

## Kliničko zapažanje | Clinical observation



# Abernethyjeva malformacija kao rijetka indikacija za transplantaciju jetre – prikaz bolesnice

## Abernethy malformation as a rare indication for liver transplantation: Case report

Danko Mikulić<sup>1</sup>, Tomislav Bubalo<sup>1</sup>, Darko Kučan<sup>1</sup>, Tajana Filipec-Kanižaj<sup>2</sup>, Anna Mrzljak<sup>2</sup>, Ante Čizmić<sup>3</sup>, Lucija Čizmić<sup>4</sup>, Anita Škrtić<sup>5</sup>, Vinko Vidjak<sup>6</sup>, Stipislav Jadrijević<sup>1</sup>, Branislav Kocman<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Centar za transplantaciju solidnih organa i hepatobilijarnu kirurgiju, Klinika za kirurgiju, Medicinski fakultet Sveučilišta u Zagrebu, KB Merkur

<sup>2</sup>Zavod za gastroenterologiju, Klinika za unutarnje bolesti, Medicinski fakultet Sveučilišta u Zagrebu, KB Merkur

<sup>3</sup>Odjel za abdominalnu i torakalnu kirurgiju, Klinika za dječju kirurgiju, Klinika za dječje bolesti Zagreb, Medicinski fakultet Sveučilišta u Zagrebu

<sup>4</sup>Medicinski fakultet Sveučilišta u Zagrebu

<sup>5</sup>Odjel za kiruršku patologiju, Klinički zavod za patologiju i citologiju, Medicinski fakultet Sveučilišta u Zagrebu, KB Merkur

<sup>6</sup>Klinički zavod za dijagnostičku i intervencijsku radiologiju, Medicinski fakultet Sveučilišta u Zagrebu, KB Merkur

### Deskriptori

PORTALNA VENA – anomalije;

TUMORI JETRE – dijagnostički slikovni prikaz,

kirurgija, patologija; FOKALNA NODULARNA

HIPERPLAZIJA – dijagnostički slikovni prikaz, kirurgija,

patologija; JETRENA ARTERIJA – patologija;

TRANSPLANTACIJA JETRE

### Descriptors

PORTAL VEIN – abnormalities;

LIVER NEOPLASMS – diagnostic imaging, pathology,

surgery; FOCAL NODULAR HYPERPLASIA

– diagnostic imaging, pathology, surgery;

HEPATIC ARTERY – pathology;

LIVER TRANSPLANTATION

**SAŽETAK.** Abernethyjeva malformacija ili kongenitalna ageneza portalne vene (KAPV) rijetka je malformacija abdominalnoga splahnhičkog venskog sustava. Dijagnoza se najčešće postavlja u dječjoj dobi i često je povezana s drugim malformacijama poput srčanih grešaka i poremećaja skeletnog sustava, kao i s tumorima jetre. Sama malformacija može se manifestirati u dva oblika. Kod tipa I portalna krv potpuno zaobilazi jetru te se gornja mezenterijska vena i lijenalna vena odvojeno (tip Ia) ili zajedno (tip Ib) dreniraju u donju šuplju venu, a u jetri ne postoje intrahepatalni portalni venski ogranci. Kod tipa II prisutan je parcijalni portokavalni *shunt* i portalna krv djelomično opskrbljuje jetru. Nema jedinstvenoga terapijskog pristupa za sve bolesnike s Abernethyjevom malformacijom, međutim, kod bolesnika sa simptomima jetrene bolesti (encefalopatija, loša funkcija jetre) te onih s tumorima jetre preporučuje se transplantacija jetre. U ovom radu prikazujemo Abernethyjevu malformaciju tipa Ib u 17-godišnje bolesnice kod koje se obradom kronične malaksalosti praćene bolima pod desnim rebrenim lukom pronašao neresektibilni tumor jetre te joj je uspješno obavljena ortotopna transplantacija jetre.

**SUMMARY.** Abernethy malformation or congenital agenesis of the portal vein (CAPV) is a rare malformation of the abdominal splanchnic venous system. This malformation is commonly found in children and is often associated with other malformations such as congenital cardiac anomalies and skeletal system disorders, as well as liver tumors. There are two types of Abernethy malformation. In type I, portal blood bypasses the liver completely, with the superior mesenteric vein and the splenic vein draining into the inferior vena cava separately (type Ia), or together (type Ib). There are no intrahepatic portal vein branches in the liver. Type II is a partial porto-caval shunt in which portal blood partially supplies the liver. There is no unified therapeutic approach for all patients with Abernethy malformation, however, liver transplantation is recommended in patients with liver disease (encephalopathy, poor liver function) and those with liver tumors. In this case report we present a case of Abernethy type Ib malformation in a 17-year-old patient with chronic malaise and upper abdominal pain. During diagnostic work-up, an unresectable liver tumor was found and the patient was successfully treated with orthotopic liver transplantation.

Abernethyjeva malformacija ili kongenitalna ageneza portalne vene (KAPV) rijetka je malformacija abdominalnoga splahnhičkog venskog sustava koju je prvi opisao John Abernethy 1793. g. našavši je pri obdukciji 10-mjesečne djevojčice.<sup>1</sup> Obično se dijagnosticira u dječjoj dobi i često je povezana s drugim malformacijama poput srčanih grešaka i poremećaja skeleta, kao i s tumorima jetre.<sup>2–3</sup> Tumori jetre koji se nalaze kod Abernethyjeve malformacije uključuju fokalnu nodularnu hiperplaziju, nodularnu regenerativnu hiperplaziju, adenom, hepatoblastom i hepatocelularni karcinom.<sup>4–6</sup> Sama malformacija može se manifestirati u dva oblika. Kod tipa I portalna krv potpuno zaobilazi jetru te se gornja mezenterijska vena i lijenalna

vena odvojeno (tip Ia) ili zajedno (tip Ib) dreniraju u donju šuplju venu, a u jetri ne postoje intrahepatalni portalni venski ogranci. Kod tipa II prisutan je parcijalni portokavalni *shunt* i portalna krv djelomično opskrbljuje jetru.<sup>2–3</sup> Klinička je slika varijabilna, a najčešći su simptomi encefalopatija, žutica, ubrzano zamaranje, bol pod desnim rebrenim lukom, cijanoza, kao i respiratorni simptomi povezani s hepatopulmo-

### Adresa za dopisivanje:

Dr. sc. D. Mikulić, Centar za transplantaciju solidnih organa i hepatobilijarnu kirurgiju, Medicinski fakultet Sveučilišta u Zagrebu, KB Merkur, Zajčeva 19, 10000 Zagreb; e-mail: [danko.mikulic@zg.t-com.hr](mailto:danko.mikulic@zg.t-com.hr)

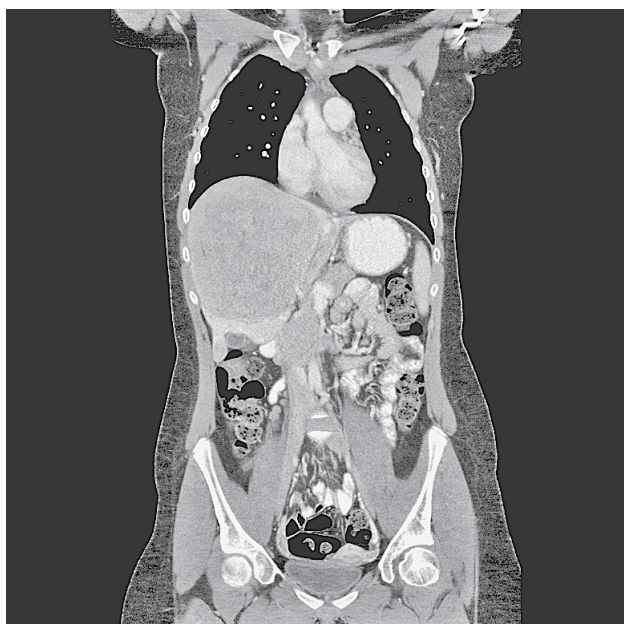
Primljeno 7. ožujka 2018., prihvaćeno 18. travnja 2019.

nalnim sindromom koji je manifestacija plućnih arteriovenskih *shuntova*.<sup>2,4,7–8</sup> Iako se ovaj poremećaj može dijagnosticirati od prenatalne do odrasle dobi, danas je, zahvaljujući modernim slikovnim metodama (*imaging*), sve češća njegova rana dijagnoza, što je važno zbog znatnog broja bolesnika kod kojih se s vremenom razviju dobroćudni ili zloćudni tumori jetre. Nema jedinstvenoga terapijskog pristupa za sve bolesnike s Abernethyjevom malformacijom, međutim, kod bolesnika sa simptomima jetrene bolesti (encefalopatija, loša funkcija jetre) te onih s tumorima jetre preporučuje se transplantacija jetre.<sup>9</sup> U ovom radu prikazujemo Abernethyjevu malformaciju tipa Ib u 17-godišnje bolesnice kod koje se obradom kronične malaksalosti praćene bolima pod desnim rebrenim

lukom pronašao neresektabilni tumor jetre te joj je uspješno obavljena ortotopna transplantacija jetre.

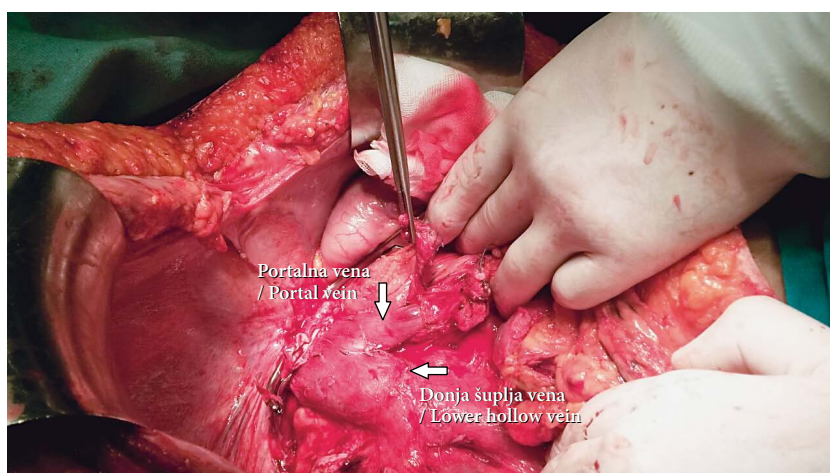
### Prikaz bolesnice

17-godišnja djevojka javila se liječniku zbog opće slabosti, malaksalosti, gubitka koncentracije i slabijeg uspjeha u školi u trajanju od nekoliko mjeseci. Također se tužila na povremene boli pod desnim rebrenim lukom praćene osjećajem napuhanosti i mučninom. Zbog patološkog hepatograma (aspartat aminotransferaza 77  $\mu$ /L, alanin aminotransferaza 60  $\mu$ /L, gama-glutamilttransferaza 84  $\mu$ /L) obavljen je ultrazvuk trbuha (UZ) koji je pokazao tumorsku tvorbu jetre. Slijedila je detaljnija obrada (višeslojna kompjutorizirana tomografija, magnetska rezonancija) koja je potvrdila postojanje slabije vaskularizirane tvorbe veličine 18  $\times$  14  $\times$  18 cm heterogene strukture što je zauzimala gotovo cijelu jetru (slika 1.). Perkutana biopsija pod kontrolom UZ-a upućivala je na adenom jetre. Zbog neresektabilnosti procesa postavljena je indikacija za transplantaciju jetre. Uobičajena prijetransplantacijska obrada nije pokazala znakove hepatopulmonalnog sindroma ni drugih malformacija. Bolesnica je u ožujku 2015. uvrštena na nacionalnu listu za transplantaciju jetre. Budući da nije riječ o standardnoj indikaciji za transplantaciju, Nacionalno povjerenstvo za transplantaciju odobrilo joj je poseban status tzv. nestandardne iznimke, što je rezultiralo odgovarajućom prioritizacijom na listi. Nakon pet mjeseci bolesnici je transplantirana jetra kadaveričnog donora. Donor je bila 38-godišnja moždano mrtva žena, s anoksičnim oštećenjem mozga nakon srčanog aresta. Kod donoriце nije bilo drugih osobitosti. Pri eksploraciji primateljice nađena je agenezija portalne vene sa zajedničkim utokom gornje mezenterijske vene i lijenalne vene u donju šuplju venu (Abernethyjeva malformacija tipa Ib) (slika 2.). Najveći dio jetre, osim rubnih dijelova desnog i lijevoga jetrenog režnja, bio je zahvaćen tumorskom promjenom. Također, uočena je hipertrofija



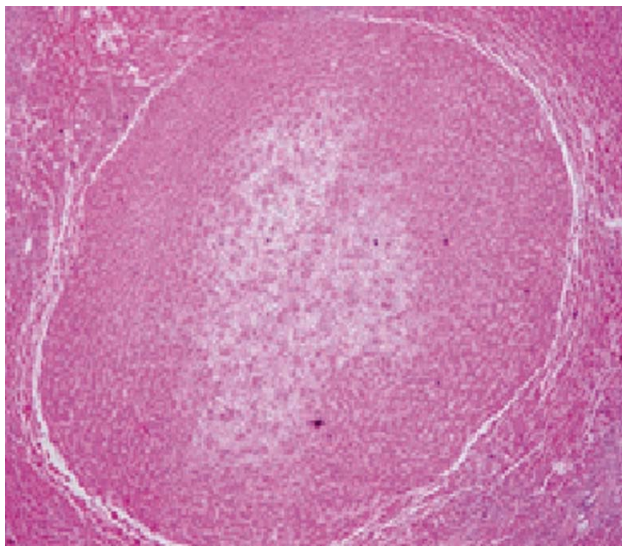
SLIKA 1. PRIKAZ JETRE U FRONTALNOJ RAVNINI UPORABOM VIŠESLOJNE KOMPJUTORIZIRANE TOMOGRAFIJE

FIGURE 1. FRONTAL MULTISLICE COMPUTED TOMOGRAPHY SCAN OF THE LIVER



SLIKA 2. INTRAOPERACIJSKI PRIKAZ ABERNETHYJEVE MALFORMACIJE TIP A 1B

FIGURE 2. INTRAOPERATIVE IMAGE OF TYPE 1B ABERNETHY MALFORMATION



SLIKA 3. NODULARNA REGENERATIVNA HIPERPLAZIJA  
FIGURE 3. NODULAR REGENERATIVE HYPERPLASIA

jetrene arterije primateljice čija je širina bila u znatnom nerazmjeru s arterijom donorske jetre pa je arterijska anastomoza napravljena tako da je stijenka donorske arterije koso zarezana čime su širine lumena prilagođene. Ostale anastomoze bile su tipične. Odmah nakon završetka arterijske anastomoze registrirao se spazam donorske arterije, a intraoperacijski *doppler* pokazao je slabiji protok kroz jetrenu arteriju. Budući da zbog navedenog nerazmjera lumena donorske i primateljske arterije nije bilo mogućnosti za tehnički bolju arterijsku anastomozu, odmah poslije operacije pristupilo se digitalnoj suptrakcijskoj angiografiji i balonskoj dilataciji anastomoze čime se postigao bolji protok. Nakon zahvata uvedena je antikoagulacijska profilaksa kontinuiranom infuzijom heparina. Poslije-transplantacijski tijek komplicira se 3. i 10. postoperativni dan dvjema epizodama difuznog intraabdominalnog krvarenja pa su učinjene hemostaza i lavaža abdomena. U daljnjem tijeku postupno je došlo do normalizacije jetrenih nalaza te je bolesnica 30. dan nakon transplantacije otpuštena iz bolnice. Dvije godine poslije transplantacije bolesnica je bez tegoba, uredne funkcije presatka i dobrog protoka kroz jetrenu arteriju.

Definitivni patohistološki nalaz eksplantirane jetre odgovarao je nodularnoj regenerativnoj hiperplaziji (NRH) (slika 3.). Tvorba je bila promjera 18 cm multinodularnog uzorka sa žarištima displazije hepatocita niskog i visokog stupnja. U navedenoj promjeni, kao i u jetri nezahvaćenoj promjenom intrahepatalni portalni venski ogranci bili su odsutni.

### Rasprava

Smatra se da tip I portosistemskog *shunta* nastaje kao posljedica pretjerane involucije paraduodenalnih

vitelinih vena između četvrtog i osmog tjedna gestacije. Prirođeni ekstrahepatalni portokavalni *shuntovi* dijele se u dvije skupine. Kod tipa I prisutan je potpuni *shunt* i jetra uopće nije opskrbljena portalnom krvlju (KAPV). Pri tipu II prisutan je djelomični *shunt*, a jetra uz arterijsku prima i portalnu krvnu opskrbu. KAPV se dalje dijeli na tip Ia u kojeg se gornja mezenterijska vena i lijenalna vena odvojeno ulijevaju u donju šuplju venu i tip Ib kod kojeg se spajaju i imaju zajedničko ušće.<sup>2–3</sup> Premda su iznimno rijetki, danas se portosistemski *shuntovi*, zahvaljujući mogućnostima modernih dijagnostičkih slikovnih metoda, otkrivaju sve ranije. Rano otkrivanje bitno je zbog negativnih učinaka samog *shunta* na različite organe, a posebno zbog mogućeg razvoja različitih lezija u jetri tijekom djetinjstva.<sup>10</sup> Kobayashi i sur. u svojem pregledu 136 bolesnika s prirođenim ekstrahepatalnim portosistemskim *shuntom* navode da je pri dijagnozi u 55 (43%) bolesnika bila prisutna tumorska patologija u jetri, koja je u njih 83,6% bila dobroćudna.<sup>11</sup> Jedno od objašnjenja jest da se tumori javljaju u područjima s lošom perfuzijom zbog manjka portalne venske krvi, dok drugi smatraju da je odsutnost hepatotropnih čimbenika (inzulin, glukagon) u jetri kod KAPV-a glavni etiološki čimbenik nastanka nodularnih lezija.<sup>12–13</sup> Takve lezije mogu biti dobroćudne (adenomi, fokalna nodularna hiperplazija, nodularna regenerativna hiperplazija) ili zloćudne (hepatoblastom, hepatocelularni karcinom).<sup>5–6,14–16</sup> Liječenje kongenitalnih ekstrahepatalnih portosistemskih *shuntova* uključuje različite metode, od kirurškog ili radiološkog zatvaranja *shunta* (ponajprije kod tipa II) preko resekcije pa sve do transplantacije jetre. Prva transplantacija jetre kod djeteta s Abernethyjevim sindromom učinjena je 1990.<sup>17</sup> Postojanje same vaskularne malformacije nije indikacija za transplantaciju, nego su to najčešće tumori jetre, hepatopulmonalni sindrom, hiperamonijemija i portalna encefalopatija.<sup>9,18–20</sup> U naše bolesnice tumorska promjena u jetri bila je neresektabilna pa nije bilo druge opcije osim transplantacije jetre, no kod resektabilnih tumora potrebno je imati na umu da i nakon resekcije bolesnici imaju povišen rizik od razvoja tumora u preostaloj jetri.<sup>21</sup>

Nodularna regenerativna hiperplazija patološki je proces kod kojeg je prisutna difuzna mikronodularna transformacija jetre što nastaje kao posljedica portalne venopatije u jetri. Smatra se da je za patogenezu ključna kronična ishemija uzrokovana promjenama na malim portalnim ograncima zbog čega dolazi do hiperplazije otočića s očuvanom arterijskom opskrbom. Ishemija dovodi do atrofije i kompenzacijske hiperplazije te nastanka regenerativnih nodula. Premda se, za razliku od adenoma jetre, NRH općenito ne smatra premalignom lezijom, u novije vrijeme sve je više dokaza da je ipak moguća povezanost u patogenezi NRH i hepatocelularnog karcinoma.<sup>22–23</sup> Na to upućuje i hi-

stološki nalaz kod naše bolesnice gdje su nađena žarišta niskog i visokog stupnja displazije hepatocita. Za razliku od ostalih dosad opisanih slučajeva transplantacije jetre kod Abernethyjeva sindroma gdje su primarna indikacija bili adenom jetre, hepatoblastom ili hepatocelularni karcinom, ovo je, prema našim saznanjima, prvi slučaj gdje je indikacija bila lokalizirana neresektabilna nodularna regenerativna hiperplazija.<sup>18–20</sup>

Osim venskih malformacija koje mogu biti kirurški izazov kod transplantacije jetre, važno tehničko-kirurško obilježje KAPV-a jest i hipertrofija jetrene arterije koja nastaje kao posljedica odsutnosti utoka portalne krvi u jetru i može biti razlog tehničkih teškoća pri kreiranju anastomoze s donorskom arterijom.<sup>24</sup>

### Zaključak

U zaključku naglašavamo da je transplantacija jetre terapijska opcija za bolesnike s Abernethyjevim sindromom, osobito kod bolesnika sa znakovima jetrene insuficijencije ili neresektabilnim tumorima jetre. Osim rješavanja navedenih problema, na taj se način izbjegava opasnost od stvaranja novih jetrenih tumora.

*Autori rade u ustanovi KB Merkur, Klinici za dječje bolesti Zagreb i na Medicinskom fakultetu Sveučilišta u Zagrebu. Rad je napisan u KB Merkur.*

### LITERATURA

1. *Abernethy J.* Account of two instances of uncommon formation, in the viscera of the human body. *Phil Trans R Soc Lond* 1793;83:59–66.
2. *Howard ER, Davenport M.* Congenital extrahepatic portocaval shunts – the Abernethy malformation. *J Pediatr Surg* 1997;32:494–7.
3. *Morgan G, Superina R.* Congenital absence of the portal vein: two cases and a proposed classification system for portosystemic vascular anomalies. *J Pediatr Surg* 1994;29:1239–41.
4. *Witters P, Maleux G, George C i sur.* Congenital veno-venous malformations of the liver: widely variable clinical presentations. *J Gastroenterol Hepatol* 2008;23:390–4.
5. *Kudo M.* Hepatic nodular lesions caused by abnormal hepatic circulation: etiological and clinical aspects. *J Gastroenterol* 2003;38:308–10.
6. *Takagaki K, Kodaira M, Kuriyama S i sur.* Congenital absence of the portal vein complicating hepatic tumors. *Intern Med* 2004;43:194–8.
7. *Wakamoto H, Manabe K, Kobayashi H, Hayashi M.* Subclinical portal-systemic encephalopathy in a child with congenital absence of the portal vein. *Brain Dev* 1999;21:425–8.
8. *Alvarez AE, Ribeiro AF, Hessel G, Baracat J, Ribeiro JD.* Abernethy malformation: One of the etiologies of hepatopulmonary syndrome. *Pediatr Pulmonol* 2002;34:391–4.
9. *Shinkai M, Ohhama Y, Nishi T i sur.* Congenital absence of the portal vein and role of liver transplantation in children. *J Pediatr Surg* 2001;36:1026–31.
10. *Hu GH, Shen LG, Yang J, Mei JH, Zhu YF.* Insight into congenital absence of the portal vein: is it rare? *World J Gastroenterol* 2008;14:5969–79.
11. *Kobayashi N, Niwa T, Kirikoshi H i sur.* Clinical classification of congenital extrahepatic portosystemic shunts. *Hepatol Res* 2010;40:585–93.
12. *Starzl TE, Francavilla A, Halgrimson CG i sur.* The origin, hormonal nature, and action of hepatotrophic substances in portal venous blood. *Surg Gynecol Obstetr* 1973;137:179–99.
13. *Kondo F.* Benign nodular hepatocellular lesions caused by abnormal hepatic circulation: etiological analysis and introduction of a new concept. *J Gastroenterol Hepatol* 2001;16:1319–28.
14. *Koizumi J, Yamashita T, Dowaki S i sur.* Hepatobiliary and pancreatic: Hepatic adenoma, focal nodular hyperplasia and congenital absence of the portal vein. *J Gastroenterol Hepatol* 2006;21:619.
15. *Grazioli L, Alberti D, Olivetti I i sur.* Congenital absence of portal vein with nodular regenerative hyperplasia of the liver. *Eur Radiol* 2000;10:820–5.
16. *Tanaka Y, Takayanagi M, Shiratori Y i sur.* Congenital absence of portal vein with multiple hyperplastic nodular lesions in the liver. *J Gastroenterol* 2003;38:288–94.
17. *Woodle ES, Thistlethwaite JR, Emond JC i sur.* Successful hepatic transplantation in congenital absence of recipient portal vein. *Surgery* 1990;107:475–9.
18. *Wojcicki M, Haagsma EB, Gouw ASH, Siooff MJ, Porte RJ.* Orthotopic liver transplantation for portosystemic encephalopathy in an adult with congenital absence of the portal vein. *Liver Transpl* 2004;10:1203–7.
19. *Sanada Y, Mizuta K, Kawano Y i sur.* Living donor liver transplantation for congenital absence of the portal vein. *Transplant Proc* 2009;41:4214–9.
20. *Soejima Y, Taguchi T, Ogita K i sur.* Auxiliary partial orthotopic living donor liver transplantation for a child with congenital absence of the portal vein. *Liver Transpl* 2006;12:845–9.
21. *Scheuermann U, Foltys D, Otto G.* Focal nodular hyperplasia precedes hepatocellular carcinoma in an adult with congenital absence of the portal vein. *Transpl Int* 2012;25:e67–8.
22. *Shimamatsu K, Wanless IR.* Role of ischemia in causing apoptosis, atrophy and nodular hyperplasia in human liver. *Hepatology* 1997;26:343–50.
23. *Manzia TM, Gravante G, Di Paolo D i sur.* Liver transplantation for the treatment of nodular regenerative hyperplasia. *Dig Liver Dis* 2011;43:929–34.
24. *Brasoveanu V, Ionescu MI, Grigorie R i sur.* Living donor liver transplantation for unresectable liver adenomatosis associated with congenital absence of portal vein: a case report and literature review. *Am J Case Rep* 2015;16:637–44.