TGF- $\beta$  inhibitors and personalized genetic strategies, offer new therapeutic perspectives. A comprehensive understanding of the complex interactions between the kidney and liver in the context of congenital malformations is essential for optimizing patient management and preventing the progression of secondary liver disease.

**Keywords:** congenital renal anomalies, ciliopathies, congenital hepatic fibrosis, genetic syndromes, cholestasis

### Резюме

**Врожденные аномалии почек – причина патологий печени**

Врожденные аномалии почек затрагивают не только мочевыделительную систему, но и могут иметь значимые мультисистемные последствия, особенно в отношении печени. За последние десятилетия исследования все более четко выявляют этиологическую связь между этими пороками развития и различными гепатопатологиями, особенно при редких наследственных заболеваниях. Цель данного обзора — обобщить актуальные данные о механизмах, связывающих врожденную почечную патологию с печеночной дисфункцией, с акцентом на клинические, диагностические и терапевтические аспекты.

К числу основных заболеваний относятся аутосомно-рецессивная поликистозная болезнь почек (АРПКП), врожденная дисплазия почек и синдромы спектра CAKUT (врожденные аномалии почек и мочевыводящих путей). Эти состояния часто ассоциируются с врожденным фиброзом печени и нецирротической портальной гипертензией. Основные патофизиологические механизмы включают мутации гена PKHD1, нарушающие функцию первичных ресничек и дисрегулирующие важные клеточные сигнальные пути, такие как TGF- $\beta$  и PDGF, что приводит к прогрессирующему фиброзу печени и почек. Кроме того, хронические воспалительные процессы и метаболические нарушения способствуют усугублению печеночной дисфункции. Современные достижения в области визуализации печени, такие как эластография и МР-холангиография, позволяют выявлять печеночные осложнения на ранних стадиях. Параллельно с этим

*появляются новые терапевтические подходы, включая ингибиторы TGF-β и персонализированные генетические стратегии. Понимание сложных взаимодействий между почками и печенью в контексте врожденных аномалий имеет решающее значение для оптимизации ведения пациентов и предотвращения прогрессирования вторичных заболеваний печени.*

**Ключевые слова:** *врожденные аномалии почек, цилиопатии, врожденный фиброз печени, генетические синдромы, холестаз*

## Introducere

Anomaliile congenitale renale reprezintă un spectru larg de malformații structurale și funcționale ale rinichilor și tractului urinar, cu o prevalență estimată de 3–6 cazuri la 1000 de nașteri [5].

Aceste anomalii pot influența funcția hepatică prin mecanisme complexe, incluzând disfuncții ciliare, mutații genetice și perturbări ale semnalizării celulare. Ciliopatiile, cauzate de mutații în genele care codifică proteinele cililor primari, pot afecta simultan rinichii și ficatul, ducând la afecțiuni multisistemice precum boala polichistică renală autosomal recesivă (ARPKD) și sindromul Meckel-Gruber. Astfel, explorarea conexiunii dintre anomaliile congenitale renale și patologiiile hepatice devine esențială pentru înțelegerea profundă a acestor afecțiuni multisistemice.

**Scopul cercetării** a constat în analiza impactului anomaliilor congenitale renale asupra sănătății hepatice, cu identificarea principalelor mecanisme patogene implicate.

## Materiale și metode

A fost analizată literatura de specialitate din bazele de date PubMed, ScienceDirect și MDPI, din perioada 2015–2025. Cuvintele-cheie utilizate au inclus: „anomalii congenitale renale”, „ciliopatii”, „fibroză hepatică congenitală”, „sindroame genetice” și „colestază”. Au fost selectate articole relevante care abordează conexiunea dintre anomaliile congenitale renale și patologiiile hepatice, cu accent pe mecanismele biochimice, manifestările clinice și opțiunile terapeutice.

## Rezultate

Printre anomaliile renale congenitale care determină afectarea hepatică se numără displazia renală congenitală, boala polichistică renală autosomal recesivă (ARPKD) și sindroamele CAKUT [13].

Boala polichistică renală autozomal dominantă (ADPKD) este o afecțiune multifactorială, caracterizată prin formarea și creșterea progresivă, pe parcursul mai multor decenii, a numeroase chisturi renale pline cu lichid, însoțită de inflamație cronică

și fibroză interstițială. Principala manifestare extrarenală a ADPKD este boala polichistică hepatică, care, deși nu afectează în mod direct funcția hepatică, reflectă o serie eterogenă de modificări structurale ale arborelui biliar intrahepatic [4].

Conform datelor literaturii medicale, chisturile hepatice au fost identificate la aproximativ 82% dintre adulții diagnosticați cu boala polichistică renală autozomal dominantă (ADPKD)[3].

Boala polichistică renală autozomal dominantă (ADPKD) este cauzată de mutații ale genelor PKD1 sau PKD2, care codifică proteinele policistina-1 (PC1) și policistina-2 (PC2). Acestea sunt proteine transmembranare ce formează complexul PC1/2, esențial în funcționarea cililor primari, o structură-cheie în semnalizarea celulară și în homeostazia epiteliului renal și biliar [6].

Defectele de structură și funcție ale cililor primari conduc la reacții ductulare și la modificări ale compoziției și fluxului biliar, perturbând astfel homeostazia biliară. Semnalizarea celulară mediată de cilii primari este esențială pentru dezvoltarea normală a triadei portale, inclusiv a ramificațiilor arborelui biliar, iar afectarea funcției ciliare poate duce la o varietate de afecțiuni hepatice [12].

Disfuncția cililor primari generează activarea căilor de semnalizare fibrogene, precum TGF-β și PDGF, care determină proliferarea miofibroblastelor și progresia fibrozei în ficat și rinichi. În plus, dezechilibrele metabolice (hiperglicemia, dislipidemia) și inflamația cronică mediată de citokine proinflamatorii (TNFα, IL6) amplifică deteriorarea funcției hepatice și intensifică procesul fibrotic [8].

Majoritatea bolilor hepatice fibro-chistice sunt cauzate de mutații în proteine ciliare defectuoase. Printre cele mai frecvente afecțiuni se numără:

**Fibroza hepatică congenitală** – caracterizată prin remodelarea defectuoasă a plăcii ductale, anomalii ale venei porte, hiperplazie arterială și fibroză progresivă.

**Boala Caroli** – definită prin dilatații macroscopice ale canalelor biliare intrahepatice de calibru mediu și mare.

**Boala hepatică polichistică** – implică prezența de chisturi izolate, care derivă din microhamartoame biliare (Complexele Von Meyenburg), neconectate de obicei la arborele biliar intrahepatic [12].

Disfuncțiile ciliare sunt implicate în mod esențial și în dezvoltarea leziunilor hepato-renale, precum boala hepatorenală fibro-cistică (HRFCD), care se manifestă prin prezența de chisturi atât în rinichi, cât și în ficat, însoțite de fibroza acestora [11].

În cazul disfuncției renale, eliminarea eficientă a toxinelor uremice, precum acidul hipuric și acidul uric, este compromisă. Aceste substanțe se

pot acumula în organism, contribuind la apariția stresului oxidativ și inflamației sistemice, afectând astfel funcția hepatică. Studiile au arătat că pacienții cu displazie renală prezintă niveluri crescute de acid uric și hipoxantină, indicând perturbări în metabolismul purinelor și potențialul impact asupra ficatului. Hiperuricemia este asociată cu un risc crescut de dezvoltare a bolii hepatice grase și a altor complicații hepatice [7].

Disfuncția renală este adesea însoțită de inflamație sistemică, caracterizată prin niveluri crescute de citokine proinflamatorii precum TNF- $\alpha$  și IL-6. Aceste citokine pot afecta direct celulele hepatice, promovând inflamația și fibrozeza hepatică [14].

### Manifestări clinice și diagnostic

În ARPKD, afectarea hepatică este frecventă și se manifestă prin fibroza hepatică congenitală și dilatarea căilor biliare intrahepatice, cunoscută sub denumirea de boala Caroli. Aceste complicații pot duce la splenomegalie, trombocitopenie și hemoragii variceale esofagiene [10].

Diagnosticul acestor afecțiuni presupune o abordare multidisciplinară. Imagistica prin rezonanță magnetică și colangio-RMN reprezintă instrumente valoroase pentru evaluarea structurii hepatice și a căilor biliare. De asemenea, elastografia hepatică poate fi utilizată pentru a evalua gradul de fibroză a ficatului. Testele genetice pentru identificarea mutațiilor în gena PKHD1 sunt esențiale pentru confirmarea diagnosticului de ARPKD și pentru consilierea genetică a familiilor afectate [15].

### Abordări terapeutice și perspective

Tratamentul actual al pacienților cu anomalii congenitale renale și implicare hepatică rămâne în principal simptomatic, concentrându-se pe prevenirea și controlul complicațiilor severe precum hipertensiunea portală, infecțiile biliare recurente și afectarea progresivă a funcției renale. Totuși, progresele recente în înțelegerea mecanismelor moleculare implicate în aceste boli au condus la identificarea unor noi direcții terapeutice.

Terapia genică reprezintă o abordare promițătoare pentru corectarea mutațiilor genetice cauzatoare ale ADPKD. De asemenea, ARN-urile necodante, cum ar fi micro ARN-urile, au fost identificate ca potențiali biomarkeri și ținte terapeutice, având roluri în reglarea expresiei genelor implicate în citogeneza [16].

Disfuncția căii de semnalizare mTOR este implicată în proliferarea celulară excesivă și formarea chisturilor în ADPKD. Inhibitorii mTOR, precum sirolimus și everolimus, au fost evaluați pentru potențialul lor de a reduce creșterea chisturilor și

de a încetini progresia bolii. Sirolimus a demonstrat capacitatea de a reduce dimensiunea chisturilor și de a inhiba proliferarea celulară, însă fără îmbunătățiri semnificative ale funcției renale. Everolimus poate încetini creșterea volumului total renal, dar nu pare să oprească declinul funcției renale [2].

Având în vedere complexitatea acestor afecțiuni, o abordare multidisciplinară este esențială pentru personalizarea tratamentului. Colaborarea între nefrologi, hepatologi, geneticieni și specialiști în imagistică permite nu doar o monitorizare integrată a bolii, ci și adaptarea terapeutică la profilul genetic și fenotipic al fiecărui pacient.

### Discuții

Anomaliile renale congenitale, în special bolile polichistice cum ar fi boala polichistică renală autozomal recesivă (ARPKD) și autozomal dominantă (ADPKD), prezintă manifestări hepatice asociate, evidențiind o interconexiune complexă între rinichi și ficat. Această relație este mediată de disfuncția cililor primari, o structură celulară esențială în homeostazia ambelor organe [1].

De asemenea, un rol esențial îl joacă dereglările metabolice secundare disfuncției renale, precum dezechilibre ale echilibrului acido-bazic și hidroelectrolitic, acumularea de toxine uremice, hiperuricemie, insulinorezistență și activarea cronică a axei renină-angiotensină-aldosteron. Aceste modificări contribuie la inflamație sistemică, stres oxidativ și disfuncție mitocondrială, factori care pot favoriza apariția steatozei hepatice, progresia fibrozei și alterarea funcției hepatice [14]. Modularea ciliogenezei reprezintă o direcție terapeutică emergentă. Compuși precum bexarotene, un agonist RXR, au demonstrat capacitatea de a restaura ciliogeneza în celulele canceroase renale, sugerând potențialul lor în tratamentul bolilor ciliopatie. Cu toate acestea, utilizarea alisertib, un inhibitor al kinazei Aurora-A, a fost asociată cu agravarea bolii în modelele ADPKD, subliniind complexitatea intervențiilor asupra ciliogenezei.

În ADPKD, căile de semnalizare cAMP, mTOR și TGF- $\beta$  joacă un rol crucial în proliferarea celulară și formarea chisturilor. Deși inhibitorii mTOR, precum rapamicina și everolimus, au demonstrat eficacitate în modele preclinice, rezultatele clinice au fost limitate, cu efecte modeste asupra volumului renal și funcției renale. TGF- $\beta$ , un mediator fibrogenic, este implicat în progresia fibrozei hepatice și renale, iar nivelurile sale crescute au fost asociate cu severitatea bolii [9].

Abordarea terapeutică a anomaliilor congenitale renale cu manifestări hepatice asociate necesită o strategie multidisciplinară, integrând nefrologia,

hepatologia, genetica și imagistica avansată. Dezvoltarea terapiilor țintite, bazate pe înțelegerea profundă a mecanismelor moleculare implicate, oferă perspective promițătoare pentru îmbunătățirea calității vieții acestor pacienți.

### Concluzii

Anomaliile congenitale renale influențează indirect sănătatea hepatică printr-o serie de mecanisme complexe, care includ dezechilibre metabolice, inflamatorii, genetice și circulatorii. Disfuncțiile renale contribuie la agravarea progresivă a afecțiunilor hepatice, ceea ce subliniază necesitatea unei abordări integrate și multidisciplinare în managementul acestor pacienți. Diagnosticul precoce și tratamentele specifice, inclusiv terapiile țintite, pot preveni sau încetini deteriorarea hepatică, îmbunătățind astfel atât prognosticul, cât și calitatea vieții.

Cercetările viitoare trebuie să se concentreze pe identificarea unor biomarkeri predictivi și pe dezvoltarea unor strategii terapeutice personalizate pentru sindroamele reno-hepatice.

### Bibliografie

- ADAMIOK-OSTROWSKA, Anna, PIEKIELKO-WITKOWSKA, Agnieszka. Ciliary Genes in Renal Cystic Diseases. In: *Cells*. 2020. Vol. 9, no. 4. DOI 10.3390/cells9040907.
- AHN, Yejin, PARK, Jong Hoon. Novel Potential Therapeutic Targets in Autosomal Dominant Polycystic Kidney Disease from the Perspective of Cell Polarity and Fibrosis. In: *Biomolecules and Therapeutics*. 2024. Vol. 32, no. 3, p. 291–300. DOI 10.4062/biomolther.2023.207.
- ARJUNE, Sita, TODOROVA, Polina et al. Liver manifestations in autosomal dominant polycystic kidney disease (ADPKD) and their impact on quality of life. In: *Clinical Kidney Journal*. 2025. Vol. 18, no. 1. DOI 10.1093/ckj/sfae363.
- HENRIQUES, Mônica Souza de Miranda, VILLAR, Erick José de Moraes. The Liver and Polycystic Kidney Disease. In: *Polycystic Kidney Disease*. 2015. P. 425–441. DOI 10.15586/CODON.PKD.2015.CH17.
- KADATANE, Saurav Prashant, SATARIANO, Matthew, et al. The Role of Inflammation in CKD. In: *Cells*. 2023. Vol. 12, no. 12, p. 1581. DOI 10.3390/CELLS12121581.
- MA, Ming. Cilia and polycystic kidney disease. In: *Seminars in Cell and Developmental Biology*. 2021. Vol. 110, no. May 2020, p. 139–148. DOI 10.1016/j.semcd.2020.05.003.
- MACIOSZEK, Szymon, WAWRZY尼亚K, Renata et al. Comprehensive Metabolic Signature of Renal Dysplasia in Children. A Multiplatform Metabolomics Concept. In: *Frontiers in Molecular Biosciences*. 2021. Vol. 8, no. July, p. 1–14. DOI 10.3389/fmolb.2021.665661.
- MASYUK, Anatoliy I., MASYUK, Tatyana V. et al. Cholangiocyte primary cilia in liver health and disease. In: *Developmental Dynamics*. 2008. Vol. 237, no. 8, p. 2007–2012. DOI 10.1002/dvdy.21530.
- MICHA, Renata. *Prospects for mTOR Inhibitor Use in Patients with Polycystic Kidney Disease and Hamartomatous Diseases*. 2017. ISBN 1047951118.
- MIHAI, Simona, CODRICI, Elena et al. *Inflammation-related mechanisms in chronic kidney disease prediction, progression, and outcome*. 2018. Hindawi Limited.
- NIKONOVA, Anna S., DENEKA, Alexander Y. et al. Opposing effects of inhibitors of Aurora-A and EGFR in autosomal-dominant polycystic kidney disease. In: *Frontiers in Oncology*. 2015. Vol. 5, no. OCT, p. 1–11. DOI 10.3389/fonc.2015.00228.
- QUELHAS, Patrícia, MORGADO, Diogo et al. Primary Cilia, Hypoxia, and Liver Dysfunction: A New Perspective on Biliary Atresia. In: *Cells*. 2025. Vol. 14, no. 8. DOI 10.3390/cells14080596.
- RODRIGUEZ, Maria M. Congenital anomalies of the kidney and the urinary tract (CAKUT). In: *Fetal and Pediatric Pathology*. 2014. Vol. 33, no. 5–6, p. 293–320. DOI 10.3109/15513815.2014.959678.
- THEODORAKIS, Nikolaos, NIKOLAOU, Maria. From Cardiovascular-Kidney-Metabolic Syndrome to Cardiovascular-Renal-Hepatic-Metabolic Syndrome: Proposing an Expanded Framework. In: *Biomolecules*. 2025. Vol. 15, no. 2, p. 1–24. DOI 10.3390/biom15020213.
- WEHRMAN, Andrew, KRIEGERMEIER, Alyssa et al. Diagnosis and management of hepatobiliary complications in autosomal recessive polycystic kidney disease. In: *Frontiers in Pediatrics*. 2017. Vol. 5, no. May, p. 29–32. DOI 10.3389/fped.2017.00124.
- XUE, Cheng, LV, Jiayi et al. Gene therapy in polycystic kidney disease: A promising future. In: *Journal of Translational Internal Medicine*. 2025. Vol. 12, no. 6, p. 543–552. DOI 10.1515/jtim-2024-0021.
- ZIMMERMAN, Kurt A., SONG, Cheng Jack et al. Primary cilia disruption differentially affects the infiltrating and resident macrophage compartment in the liver. In: *American Journal of Physiology - Gastrointestinal and Liver Physiology*. 2018. Vol. 314, no. 6, p. G677–G689. DOI 10.1152/ajpgi.00381.2017.

Autor corespondent:

**Natalia Mînzatu**, studentă anul V,  
IP USMF Nicolae Testemițanu,  
tel.:+37360425474,  
e-mail: minzatu.natalia1@gmail.com