

## UN CAZ PARTICULAR DE BOALĂ POLICHISTICĂ HEPATICĂ

Andreea Brumaru, Cătălina Mihai, Cristina Cijevschi Prelipcean

Institutul de Gastroenterologie și Hepatologie

Universitatea de Medicină și Farmacie „Gr.T. Popa” Iași

Facultatea de Medicină

**UNUSUAL CASE OF POLYCYSTIC LIVER DISEASE (Abstract):** Polycystic liver disease (PCLD) is a rare disease defined as the presence of four or more thin-walled cyst within the hepatic parenchyma. The most common form of autosomal dominant PCLD coexists with renal cystic disease. In contrast to the concomitant renal and liver cystic disease, the isolated form of PCLD is a comparatively rare form that displays no renal involvement. Only 7% of patients with PCLD do not have associated renal cyst. Most cases are asymptomatic. Patients generally have preserved hepatic functions. The liver function tests are normal. Polycystic liver is rarely associated with portal hypertension, obstructive jaundice or infection of hepatic cysts. Autopsy series show that 20 % of patients with PCLD have associated intracranial aneurism. There are no effective medical therapies for PCLD. Surgical options for those with refractory symptoms or complications include percutaneous puncture and sclerosis of cysts, cysts fenestration by open or laparoscopic technique, hepatic resection, and isolated hepatic or combined liver kidney transplantation. We present the case of a 68 years male subject, diagnosed with alcoholic liver cirrhosis based on the chronic alcohol consumption, negative serological markers for the B and C hepatitis viruses, hepatoprive and biliar retention tests, portal hypertension. The abdominal ultrasonography revealed a diffuse enlargement of the liver, which contains numerous cysts scattered throughout the liver. The cysts vary in size from less than 1 cm to more than 5 cm. There is no evidence of renal or pancreatic cysts. The treatment is addressed to the portal hypertension due to alcoholic liver disease. The PCLD is not complicated and therefore requires no surgical treatment.

KEY WORDS: POLYCYSTIC LIVER DISEASE, ALCOHOLIC LIVER CIRRHOSIS

Correspondence: A. Brumaru, Facultatea de Medicină, Universitatea de Medicină și Farmacie „Gr.T. Popa” Iași

Pacientul T.C., în vârstă de 68 ani, din mediu rural, a fost internat în Institutul de Gastroenterologie și Hepatologie (IGH) în noiembrie 2004 pentru: astenie fizică, sindrom dispeptic biliar (greață, vărsături), dureri în hipocondrul drept, simptome instalate insidios de aproximativ un an. Pacientul este la prima internare într-o clinică de gastroenterologie sau medicină internă și un consumator cronic de alcool. Antecedentele heredocolaterale sunt fără semnificație clinică, iar antecedentele personale patologice sunt sărace (tuberculoză pulmonară - 1972).

Examenul clinic efectuat la internare descrie un pacient normostenic, cu icter sclerotegegmentar, semne ale consumului cronic de alcool (telangiectazii ale pomeților, contractură Dupuytren bilaterală), stelute vasculare, palme hepatice, hepatomegalie la 3 cm sub rebordul costal de consistență fermă și cu margine neregulată, splenomegalie gradul II.

Anamneza pozitivă pentru consumul de alcool și semnele clinice susțin diagnosticul clinic de *hepatopatie cronică de etiologie alcoolică*.

### Investigațiile paraclinice

**Biologic:** macrocitoză (VEM=100,10 fL), leucopenie și trombocitopenie (Leucocite=3390/mm<sup>3</sup>, Trombocite=79000/mm<sup>3</sup>), sindrom hepatopriv (Timpul Quick=16,30 sec, IP=62%, Albumina serică=31,1 g/L, Colesterol=120 mg/dl), sindrom de colestază (Bilirubină totală=5,50 mg/dl, Bilirubină directă=2,60 mg/dl, Bilirubină indirectă=2,90 mg/dl, GGT=99 U/L, pigmenti biliari și urobilinogen prezenți la examenul sumar de urină), sindrom moderat de citoliză (TGO=49 U/L, TGP=21 U/L), funcție renală normală.

Testele serologice (Ag HBs – negativ, Ac Anti HVC – negativ) au exclus etiologia virală a bolii cronice hepatice.

Întrucât datele clinice (splenomegalia) și paraclinice (leucopenia, trombocitopenia) sugerează hipertensiune portală, următoarea explorare a fost *endoscopia digestivă superioară*, care a evidențiat varice esofagiene de gradul III, fără stigmat de sângerare; gastroscopic și duodenoscopic: aspect de gastroduodenită.

În această etapă explorările paraclinice susțin diagnosticul de *ciroză hepatică decompensată parenchimos și vascular (clasa Child B)*, de etiologie alcoolică.

Elementul de noutate diagnostică apare la efectuarea *ecografiei abdominale* (Fig. 1) care relevă un ficat mărit de volum ce conține multiple formațiuni transonice (lichidiene) în ambii lobi

hepatici, cu întărire posterioară de ecou și dimensiuni cuprinse între 0,5 și 5 cm, unele din ele cu microcalcificări în interior; colecist voluminos, cu perete gros, fără calculi; calea biliară principală și căile biliare intrahepatice sunt nedilate, vena portă 17 mm, pancreas normal, splenomegalie gradul II; rinichi drept și rinichi stâng normali ecografic.

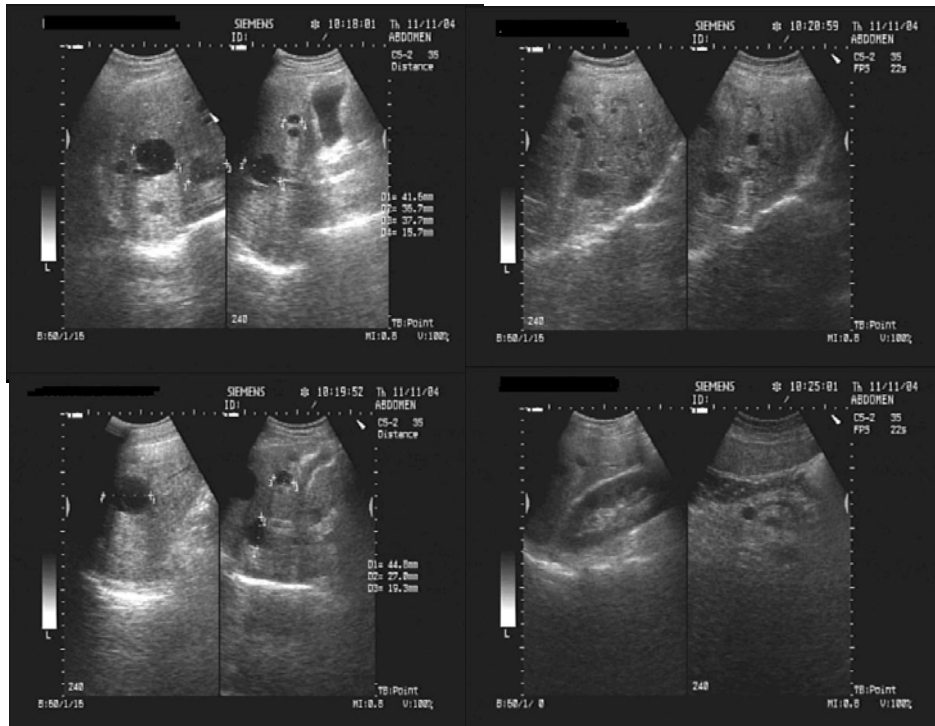


Fig. 1: Examenul ecografic – multiple formațiuni transsonice la nivelul parenchimului hepatic

În acest moment diagnosticul complet este :

**1. Ciroză hepatică decompensată parenchimatosa și vasculară (clasa Child B), de etiologie alcoolică**

**2. Boală polichistică hepatică**

**Diagnosticul diferențial** al bolii polichistice hepatice se face cu:

1. Chiștii hepatici simpli – de obicei în număr mic (maxim trei);
2. Chisturile coledociene congenitale- se dezvoltă la nivelul căii biliare principale care e dilatată global sau prezintă dilatări sacciforme localizate;
3. Boala Caroli -dilatații neregulate ale căilor biliare mari intrahepatice, cu frecvente episoade de angiocolită.

**Conduita terapeutică** în acest caz constă în tratamentul cirozei hepatice, abținerea de la consumul de alcool, tratamentul HTP (diuretice, betablocant neselectiv). Boala polichistică hepatică nu beneficiază de tratament medical. Tratamentul chirurgical este indicat doar în cazul chisturilor hepatice masive care produc prin compresiune fenomene de HTP, sau în cazul hemoragiei sau a infecției intrachistice.

## DISCUȚII

*Chistul hepatic* se definește ecografic ca o leziune cu pereți proprii, conținut lichidian, aspect anecogen, întărire posterioară de ecou, iar anatomopatologic drept o leziune cu perete propriu constituit dintr-un epiteliu, cu conținut lichidian.

Clasificarea chisturilor hepatice se poate face după mai multe criterii; există două clasificări acceptate actualmente: Cive Ch., Geubel A. (1993) și Wiezliben (1996).

**Tabelul I: Clasificarea chisturilor hepatice Wiezliben (1996)**

Chisturi parazitare		
Chisturi neparazitare	Solitare	
	Polichistice	Chisturi ductale necomunicante - boala polichistică a adultului Chisturi comunicante însoțite de malformații (fibroza hepatică congenitală, boala polichistică renală infantilă, malformații: Sdr. Meckel Gruber; Sdr. Ivemark, chisturi comunicante: Boala Caroli
	Dilatații biliare sistemice	Cu chisturi coledociene Fără chisturi coledociene
	Varia	Traumatice Infarcte Duplicarea duodenului Neoplazii: chistadenom, chistadenocarcinom, hemangiom cavernos Pelioza

**Tabelul II: Clasificarea chisturilor hepatice Cive Ch., Geubel A. (1993)**

<b>Congenitale</b>	<b>Dobândite</b>
Biliare Boala polichistică hepato renală Chistadenom/chistadenocarcinom Boala Caroli	Chist hidatic Chist piogen Chist amoebian Hamartom Tumori

**Boala polichistică hepatică** face parte din grupul afecțiunilor chistice genetice. Se definește prin existența a numeroase chisturi de mărime variabilă, diseminate în parenchimul hepatic. Boala polichistică hepatorenală este forma cea mai des întâlnită, în care ficatul polichistic reprezintă cea mai frecventă afectare extrarenală a bolii polichistice renale. Boala polichistică hepatică izolată este o formă rară, care nu implică și afectare renală, fiind genetic distinctă de boala polichistică hepatorenală.

**Epidemiologie** Boala polichistică hepatorenală este una din bolile cele mai frecvente, incidența în populația adultă este de 0,2-1 %. Factorii de risc pentru dezvoltarea și progresia chiștilor hepatice sunt: vârsta, sexul feminin, numărul de sarcini, hormonii estrogeni, severitatea bolii renale. La vârsta de 60 de ani, aproximativ 80 % din pacienții cu boală polichistică renală au chiști hepatice [3]. Epidemiologia bolii polichistice hepatice *izolate* este mai puțin cunoscută. Estimări recente susțin că numai 7% din pacienții cu boală polichistică hepatică nu asociază chiști renali. Tendința pacientelor de sex feminin de a dezvolta boală polichistică hepatică masivă este caracteristică, de asemenea, bolii polichistice hepatice izolate.

**Etiopatogenie** Afecțiunea este transmisă genetic, autosomal dominant. Forma cea mai comună a bolii polichistice hepatice coexistă cu boala polichistică renală, fiind legată de mutații ale genelor PKD1 și PKD2. Spre deosebire de boala polichistică hepatorenală, boala polichistică hepatică izolată este rezultatul unor mutații ale genei substratul 80 K-H al proteinkinazei C (PRKCSH) [1]. Produsul genelor este reprezentat de proteine membranare (policistina 1, policistina 2 și hepatocistina) care asigură interacțiuni normale intercelulare și intercelulomatriceale. Mutația genelor PKD1 și PKD2, prezentă în toate celulele, este urmată de o a doua mutație somatică („second hit”) care apare într-o celulă individuală epitelială a ductului biliar intrahepatic, rezultând pierderea funcțiilor PC1 și PC2. Celulele epiteliale proliferază, formând chiști care cresc în dimensiuni și se detașează de ductul biliar intrahepatic, devenind structuri autonome, care nu mai comunică direct cu ductul biliar. Expansiunea acestor chiștilor autonomi poate fi provocată de

creșterea secrețiilor intrachistice (epiteliul biliar își păstrează funcția secretorie), de remodelarea matricei extracelulare și de apariția neovascularizației.

#### *Morfopatologie:*

Macroscopic: Ficat mărit de volum, cu suprafață boselată. Chisturile au dimensiuni cuprinse între câțiva milimetri și 10 cm, conținut lichidian clar.

Microscopic, epiteliul care căptușește chistul este similar epiteliului biliar. Parenchimul hepatic între chisturi are o structură normală.

În boala polichistică hepatorenală leziuni similare pot apare și în pancreas, splină, valvele cardiace, SNC (anevrismul arterelor cerebrale în 20 % din cazuri) [6].

#### *Tabloul clinic*

Pacienții pot fi, arbitrar, împărțiți în două grupe: cu boală polichistică minimă și cu boală polichistică masivă. Aceștia din urmă pot prezenta simptome datorate efectului mecanic exercitat de chisti: dureri abdominale, mărirea de volum a abdomenului superior, sațietate precoce, dispnee.

#### *Examenul clinic*

În boala polichistică masivă găsim hepatomegalie de tip tumoral, cu suprafață neregulată.

*Diagnosticul pozitiv* este, în principal, *imagistic*.

Rareori, explorările biochimice sunt utile întrucât, în mod tipic, parenchimul hepatic se prezervă. GGT crește moderat, funcțiile hepatice sunt normale.

*Examenul ecografic* este foarte fiabil și sensibil, evidențiind o multitudine de leziuni cu aspect chistic, anecogene, cu întărire posterioară de ecou precum și coexistența chisturilor renale și pancreatice.

*Computer tomografia* este o metodă mai sensibilă (detectează chisturile sub 1 cm diametru), folosită în special în diagnosticul complicațiilor compresive.

#### *Diagnosticul genetic (molecular)*

Contextul clinic în care folosim diagnosticul genetic este: tânăr (sub 30 ani), asimptomatic, cu risc de boală polichistică hepatorenală, la care diagnosticul afectează planingul familial și dirijează screeningul pentru condiții asociate (anevrism cerebral, monitorizarea TA); rudă donor pentru transplant renal [1].

Metodele de diagnostic genetic sunt: analiza de înlănțuire a genelor (linkage analysis), secvențializarea genetică directă (direct gene sequencing), cromatografia lichidă.

*Complicațiile* sunt foarte rare, fiind aceleași ca și în chisturile hepatice unice: hemoragie, infecție, ruptură posttraumatică [4]. Sindromul Budd Chiari apare ca expresie a tulburărilor mecanice cu distorsiunea venelor suprahepatice, ducând la hipertensiune portală, ascită, hemoragie digestivă superioară [5]. Icterul obstructiv prin compresia căii biliare este o complicație rară.

*Evoluția/prognosticul* sunt dictate de leziunea renală și de coexistența altor leziuni asociate bolii polichistice hepatorenale (anevrisme cerebrale, valvulopatii). În boala polichistică hepatică izolată evoluția este benignă, complicațiile fiind excepționale [2].

#### *Tratament*

##### *I. Tratamentul medical*

Nu există tratament medical eficace. Somatostatina (administrată în vederea blocării secreției intrachistice) nu a avut efecte semnificative. Femeile cu boală polichistică hepatică ar trebui să evite terapia de substituție cu estrogeni [1].

*II. Aspirația și sclerozarea chisturilor* este indicată pacienților simptomatici cu unul sau cu număr mic de chisturi. Se practică puncția percutană a chistului ghidată ecografic sau CT și plasarea unui cateter de drenaj intrachistic. Metoda reușește în aproximativ 70-90 % din cazuri [7].

*III. Fenestrarea chisturilor* este un tratament comun al bolii polichistice hepatice masive. Abordarea se face prin laparotomie sau laparoscopie. În majoritatea cazurilor duce la rezoluția simptomatologiei. Avantajele laparoscopiei sunt: morbiditatea postoperatorie scăzută, reducerea timpului de spitalizare [8,9].

*IV. Rezecția hepatică parțială* prezintă o morbiditate perioperatorie crescută, fiind indicată în cazurile refractare la decompresie.

V. *Transplantul hepatic* este rezervat pacienților a căror simptomatologie nu a putut fi ameliorată prin alte intervenții [10]. Alte indicații: cazurile terminale de boală polichistică hepatorenală (transplant combinat hepatic și renal), boala polichistică hepatică la care au survenit complicații (hemoragie variceală , ascită, sindrom Budd Chiari, obstrucții ale tractului biliar).

#### **PARTICULARITĂȚI ALE CAZULUI:**

1. Agregarea familială nu a putut fi dovedită;
2. Pacient de sex masculin;
3. Afectare renală minimă/absentă;
4. Asocierea cu ciroza hepatică de etiologie alcoolică care determină simptomatologia și influențează evoluția și prognosticul;
5. Conduita viitoare: screening familial, depistarea eventualelor leziuni asociate (anevrism de arteră cerebrală), evaluarea periodică a funcției hepatice și monitorizarea ecografică a chiștilor.

#### **BIBLIOGRAFIE:**

1. Everson G.T., Taylor M.R.G., Brian R., Polycystic Disease of the Liver, *Hepatology*, 2004, 4, 774- 780.
2. Fick GM, Gabow PA, Natural history of autosomal dominant polycystic kidney disease.
3. Everson GT, Hepatic cysts in ADPKD, *Am J Kidney Dis* 1993, 22, 520- 525.
4. Telenti A, Torres VE, Gross JB, Hepatic cyst infection in autosomal dominant polycystic kidney disease, *Mayo Clin Proc* 1990, 8, 1627-1634.
5. Uddin W, Ramage JK, Portmann B, Wilson P, Benjamin I, Tan KC, Hepatic venous outflow obstruction in patients with polycystic liver disease: pathogenesis and treatment, *Gut*, 1995, 36, 142-145.
6. Chapman AB, Rubinstein D, Hughes R, Stears JC, Earnest MP, Johnson AM, Intracranial aneurism in autosomal dominant polycystic kidney disease, *New Engl J Med* 1992 327 , 916 -920.
7. van Sonnenberg E, Wroblecka JT, D'Agostino HB, Symptomatic hepatic cyst : percutaneous drainage and sclerosis, *Radiology* 1994, 190, 387- 392
8. Kabbej M, Sauvanet A, Chauveau D, Farges O, Laparoscopic fenestration in polycystic liver disease, *Brit J Surg* 1996, 83, 1697- 1701.
9. Robinson TN, Steigmann GV, Everson GT , Laparoscopic palliation of polycystic liver disease, *Surg Endosc*, in press.
10. Swenson K, Seu P, Kinkhabwala M, Maggard M, Martin P, Gross J, Liver transplantation for polycystic liver disease, *Hepatology*, 1998, 28, 412-415.