

АДЕНОМИОМАТОЗА НА ЖЛЪЧНИЯ МЕХУР, ИМИТИРАЩА КАРЦИНОМ – КЛИНИЧЕН СЛУЧАЙ

Диана Ганчева^{1,2}, Радослав Георгиев³, Иван Красналиев⁴

¹Клиника по хепатогастроентерология, УМБАЛ „Света Марина“,
Медицински университет-Варна

²Катедра по физиология и патофизиология, Факултет по медицина,
Медицински университет - Варна

³Клиника по образна диагностика, УМБАЛ „Света Марина“,
Медицински университет-Варна

⁴Клиника по обща и клинична патология³, УМБАЛ „Света Марина“,
Медицински университет-Варна

GALLBLADDER ADENOMYOMATOSIS MIMICKING CARCINOMA - A CLINICAL CASE

Diana Gancheva^{1,2}, Radoslav Georgiev³, Ivan Krasnaliev⁴

¹Clinic of Hepatogastroenterology, St. Marina University Hospital, Varna,
Medical University of Varna

²Department of Physiology and Pathophysiology¹, Faculty of Medicine,
Medical University of Varna

³Clinic of Imaging Diagnostics, St. Marina University Hospital, Varna,
Medical University of Varna

⁴Clinic of General and Clinical Pathology, St. Marina University Hospital, Varna

РЕЗЮМЕ

Аденомиоматозата на жлъчния мехур е хиперпластна холецистоза на жлъчния мехур. Това е относително честа и доброкачествена причина за дифузно или огнищно задебеляване на стената му.

Представяме случай на 48-годишна пациентка с оплаквания от 3 – 4 години от епигастрална болка, подуване на корема, появяващи се след хранене, с временен ефект от приложение на спазмолитици или антисекретори. Налице е редуция на телесно тегло. Всички лабораторни показатели са нормални. Ехографското изследване установява дифузно задебелена, разслоена стена на жлъчния мехур и паренхимна маса в лумена. Поради клинично подозрение за акалкулозен холецистит бе проведено антибактериално лечение, което не доведе до облекчаване на симптомите. Не се промени и ехографската картина. Магнитно-резонансната томография показва образ

ABSTRACT

Gallbladder adenomyomatosis is hyperplastic cholecystosis of the gallbladder. This is a relatively common and benign cause for diffuse or focal wall thickening. We present a case of a 48-year-old woman with complaints from 3 - 4 years of epigastric pain, abdominal swelling, occurring after eating, with a temporary effect after antispasmodics or antiseptors. There was a reduction in body weight. All laboratory tests were normal. An ultrasound examination revealed a diffusely thickened, stratified gallbladder wall and parenchymal mass in the lumen. Due to clinical suspicion of acalculous cholecystitis, antibacterial treatment was performed, which did not lead to relief of symptoms. The ultrasound picture also did not change. Magnetic resonance imaging showed an image of gallbladder adenomyomatosis. Given the differential diagnostic possibility of gallbladder cancer, a planned cholecystectomy was performed, which, together with histological examination, con-

на аденомиоматоза на жлъчния мехур. Предвид диференциално диагностичната възможност за карцином на жлъчния мехур, е извършена планова холецистектомия и хистологичното изследване потвърждава бенигнения характер на заболяването. След операцията оплакванията на пациентката напълно изчезват.

Аденомиоматозата на жлъчния мехур е доброкачествено и дегенеративно състояние, характеризиращо се с пролиферация на мукозата и задебеляване на мускулния слой. Предвид възможния премалигнен характер, холецистектомията остава първи избор на лечение за пациентите с клинично изявена аденомиоматоза на жлъчния мехур.

Ключови думи: аденомиоматоза на жлъчния мехур, карцином на жлъчния мехур, диагноза

firmed the benign nature of the disease. After the surgery, the patient's complaints completely disappeared. Gallbladder adenomyomatosis is a benign and degenerative condition characterized by mucosal proliferation and thickening of the muscle layer. Given the possible premalignant character, cholecystectomy remains the treatment of choice for patients with clinically manifested gallbladder adenomyomatosis.

Keywords: gallbladder adenomyomatosis, gallbladder carcinoma, diagnosis

ВЪВЕДЕНИЕ

Аденомиоматозата на жлъчния мехур (АЖМ) е хиперпластна холецистоза на жлъчния мехур. Това е относително честа и доброкачествена причина за дифузно или огнищно задебеляване на стената му. Характеризира се с наличие на малки кистични пространства, изпълнени с жлъчка – т.нар. синуси на Rokitansky-Aschoff (RASinus). Разпознаването на RAS е от решаващо значение за диагнозата. Магнитният резонанс е техника за уточняване на диагнозата при неясни случаи. Холецистектомия се предприема при симптомни пациенти.

КЛИНИЧЕН СЛУЧАЙ

Представяме пациентка на 48 г. с оплаквания от болка в епигастриума с опасващ характер, появяваща се няколко часа след нахранване, подуване на корема. Оплакванията са с давност от 3 – 4 години. Приемала е спазмолитици и инхибитори на протонната помпа, с временен ефект. Не съобщава за гадене и повръщане, със запазен апетит, но е ограничила приема на храна поради болката. Налице е редукция на тегло с около 3 кг за последните 6 месеца. Всички лабораторни показатели са нормални. Ехографското изследване установява силно задебелена до 1 см стена на жлъч-

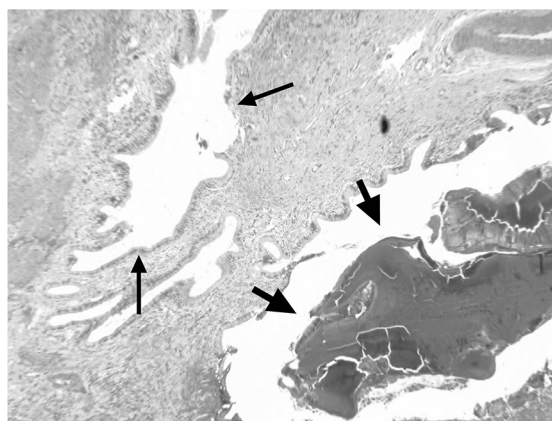
ния мехур, почти липсващ лумен, който изглежда контрахиран, изпълнен с паренхимна маса, с хиперехогенни зони – suspectни дребни конкременти; фиксирана чревна бримка към фундуса (Фиг. 1).



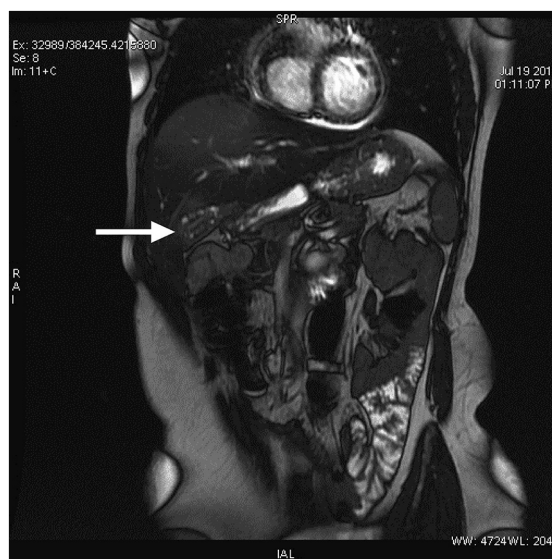
Фиг. 1. Ехографски образ – задебелена стена на жлъчния мехур

Поради клиничното подозрение за холецистит, бе проведено антибактериално лечение с ципрофлоксацин за 7 дни, което не доведе до облекчаване на симптомите. Не се промени и ехографската находка. Пациентката бе хоспитализирана в клиниката за допълнителни изследвания. Ехографското изследване отново установи променен жлъчен мехур със силно задебелена стена - 12-15 мм, разслоена, наподобяваща паренхимна формация, с доло-

вими на цветния Доплер сигнали в стената. Инфундибулумът бе свободен от паренхимната маса; наличие на фиброзна тъкан в ложето на мехура. Магнитно-резонансната томография показва изразено задебелена стена на жлъчния мехур с наличие на множествени малки интрамурални хиперинтенсни на T2 нодули – дилатирани синуси на Rokitansky-Aschoff – промените са като при аденомиоматоза на жлъчния мехур. Инфундибулумът е незасегнат от промените (Фиг. 2. а, б). Извършена е и фиброгастроскопия – данни за хроничен гастрит, дуоденогастрален рефлукс.



Фиг. 3. Хистоморфологична картина – синуси на Rokitansky-Aschoff (тънки стрелки), жлъчни кристали (дебела стрелка)



Фиг. 2. а, б. Магнитно резонансна томография – хиперинтенсни нодули в стената на жлъчния мехур – синуси на Rokitansky-Aschoff

Предвид диференциално диагностичната възможност за карцином на жлъчния мехур, бе извършена планова лапароскопска холецистектомия. Установява се жлъчен мехур с хронични възпалителни изменения. Хистоморфологичното изследване потвърждава бенигнения характер на заболяването. Налице е кръглоклетъчен инфилтрат и фиброзиране на стената на жлъчния мехур, синуси на Rokitansky-Aschoff, инкрустация на жлъчен пигмент (Фиг. 3).

След операцията оплакванията на пациентката напълно изчезват.

ОБСЪЖДАНЕ

Терминът „хиперпластична холецистоза“ е въведен през 1960 г. от Jutras, след по-ранната работа на Albot, за да дефинира група дегенеративни заболявания на жлъчния мехур (3,6). Тези състояния включват три аномалии на неговата функция, демонстрирани чрез холецистография: хиперконцентрация, свръхвъзбудимост и хиперекскреция. Освен това отбелязаните анатомични промени са повтарящи се - жлъчният мехур показва имбибиране с холестерол и пролиферация на всички елементи на стената. Поради това терминът хиперпластична холецистоза е приложен към тези случаи. Преобладаването на един или друг

от интрамуралните елементи е използвано, за да се направи проста подкласификация на: холестеролоза – дифузна и полипoidна; аденомиоматоза – локализирана, сегментна, пръстеновидна и генерализирана; невроматоза; липоматоза; фиброматоза и хиалинокалциноза. От тези бенигнени невъзпалителни състояния най-чести са аденомиоматозата и холестеролозата на жлъчния мехур, последната наричана още ягдов жлъчен мехур (4).

Аденомиоматозата представлява невъзпалително заболяване на жлъчния мехур. Характеризира се с ексцесивна епителна пролиферация, инвагинация на мукозата в мускулния слой, който също е хиперпластичен. Резултатът е задебеляване на жлъчната стена. Тези патогномонични епителни дивертикулоподобни нагъвания могат да бъдат разклонени и да приличат на крипти или тръбовидни канали, или на сакулоподобни дивертикули. Познати са като синуси на Rokitansky-Aschoff (RAS). Поради това аденомиоматозата се определя като пролиферативно и дегенеративно състояние на жлъчния мехур (2,7,9). Съдържанието на RAS се състои от жлъчка, която може да претърпи прогресивна дехидратация с времето, водеща до преципитиране на холестеролови кристали. Освен това тези кристали могат да индуцират хронична възпалителна реакция, водеща до развитие интрамурални калцификати.

АЖМ се среща в около 9% от холецистектомиите и до 33%-40% (2,7,10,14) от всички бенигнени жлъчни заболявания (разликата е в зависимост от образните изследвания или хирургичните данни). Има разминаване в литературата относно разпространението на аденомиоматозата при мъже и жени. Някои автори посочват, че АЖМ е по-разпространена сред жените (както е в нашия случай) – съотношение жени:мъже 3:1 (7,14). Други приемат сходно разпространение за двата пола. Състоянието най-често се диагностицира при жени на средна възраст около 50- 60 години. Не е известна расова предразположеност.

Аденомиоматозата засяга жлъчния мехур в четири основни форми (2,10,15,17):

1. *Локализирана* – най-честият вид; характеризира се с огнищно задебеляване, обикновено обхващащо фундуса. Незасегнатата жлъчна стена изглежда тънка и цялостната форма на жлъчния мехур се запазва.
2. *Сегментна* – засяга по-голяма част от стената, обикновено фундуса и дисталната част на тялото. Засегнатата част изглежда контрахирана, докато незасегнатата остава с нормална форма. Такъв е и нашият случай.
3. *Ануларна* (пръстеновидна) – характеризира се с пръстеновидно задебеляване на стената на жлъчния мехур, обикновено в средата на тялото. Мехурът изглежда контрахиран само в този сегмент, което променя морфологията му и той изглежда като „пясъчен часовник“. В някои случаи епителната пролиферация е особено забележима и разделя жлъчния мехур на две части. Като следствие от това, в изолираната фундусна част могат да се натрупат жлъчна утайка (слъдж) и конкременти. Според някои автори тази форма трябва да се счита за подтип на сегментната.
4. *Дифузна* – засяга целия орган, който изглежда контрахиран, дори след гладуване.

Етиологията и патогенезата на АЖМ не са напълно изяснени (1,2,10,11,14). Жлъчните камъни и хроничното възпаление са възможни прекурсори, поради което се разглежда като хиперпластна възпалителна лезия. Абнормна неврогенна функция, невромускулна хиперактивност могат да предизвикат жлезиста пролиферация и хиперплазия на гладката мускулатура. Стечение на дисталния холедох при възпаление, както и усиления мотилитет на стената, водят до повишено вътрелуменно налягане, което може да улесни инвагинацията на мукозния епител в гладкомускулния слой, образувайки дивертикулите, познати като синуси на Rokitansky-Aschoff.

Известно е, че жените са по-предразположени от мъжете към жлъчни заболявания, включително холелитиаза, аденомиоматоза и дори карцином на жлъчния мехур. Това е свързано с ролята на естрогена. Естрогенът може не само да увеличи скорост-лимитиращия ензим в холестероловия синтез и да повиши активността на HMG Co-A редуктазата, но също да повиши холестерола в жлъчния мехур, който потиска контрактилитета на органа. Освен това естрогенът индуцира растежа на холестеролови кристали и утаяване на камъни и по този начин може дори да доведе до карцином (14).

Някои изследователи считат, че АЖМ е свързана с инсуфициенция на зародиша на жлъчния мехур в ембрионалния период (14). Основание за това дават описаните случаи на болестта при деца (17).

Обсъжда се и генетична предиспозиция, но няма достатъчно доказателства, които да потвърдят, че аденомиоматозата е предракова лезия от гледна точка на гените (14).

Някои автори предлагат връзка между аденомиоматозата и холецистоцеле. Други автори докладват случай с АЖМ при малформация на панкреатобилиарната връзка, като се смята, че се развива от хроничната стимулация в резултат на рефлукса на панкреасен сок. Има съобщение, което отбелязва, че хетеротопичен панкреас в жлъчния мехур е свързан със сегментна аденомиоматоза, показвайки, че ектопична панкреасна тъкан в жлъчния мехур може да бъде рисков фактор за развитие на карцином. Друг автор предлага синдромът на Mirizzi да е резултат от хронично възпаление, предизвикано от аденомиоматоза на жлъчния мехур (14).

Клиничната картина е нетипична. При повечето пациенти АЖМ е безсимптомна. В някои случаи се проявява с дискомфорт, непоносимост към мазна храна, гадене, повръщане или интермитентна болка в десен горен кореман квадрант (1,7,15), подобно на холелитиаза с или без холецистит. Възможно е симптомите на АЖМ да са в

резултат на съпътстващата литиаза и възпаление. Описан е случай на АЖМ, проявяващ се само с висока температура (11). Около 70% от симптомните пациенти се представят с жлъчни камъни. При останалите 30% пациенти с оплаквания, но без конкременти, симптомите са същите, както при калкулозен холицистит (15). При нашата пациентка клиничната картина наподобяваше холецистит, но ехографското изследване не установи литиаза.

Хистоморфологията показва наличие на синуси на Rokitansky-Aschoff. Вижда се задебеляване на субсерозата и наличие на нервни влакна в нея. Често се наблюдава хипертрофия на гладката мускулатура на стената. Повърхностният епител понякога показва реактивни промени, имащи папиларен изглед и/или метаплазия. Възможна е и съпътстваща възпалителна инфилтрация, както и жлъчни кристали в RAS, каквато е и морфологичната находка в нашия случай.

Диагнозата на АЖМ се поставя с образни методи. Абдоминалното ултразвуково (УЗ) изследване е първият метод за откриване и характеризиране на АЖМ. Ултразвуковите диагностични критерии включват дифузно или сегментно задебеляване на стената, което е отличителен белег на АЖМ, отговарящо на епителната хипертрофия и мускулна хиперплазия (2,13,15). Не се установява перивезикална течност. Друг сонографски отличителен белег са малки анехогенни кистични пространства (1-10 мм), представляващи пълните с жлъчка RAS в задебелената стена, които са патогномонични за АЖМ. В случаите на много малки дивертикули, които не се изобразяват, задебелената стена може да се сгреша с холецистит или карцином на жлъчния мехур, каквото бе и нашето предположение. Понякога УЗ не може да разграничи сегментния тип АЖМ и карцинома (4). Когато холестеролови кристали изпълват RAS, те изглеждат като ехогенни петна, в съчетание с реверберационни артефакти. Последните са следствие на съвместно съществуване на различ-

ни акустични импедансни среди, т.е. прозрачна жлъчка и холестеринови кристали в RAS, изглеждащи като хиперехогенни артефакти тип „опашка на комета“ или V-образен артефакт (8,12,15,16). Пълните с калцификати RAS изглеждат като ехогенни петна, асоциирани с акустична дорзална сянка. Друг УЗ критерий са блестящи артефакти на цветния Доплер, които се дължат на взаимодействието на ултразвуковия лъч с груб акустичен интерфейс, съставен от произволно разположени силноотразващи среди (холестеролови кристали или калцификати) – изглеждат като бързо сменящи се червени и сини сигнали на цветния Доплер, каквато картина наблюдавахме и в нашия случай. Диагностична дилема може да възникне при липса на характерния за АЖМ ехографски белег „опашка на комета“. Контрастно усиленият ултразвук (КУУЗ) е от полза, когато RAS не са ясно видими с конвенционалния УЗ – RAS изглеждат аваскуларни при КУУЗ (2).

Друг метод за диагностика е компютърната томография (КТ). Образът е подобен на ехографската картина. Неудобството на КТ е необходимостта от контрастно вещество.

Магнитно-резонансната томография (МРТ) е най-точната диагностична техника за АЖМ и играе важна роля в разграничаването на АЖМ от малигнени лезии при неясни случаи. На T2-MPT RAS изглеждат като множество силно интенсни кръгли петна в стената на жлъчния мехур, създаващи образ на „перлена огърлица“ (4,7,8,10,14,16). В нашия случай МРТ показва типичен образ на АЖМ. Въпреки че КТ и МРТ корелират добре с познатите хистологични промени, не могат винаги с категоричност да изключат съпътстващ карцином (2,15).

Въпреки че АЖМ първоначално е описана като невъзпалително и изключително бенигнено състояние, в литературата са съобщени редица случаи за нейния възможен малигнен характер. Дисплазията, карцинома *in situ* и инвазивния карцином могат да възникнат от епитела на аде-

номиоматозната хиперплазия. Някои изследователи поставят въпроса за връзката между карцинома на жлъчния мехур и АЖМ, като остава неясно и дискутабилно дали АЖМ е премалигнена лезия. Въпреки това, повечето автори смятат, че причината за развитието на карцином в аденомиоматозна хиперплазия е наличието на камъни, хронично възпаление и метапластични промени, а не самата аденомиоматозна хиперплазия. По този начин аденомиоматозната хиперплазия не се счита за премалигнена лезия от някои автори. В редица наблюдения се посочва силна връзка между карцинома на жлъчния мехур и сегментния тип АЖМ (5,11,12,14,15).

Няма общоприети насоки за поведение при АЖМ. АЖМ не може да се разглежда като преканцерозна лезия, базирайки се на наличните данни. Това е бенигна епителна пролиферация, докато наличието на камъни и холецистит, вторични за АЖМ, могат да доведат до диспластични промени и карцином. За безсимптомните форми се препоръчва консервативно лечение и УЗ наблюдение два пъти годишно. Холецистектомията трябва да бъде запазена за пациентите с клинично изявено заболяване, както и за случаите с неубедителни образни находки. Хирургичният вариант може да се обмисли при пациенти със сегментен тип АЖМ, предвид по-високата му връзка с карцинома на жлъчния мехур и при пациенти с дифузен тип, предвид възможните трудности в идентифициране на неопластични фокуси в задебелената стена на жлъчния мехур (2,10,11,12,14,15).

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Аденомиоматозата на жлъчния мехур е бенигнено дегенеративно състояние на жлъчния мехур, характеризиращо се с пролиферация на мукозата и задебеляване на мускулния слой и на цялата стена. Диагностицира се случайно при УЗ изследване или по повод на клинично изявена симптоматика на холелитиаза или холецистит. Трябва да се има предвид в диференциалната диагноза на задебелената жлъчна стена и разграничаването ѝ от карци-

нома на жлъчния мехур. Предвид възможния премалигнен характер на сегментния и дифузния тип аденамеоматоза на жлъчния мехур, холецистектомията остава първи избор на лечение за пациентите с изявена симптоматика.

ЛИТЕРАТУРА

1. Augusti A, Gregori M, Salviato T, Codrich D, Barbi E. Adenomyomatosis of the Gallbladder as a Cause of Recurrent Abdominal Pain. *J Pediatr.* 202, 2018, 328-328.e1. <https://doi.org/10.1016/j.jpeds.2018.05.020>.
2. Bonatti M, Vezzali N, Lombardo F, Ferro F, Zamboni G, Tauber M, et al. Gallbladder adenomyomatosis: imaging findings, tricks and pitfalls. *Insights Imaging.* 8, 2017, 243-253. DOI:10.1007/s13244-017-0544-7.
3. Colosimo C, Vecchioli A, Colagrande C. Hyperplastic Cholecystosis: Study by Ceruletide-Assisted Cholecystography. *Gastrointest Radiol.* 8, 1983, 255-259.
4. Dogra VS. Adenomyomatosis Imaging. *emedicine.medscape.com.* Updated: Mar 18, 2018.
5. Howe L, Kowdley GC, Cunningham SC. Gallbladder adenomyomatosis: not always benign. *HPB.* 19, 2017, 557-557. <http://dx.doi.org/10.1016/j.hpb.2016.12.006>.
6. Jelaso D, Burdick CO, Brown RK. Hyperplastic Cholecystosis – Segmental Adenomyomatosis Type. Report of Two Cases. *Arch Surg.* 95, 1967, N 1, 70-73. DOI:10.1001/archsurg.1067.0133013007214.
7. Joshi JK, Kirk L. Adenomyomatosis. Updated Dec 16, 2018. NCBI Bookshelf. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing, Jan, 2019.
8. Klimas B, Zegel H. Adenomyomatosis. *SonoWorld.com.* 01/2010.
9. Kyriacou E, Bouchier IAD. Adenomyomatosis of the gallbladder. *International hepatology Communications.* 5, 1996, 104-111.
10. Lewin M, Rode A, Sebah M, Mabrut J-Y. Gallbladder adenomyomatosis: Diagnosis and management. *J Visc Surg.* 154, 2017, N5, 345-353.
11. Lin S-H, Chang F-Y, Yang Y-S, Jin J-S, Chen T-W. Rare gallbladder adenomyomatosis presenting as atypical cholecystitis: case report. *BMC Gastroenterology.* 2011, 11:106. Doi:10.1186/1471-230X-11-106.
12. Mahajan A, Sripathi S. Gallbladder Adenomyomatosis Mimicking Carcinoma: A Diagnostic Dilema. *JGO.* 2 2016, N5, 341-345.
13. Oh SH, Han HY, Kim HJ. Comet tail artifact on ultrasonography: is it a reliable finding of benign gallbladder diseases? *Ultrasonography.* 38, 2019, N3, 221-230. <https://doi.org/10.14366/usg.18029>.
14. Pang L, Zhang Y, Wang Y, Kong J. Pathogenesis of gallbladder adenomyomatosis and its relationship with early-stage gallbladder carcinoma: an overview. *Braz J Med Biol Res.* 51, 2018, N 6, e7411. <http://dx.doi.org/10.1590/1414-431X20187411>.
15. Tiwari P, Tiwari M. Symptomatic Diffuse Adenomyomatosis of the Gallbladder – Report of a Rare Case. *Sch J App Med Sci.* 1, 2013, N6, 901-905.
16. Yassin AS, Chang D, Tofano M, Kael A, Fatakhova K. A Cause of Atypical Radiological Findings of Gallbladder Adenomyomatosis. *Am J Gastroenterol.* 113, 2018, pS1601.
17. Zarate YA, Bosanko KA, Jarasvaraparn C, Vengoechea J, McDonough EM. Description of the First Case of Adenomyomatosis of the Gallbladder in an Infant. *Case Reports in Pediatrics.* 2014, Article ID 248369, 3pp. <http://dx.doi.org/10.1155/2014/248369>.

Адрес за кореспонденция:

Диана Ганчева
Факултет по медицина
Медицински университет – Варна
ул. „Марин Дринов“ 55
9002 Варна
e-mail: Diana.Gancheva@mu-varna.bg