

## **MANAGEMENTUL LEZIUNILOR CHISTICE CONGENITALE ALE FICATULUI (Revista literaturii)**

**Radu Gurghiș – dr. în med., cerc. științific,  
Alexei Muravca – medic rezident,  
Gheorghe Rojnoveanu – dr. hab. în med., prof. univ.,  
USMF "Nicolae Testemițanu", Catedra Chirurgie Nr.1 "Nicolae Anestiadi"  
GSM: +373 69283660, E-mail: gurghis@yahoo.com**

### **Rezumat**

În acest reviu este prezentată actualitatea și importanța prezentării aspectelor de management medical al leziunilor chistice congenitale ale ficatului din cauza diagnosticului preoperator incert între formațiunile chistice congenitale și cele parazitare sau infecțioase, de care depinde tactica medico-chirurgicală oportună. Cazuistica leziunilor chistice congenitale cu manifestările clinice nespecifice ne-au orientat spre studierea și familiarizarea cu particularitățile clinico-diagnostice a acestora prin prisma literaturii de specialitate.

**Cuvinte-cheie:** leziuni chistice hepatice, diagnostic, management chirurgical

### **Summary. The management of congenital cystic lesions of the liver (Review of literature)**

In this review is presented timeliness and importance of presenting aspects of medical management of congenital cystic lesions of the liver due to uncertain preoperative diagnosis between congenital cystic formations and parasitic or infectious diseases, which depends on appropriate surgical tactics. The casuistry of congenital cystic lesions with non-

specific clinical manifestations we turned to studying and becoming familiar with their clinical and diagnostic features through the literature.

**Key words:** hepatic cystic lesions, diagnostic, surgical management

**Резюме. Менеджмент врожденных кистозных поражений печени (Обзор литературы)**

В данном ревью представлена своевременность и существенность важных аспектов медицинского менеджмента врожденных кистозных поражений печени в связи с неопределенной предоперационной диагностики между врожденными кистозными образованиями и инфекционными или паразитарными заболеваниями, от которой зависит соответствующая хирургическая тактика. Казуистика врожденных кистозных поражений с неспецифическими клиническими проявлениями привело нас к изучению их клинических и диагностических признаков через литературу.

**Ключевые слова:** печеночные кистозные поражения, диагностика, хирургическое лечение

**Introducere.** Leziunile chistice (LC) ale ficatului reprezintă un grup heterogen sub aspect patogenetic al manifestărilor clinice, rezultatelor investigațiilor, precum și conduitei terapeutice [1]. Astfel LC pot îngloba un spectru larg de entități atât benigne, cât și maligne, incidența variind între 5% și 10% și crește odată cu vârsta [2,3].

**Definiție.** Chistul hepatic reprezintă morfologic o leziune cu conținut lichidian și pereți proprii, ecografic prezentându-se ca o leziune cu capsulă, conținut lichidian și aspect anecogen cu întărire posterioară de ecou [4].

Pentru clasificarea și diferențierea mai exactă, chisturile hepatice sunt grupate după mai multe criterii: congenitale // dobândite, parazitare // neparazitare, unice // multiple sau difuze – după numărul de chisturi din parenchim [1,3,4]. Macedo și coaut. (2013) grupează mai complex leziunile chistice ale ficatului în infecțioase // neinfecțioase, cu mențiunea celor congenitale, dobândite, posttraumatice, precum și tumorale (**Tabelul 1**) [5].

Totodată, Societatea Americană de Radiologie mai diferențiază forme simple și complexe de chisturi hepatice, la baza clasificării fiind prezența sau lipsa la investigațiile imagistice a structurilor intra-chistice complexe ca: septuri, nodozități sau alte deformații vizibile, ceea ce dictează o tactică activă de tratament din cauza riscului malignității, după cum se prezintă în **Tabelul 2** [6].

Cele mai frecvente sunt chisturile congenitale, cu o prevalență mai mare la sexul feminin, raportul femei/bărbați fiind de 1,5:1. S-a determinat o sensibilitate crescută la estrogeni a epitelului ce tapetează chistul și de regulă LC se depistează în lobul drept al ficatului [7].

Clinic majoritatea chisturilor hepatice sunt asimptomatice, circa 90% [7] și sunt depistate ocazional în timpul examinării pacienților sau la examinările imagistice, funcția ficatului de regulă nefiind afectată [3,8]. Doar 5% din purtătorii de chisturi hepatice sunt simptomatici, cu manifestări nespecifice ca: durerea sub rebordul costal drept, grețuri, sațietate precoce, vome și/sau pirozis [9]. Odată depistate, LC trebu-

Tabelul 1

**Clasificarea leziunilor chistice hepatice, după Macedo [5]**

	Parazitare	Non-parazitare
Infecțioase	Chisturi hidatice	Abcesele piogene nespecifice
	Abcesele amoebiene	
Neinfecțioase	Chisturi simple	Component chistic parțial
	Boala polichistică a ficatului	Carcinom hepatocelular
	Chistadenom	Colangiocarcinom
	Chistadenocarcinom	Pseudochisturi intrahepatice (în pancreatite)
	Boala Caroli	Biloame
	Chist peribiliar	Hematoame posttraumatice
	Metastaze chistice	
Chistul hepatic ciliat		
Congenital (sarcoame embrionare)		

Tabelul 2

**Clasificarea LC hepatice conform Societății Americane de Radiologie [6]**

<b>Chisturi simple</b>
Chisturi hepatice cu dezvoltare benignă
Complexul von Meyenburg
Boala Caroli
Boala polichistică a ficatului
<b>Chisturi complexe</b>
Neoplasme
Chistadenom sau chist-adenocarcinom biliar
Metastaze chistice
Carcinom hepatocelular
Hemangioame cavernoase
Sarcoame embrionare
Inflamatoare sau infecțioase
Abcese
Piogene
Amoebiene
Chisturi echinococice
Posttraumatice și diverse
Pseudochist
Hematom
Biliom
Chist infectat sau hemoragic

ie diferențiate între cele simple, cele infecțioase sau tumori chistice. Formele asimptomatice, de cele mai dese ori, nu necesită conduită terapeutică specifică [8], indicațiile survin atunci când devin simptomatice, crește rapid în dimensiuni sau apar complicații [10].

Scopul acestui reviu este de a aduce în evidență particularitățile diagnostice și de conduită terapeutică a formelor clinico-morfologice mai rar întâlnite, care includ: chisturile simple, boala polichistică a ficatului și boala Caroli, acestea fiind o provocare pentru chirurgia specializată hepato-biliară prin indicația către intervenție sau management conservator.

**Chisturile hepatice simple (CHS)** reprezintă malformații ale ducturilor biliare, care de regulă nu au comunicări cu arborele biliar intrahepatic, microscopic fiind alcătuite dintr-un singur rând de celule epiteliale cuboide sau columnare, asemănătoare cu colangiocitele [5]. Originea acestora derivă din căile biliare aberante, care au pierdut comunicarea cu arborele biliar și continuă să secrete lichid intraluminal [5,11]. Alte ipoteze susțin că chisturile simple se dezvoltă în timpul embriogenezei, când ducturile intrahepatice pierd comunicarea cu cele extrahepatice [10], sau se dezvoltă izolat dintr-un țesut hamartomatos [6]. LC simple ale ficatului ocupă locul 2 ca cele mai frecvente afecțiuni benigne, după hemangiomul cavernos hepatic [6], prevalența acestora estimându-se între 2,5% și 18% [1,12].

Chiar dacă LC hepatice care comunică cu căile biliare sunt cele mai des chisturile hidatice [13,14], sunt descrise cazuistic comunicări cu căile biliare și

în formele simple, ceea ce denaturează mult diagnosticul [14]. De regulă CHS sunt de dimensiuni mici până la 3 cm, dar sunt raportate cazuri de până la 30 cm, în majoritatea situațiilor funcția ficatului este păstrată [1,5,14].

Cea mai uzuală metodă de diagnosticare rămâne ultrasonografia (USG), care atinge o sensibilitate și specificitate de aproximativ 90% [1,15]. Semiologia ecografică prezintă formațiuni circulare/ovalare, anecogene, cu margini fine și întărirea ecoului posterior, de regulă fără careva septuri intracavitare [5,16]. Tomografia computerizată (TC) evidențiază o leziune hipodensă, cu omogenitate bine definită [1,6], iar la Rezonanța magnetică nucleară (RMN) la modul-T1 se depistează un semnal de o intensitate joasă, în timp ce la modul-T2 un semnal cu o intensitate extrem de înaltă, care nu sporește după contrastare [1,17]. Ultimele două modalități diagnostice au demonstrat sensibilitate mai înaltă ca USG [1,12,17]. Odată cu apariția USG cu contrast, cazurile de chisturi complicate cu hemoragie sunt descrise cu mai multă acuratețe [1,18]. În toate cazurile de diagnosticare a unei LC hepatice se recomandă efectuarea testelor serologice pentru excluderea unui chist parazitar, cel mai des hidatic [1,5].

Managementul terapeutic al CHS este dictat de prezența sau lipsa simptomelor. În formele singulare, asimptomatice, chiar și de dimensiuni mari, nu se recomandă tratament sau supraveghere de rutină [1,5]. Pe când în formele simptomatice pacienții necesită management chirurgical specific, cele mai utile în

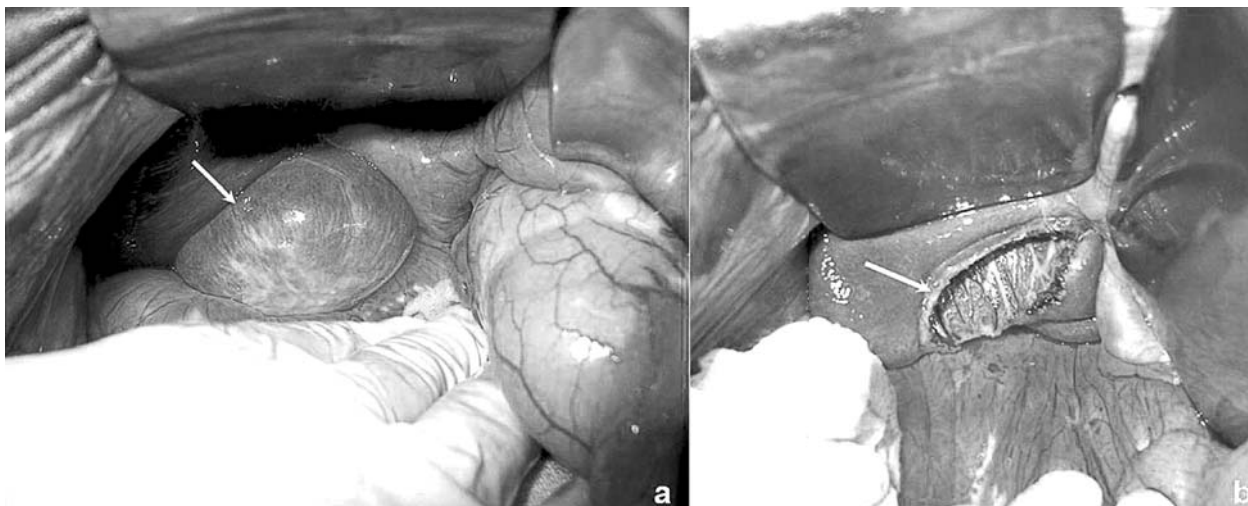


Figura 1 a,b. Imagini intraoperatorii – tehnica fenestrării CHS

CHS fiind scleroterapia și/sau fenestrarea chirurgicală [5]. Reușita scleroterapiei poate fi evaluată după 12 luni, rata recurențelor fiind în jur de 20% după luna a patra [5,19]. Tehnica fenestrării (Fig. 1 a,b) este raportată mai efectivă în diminuarea simptomelor clinice [1,21] cu recurențe de circa 9% [5,20] însă prezintă o rată mai înaltă a morbidității și a mortalității, fiind între 0% și 15% [1,5,20].

Totodată, sunt descrise o serie de tehnici aplicabile în cazurile dificile, ce nu pot fi rezolvate prin sclerozare sau fenestrare. În caz de fistulizare în arborele biliar, contraindicație pentru scleroterapie, s-au propus anastomozele chistojejunale [14,22], însă metoda este criticată din cauza complicațiilor infecțioase ce apar postoperator [14,23]. Alte tehnici ca transpoziția omentului în cavitatea restantă au tendința să reducă recurențele, mai ales atunci când CHS se află în segmentul VII sau VIII și din cauza alipirii de diafragm cavitatea se închide din nou [5,14]. Rezecția parțială de ficat revine cazurilor suspecte de chistadenom, din cauza potențialului mare de malignizare [5,6].

**Boala polichistică a ficatului (BPF)** reprezintă un grup heterogen de dereglări genetice manifestate prin apariția formațiunilor chistice în ficat, care derivă din colangiocite, sub această noțiune unii autori

arbitrar subînțeleg prezența a cel puțin 20 chisturi în ficat [1,24]. BPF poate exista izolat (forma autozomal dominantă) sau în combinație cu apariția formațiunilor chistice și în rinichi (boala polichistică renală – autozomal dominantă sau recisivă) [25]. BPF afectează până la 0,2% din populație [27,30], incidența BPF izolată este de doar 0,01% [27,31] pe când la necropsii polichistoza hepatică se întâlnește între 0,05% și 0,13% [32].

Boala polichistică hepatică izolată este o nozologie rară, care nu implică afectarea renală, fiind genetic distinctă de boala polichistică hepatorenală [4]. Asocierea dintre BPF și cea renală a fost descrisă pentru prima oară de Bristowe în 1856 [26,27], inițial crezându-se că BPF se dezvoltă doar în contextul bolii polichistice renale [27,28], dar în 1950 a fost menționat că BPF izolată poate fi o entitate separată și tocmai în 2003 analiza genetică a 8 familii finlandeze a confirmat că BPF izolată este genetic diferită de boala polichistică renală [27,29].

Patogeneza formării chisturilor s-a demonstrat a fi diferită în funcție de entitatea clinică. Conform ultimelor cercetări s-a constatat că există mai multe mutații care ar duce la formarea leziunilor chistice intrahepatice (Tabelul 3), însă toate acestea pot explica apariția chisturilor hepatice în cca 25-40% din cazuri [27,33].

Tabelul 3

**Diferențierea epidemiologică și genetică dintre BPF asociată și izolată [27]**

Caracteristici	Polichistoza renală asociată BPF	BPF izolată
Prevalența	0.20%	0.01%
Tipul transmiterii	AD	AD
Gena mutantă	PKD1; PKD2	PRKCSH; SEC63
Proteina codificată	Policisteina-1 Policisteina-2	Hepatocistina Proteina Sec63
Locusul pe cromozom	21p13.3; 4q21	19p13.2; 6q21

Fiecare proteină codificată este în final implicată într-un mecanism celular de proliferare, secreție de lichid sau de conexiune intercelulară // intercelulo-matricială a colangiocitelor care ar duce la formarea chisturilor. Mai mult ca atât, au fost raportate modificări în expresia paternului micro-ARN-ului [34], niveluri crescute de AMPc, precum și disfuncții în reglarea intracelulară a  $Ca^{2+}$  [35-37]. În unele cazuri este necesară asocierea a două mutații concomitente pentru a induce formarea de chisturi [25,38]. Astfel, au fost raportate un șir de schimbări fiziopatologice legate de formarea chisturilor intrahepatice ca malformații a ducturilor biliare: diverse defecte primare a cililor celulelor ductale, alterarea funcției secretorii a colangiocitelor, proliferarea lor exagerată, remodelarea defectă a matricei extracelulare, precum și defecte de semnalizare a colangiocitelor [27,37].

Clinic evoluția bolii se caracterizează prin apariția și creșterea continuă a chisturilor hepatice noi. Astfel, volumul unui ficat afectat crește anual între 0,9% și 1,6%, chiar până la 3,2% de la volumul inițial [27,39]. S-au evidențiat și câțiva factori de risc, care se presupune că ar influența progresarea bolii, ca: vârsta înaintată, sexul feminin, expunerea la hiperestrogenie (sarcini multiple, utilizarea contraceptivelor orale, terapie de substituție cu estrogeni), insuficiența renală avansată, precum și prezența chisturilor renale [27]. Clinic BPF este în 80% din cazuri asimptomatică [40,41], iar dacă apar semnele clinice acestea sunt nespecifice: disconfort abdominal, sațietate precoce, grețuri, vome, dispnee clinostatică, edeme la membrele inferioare, semne de obstrucție biliară și ascită [41]. Toate acestea indică spre dimensiuni semnificative a chisturilor și dezvoltă un efect compresiv pe organele și formațiunile adiacente.

Complicațiile ce pot apărea la bolnavii cu BPF

sunt: hemoragia intrachistică, torsiunea, fistula biliară, eruperea chistului, infectarea, icterul mecanic, malignizarea, ocluzia venei porte cu hipertensiune portală, sindromul Budd-Chiari și chiar pleurezie exudativă [3,42]. Abu-Wasel a grupat cele mai frecvente simptome în funcție de cauza ce o provoacă (**Tabelul 4**) [27].

La pacienții asimptomatici de regulă și datele de laborator ce caracterizează funcția ficatului sunt în limitele normei [41], însă la apariția simptomelor apar și modificări în analizele biochimice, este elevat nivelul seric al fosfatazei alcaline (47%), crește nivelul gamaglutamiltranspeptidazei (70%), se observă o creștere a aspartataminotransferazei în 27% situații și crește bilirubina serică în 15% dintre cazuri [41,43].

Pe lângă modificările biochimice, întâlnite la pacienții cu BPF, se pot constata și elevarea nivelurilor serice ale markerilor tumorali, cel mai des CA19-9 (45%), fără să fie demonstrată malignizarea leziunilor cistice [27,44,45], iar creșterea CA-125, Ag carcinoembrionar și alfa-fetoproteinei se poate întâlni mult mai rar [27,46].

Fiind o patologie congenitală, pe lângă leziunile chistice descrise în ficat și rinichi, s-au descris astfel de formațiuni și în alte organe ca: pancreas, splină, ovare, pulmonii [41]. De asemenea, s-a găsit tangență între polichistoza hepatică și malformațiile vasculare intracraniene, care sunt asociate cu BPF în 6% [27], iar cu BPR în 8-10% cazuri [47,48], sau chiar până la 16% [27]. Prolapsul de valvă mitrală (26%), insuficiența valvei mitrale (31%), precum și diverticuloza colonului sunt alte nozologii asociate BPF [27,41,49].

Metodele imagistice cele mai utilizate rămân USG și TC [27,50]. La USG se determină formațiuni anecogene, cu pereți bine delimitați, iar la TC forma-

Tabelul 4

**Clasificarea semnelor clinice a BPF în funcție de cauză, după Abu-Wasel [27]**

Simptome cauzate de efectul de masă	Simptome cauzate de complicațiile chistului
Distensie abdominală	Infecția
Sățietate precoce	Torsiunea
Plenitudine postprandială	Ruptura
Reflux gastro-esofagian	Hemoragia
Malnutriție	
Dispnee	
Obstrucția venelor hepatice	
Sindromul venei cave inferioare	
Compresiunea venei porte	
Compresiunea căilor biliare	



Figura 2. Imaginile scanării tomografice ale BPF

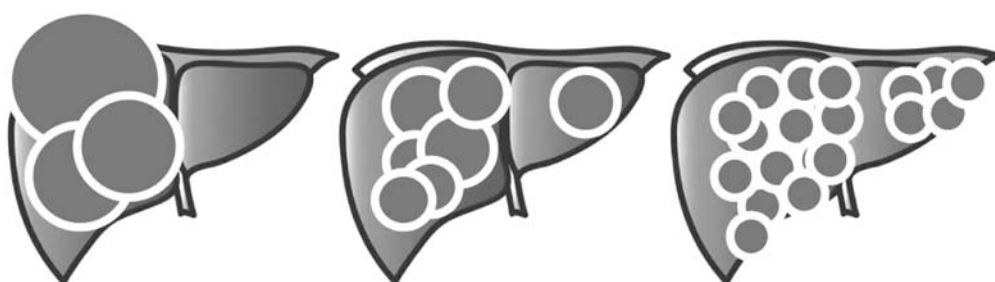


Figura 3. Clasificarea BPF, conform Gigot (1997) [27]

țiuni circulare, hipodense, fără intensificări în interiorul leziunii, bine circumscrise [6] (Fig. 2).

Referitor la RMN sunt păreri împărțite: unii autori o consideră una din cele mai sensibile și specifice investigații, mai ales, la bolnavii alergici la substanțele de contrast și insuficiență renală avansată sau când alte metode imagistice nu sunt suficient de calitative [27,51]; pe când alți autori sunt de părerea că aceasta este informativă doar în cazurile de diagnosticare a hemoragiei intrachistice și diferențiere a hemoragiei cu alte iregularități ce se pot forma în interior [7].

La depistarea ecografică a formațiunilor chistice în ficat s-au propus mai multe criterii pentru a putea stabili un diagnostic doar în baza datelor ecografice și a istoricului familial [1]. Astfel, unele studii au constatat că BPF poate fi stabilită dacă există antecedente eredocolaterale de BPF și sunt prezente cel puțin 4 chisturi [1,52].

S-au propus mai multe clasificări pentru a grada severitatea BPF, după Gigot, Qian, Schnelldorfer, însă cea mai utilizată este cea propusă de Gigot (1997), deoarece scopul acesteia a fost selectarea pacienților compatibili pentru fenestrarea chirurgicală (Fig. 3) [27,43].

Nu există o metodă de tratament unanim acceptată. Au fost propuse mai multe soluții în funcție de numărul și localizarea chisturilor, precum și complicațiile apărute (Tabelul 5) [27].

Tabelul 5

**Conduita medico-chirurgicală în BPF [27]**

Opțiunea terapeutică	Tipul de tratament
<b>Non-chirurgicală</b>	Medicamentos
	Analogii de somatostatină
	Inhibitorii mTOR <sup>1</sup>
	Radiologie intervenționistă
<b>Chirurgicală</b>	Embolizarea arterială
	Scleroterapia percutană
	Fenestrarea
	Rezechție hepatică cu fenestrare
	Transplantul de ficat

Notă: <sup>1</sup> Inhibitorii mTOR – inhibitorii receptorilor rapamici la mamifere

Tactica de **tratament non-chirurgicală** este indicată la pacienții cu chisturi hepatice tip II/III după Gigot [27]. Una dintre metodele de tratament medicamentoase este administrarea analogilor de somatostatină (octeotridul, lantreotidul), care prin efectul inhibitor al AMPc suprimă secreția și proliferarea multor celule inclusiv și a colangiocitelor [27,53]. S-au efectuat studii care au demonstrat efectul acestor preparate la o administrare între 6 și 12 luni, cu o scădere evidentă a volumului ficatului față de lotul de control ce variază între 2,9% și 7,6%, maxim până la 25%, la

2 ani de la inițierea tratamentului [54,55]. Din cauza rezultatelor modeste, unii autori recomandă acest tratament doar în caz de contraindicație a procedurii chirurgicale [27].

Inhibitorii mTOR au un efect imunosupresiv, anti-proliferativ, antiangiogenetic și blochează dezvoltarea tumorală, astfel având capacitatea de a bloca proliferarea necontrolată a colangiocitelor [56]. Chiar dacă unii autori nu recomandă această clasă de medicamente spre folosință în afara studiilor clinice [27], alți autori aduc argumente despre efectul pozitiv asupra chistogenezei și chiar recomandă un studiu clinic pentru a evalua acțiunea sinergică cu analogii de somatostatina [56].

Mai recent, se studiază experimental un nou grup de preparate, care ar inhiba enzima ce modulează ciclul celular Cdc25A fosfatasa, blocând astfel proliferarea colangiocitelor implicate în dezvoltarea chisturilor, astfel reducând volumul acestora [57].

Abordarea chirurgicală minim invazivă prin embolizarea arterială este recomandată la pacienții cu polichistoză avansată și cu extindere multisegmentară [27], sau în cazurile de contraindicație către o intervenție chirurgicală radicală, înregistrându-se rezultate bune în regresia chisturilor [58].

În cazurile când sunt prezente câteva formațiuni chistice (Gigot tip I), cu diametrul mai mare de 5-7 cm, este recomandată scleroterapia percutanată, la care aspirația combinată cu instilarea unui agent sclerizant (etanolul, oleatul de etanolamină, minociclina și tetraciclina) duce în majoritatea situațiilor la ameliorarea simptomelor, însă în 20% din cazuri boala va regresa parțial sau complet [59,60].

Fenestrarea chirurgicală permite: aspirația, excizia capsulei și drenajul chisturilor într-o singură procedură. Pionieratul îl deține Lin în 1968 [61]. Fenestrarea este indicată la pacienții cu chisturi hepatice tip I Gigot, cu dimensiuni mari, situate preponderent superficial [41]. După dezvoltarea laparoscopiei, aceasta a fost implementată pe larg în chirurgia chisturilor hepatice din 1991 [62], observându-se o rată a complicațiilor ușor diminuată comparativ cu chirurgia clasică, aceasta fiind demonstrat într-un șir de meta-analize [27,41]. Palanivelu și coaut. (2007), consideră că laparoscopia ar trebui să înlocuiască laparotomia din cauza morbidităților mai scăzute [63], însă aceasta este limitată de prezența chisturilor în segmentele VII-VIII din cauza accesului dificil și respectiv recurențelor frecvente [10]. Bakoyiannis și coaut. (2013) propun fenestrarea deschisă sau laparoscopică cu omentoplastia cavității restante la pacienții cu BPF difuză (Gigot tip II), cu diametrul chisturilor

între 5-7 cm, pe când Morino și coaut. (1994) consideră chisturile multiple Gigot tip II o contraindicație pentru accesul laparoscopic [8,60].

Ameliorarea imediată a simptomelor apare în circa 92% din situații, totodată la mai mult de 25% se atestă recurența chisturilor sau simptomelor, rata complicațiilor după fenestrare fiind aproximativ de 23%, pe când mortalitatea oscilează în jurul a 2% [59]. Bai și coaut. (2007) au demonstrat, pe termen lung de studiu, că fenestrarea chirurgicală ca procedeu de tratament este fezabil, sigur și poate da rezultate foarte bune, morbiditate – 11%, mortalitate – 0%, recurența chisturilor – 9% și a simptomelor – 4,5% [62]. Însă, aceste rezultate pot fi posibile doar la o selecție atentă a bolnavilor în funcție de simptome, distribuție a chisturilor și volumul acestora [64]. Gigot (1997) consideră că fenestrarea nu poate fi intervenția cea mai potrivită pentru gestionarea pe termen lung a tuturor tipurilor de BPF [43].

Rezecția hepatică se efectuează de regulă la pacienții cu hepatomegalie și care au cel puțin 1-2 segmente neafectate de leziunile chistice și funcția ficatului nealterată, (tip II, III) Gigot [59,60]. În aceste situații, chirurgii preferă să combine fenestrarea chisturilor superficiale unice cu salvarea lobului/segmentului și apoi rezecția porțiunii reziduale [59,65], cu riscul de recurență a cavităților restante [27]. Studiul lui Schnellendorfer (2009) prezintă o mortalitate de 3% și o morbiditate de 63% la combinarea acestor procedee, ceea ce nu diferă de analiza făcută de Drenth (2010) pe 26 articole, ce constată mortalitate de 3% și morbiditate de 51%, din contul ascitei, pleureziei, hemoragiei și biliuragiei [59,64]. Și această metodă de tratament tinde să fie efectuată laparoscopic, Palanivelu afirmând necesitatea efectuării celioscopice a rezecției hepatice cu omentoplastie pentru toate tipurile de leziuni polichistice a ficatului, iar fenestrarea cu puncție-aspirație, de asemenea celioscopică, în toate tipurile de afectări nonpolichistice [63].

În cele mai dificile cazuri, cu răspândire difuză în ficat și în faze avansate a bolii, când apar complicații ca hipertensiunea portală, semne de malnutriție, cea mai indicată metodă de tratament este transplantul de ficat [59,66]. Transplantul hepatic poate fi efectuat primar ca etapă de tratament (în insuficiența hepatică) sau secundar după o rezecție parțială pentru a preveni progresarea bolii, adică recurența chisturilor [67]. Oricum, acest procedeu are un rol limitat în managementul BPF atât timp cât funcția ficatului este în normă, iar în cazurile necesare, chiar dacă transplantul total de ficat oferă o șansă de vindecare

re definitivă, consecințele imunosupresiei, precum și riscurile unei mortalități și morbidități crescute influențează negativ rezultatele [41,60,68]. În cazurile care au suportat transplant de ficat pentru BPF morbiditatea perioperatorie raportată a fost de 40-50%, mortalitatea – 10-17%, circa 3% au necesitat retransplantare, iar supraviețuirea la 1 și 5 ani a fost de 93%, respectiv 92% în cazurile cu transplantare doar de ficat, pe când la transplantarea de ficat și rinichi supraviețuirea a constituit 86% și, respectiv 80% [59]. Swenson și coaut. (1998) consideră că un transplant hepatic în BPF va fi reușit doar înainte de apariția complicațiilor tardive ale bolii sau a multiplelor intervenții anterioare, astfel autorii susțin că pentru o gestionare de succes a pacienților cu BPF sunt necesare indicații bine argumentate atât pentru transplantare, cât și pentru alte procedee terapeutice [68].

În cazul pacienților cu BPF selecția, timpul și tactica de tratament este o provocare chiar și pentru un medic cu experiență. Astfel au fost propuse mai multe scheme pentru managementul polichistozei hepatice. Abu-Wasel (2013) propune: pentru pacienții simptomatici cu chisturi mari, sau implicare hepatică limitată – fenestrare sau scleroterapie; rezecția hepatică cu/fără fenestrare trebuie efectuată la afectarea difuză, dar cu suficient parenchim neafectat (**Fig. 4 a,b,c**); iar la afectarea difuză transplantul de ficat este opțiunea adecvată și trebuie efectuată pentru prevenirea malnutriției și insuficienței hepatice, care cresc riscurile perioperatorii [27].

Schnelldorfer (2009) sugerează că tactica de tratament trebuie să fie determinată de anatomia ficatului în particular, de rezervele hepatice, severitatea simptomelor și starea de sănătate, apreciind în fiecare tip posibil o metodă de tratament (**Tabelul 6**) [64].

**Boala Caroli (BC)** reprezintă o patologie congenitală benignă, caracterizată prin dilatații segmentare chistice uni- sau bilobare ce comunică cu căile biliare

intrahepatice. Prima dată menționată de Todd în 1818, pe când Caroli a fost cel care a descris-o în 1958 sub toate aspectele ca nosologie separată [69].

Tabelul 6

**Opțiuni de conduită terapeutică\* în BPF, după Schnelldorfer [64]**

	Tipul A	Tipul B	Tipul C	Tipul D
Simptome	Absente/ ușoare	Mo- derat/ sever	Sever/ moderat	Sever/ moderat
Caracteristici cile chistului	Oricare	Chisturi mari în număr limitat	Oricare	Oricare
Arii de pa- renchim rela- tiv normal	Oricare	≥ 2 sec- toare	≥ 1 sec- tor	< 1 sec- tor
Ocluzie izo- sectorală a veneii porte sau venei hepatice cu semne de ischemie	Oricare	Absente	Absent	Prezent

Notă: Tipul A - observație sau tratament medicamentos; Tipul B - fenestrarea chistului; Tipul C - rezecție hepatică parțială cu fenestrarea chisturilor restante; Tipul D - transplant hepatic

Patologia se transmite autozomal recisiv, asociat cu mutația în gena PKHD1, care duce la persistența ducturilor biliare embrionare la diferite niveluri ale arborelui biliar intrahepatic [5]. Afecțiunile chistice congenitale ale căilor biliare pot afecta atât arborele intrahepatic, cât și cel extrahepatic, iată de ce Todani (1977) a inclus în clasificarea sa BC, ca tip V de afecțiuni chistice ale căilor biliare [70]. De asemenea, este necesar de făcut distincție între boala Caroli și sindromul Caroli, ultimul făcând parte din mai multe boli (fibroza congenitală a ficatului, complexul von Meyenburg, BPF), patogeniza cărora depinde de nivelul de afectare a arborelui biliar, astfel, sindromul Caroli asociat cu fibroza hepatică congenitală se afectează

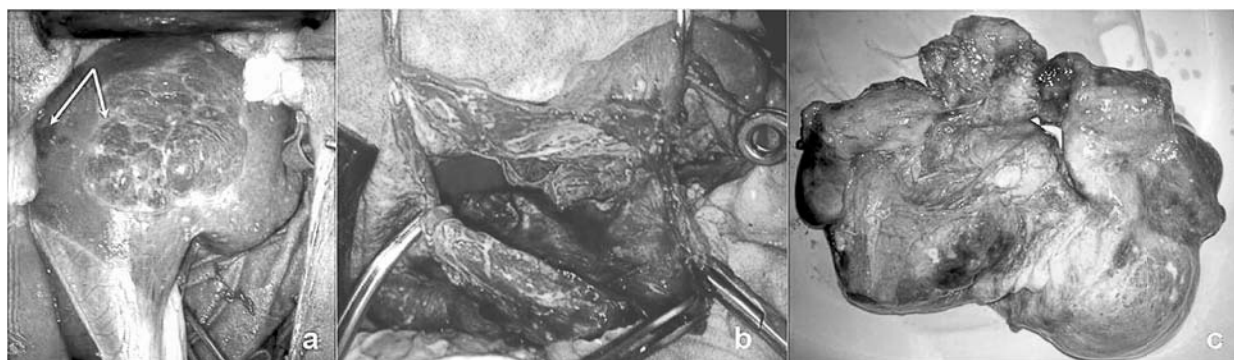


Figura 4 a,b,c. Imagini intraoperatorii – tehnica rezecției hepatice atipice cu fenestrare în BPF



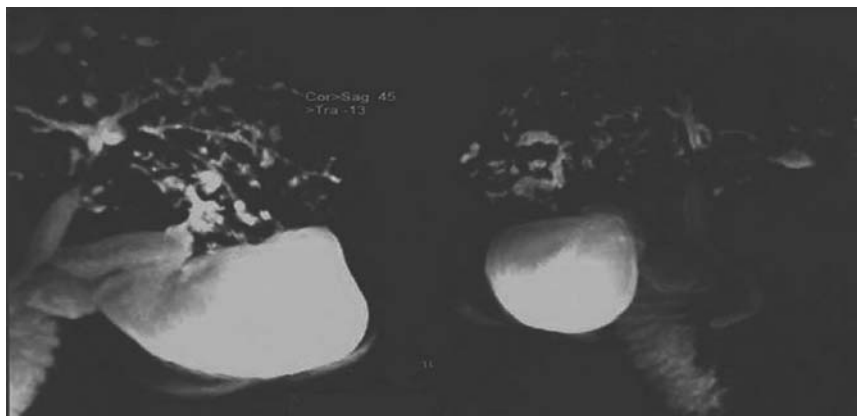


Figura 5. Colangio RMN – BC: dilatări chistice ale ducturilor biliare intrahepatice, „șiragul de mărgelă”

preponderent căile biliare de dimensiuni mici, în BPF și complexul von Meyenburg – cele mai periferice ducturi interlobulare; însă în BC sunt primar afectate căile biliare intrahepatice mari și proximale [60,69].

Incidența BC se estimează la 1:100000 populație, femeile și bărbații fiind afectați în egală măsură, mai mult de 80% fiind peste 30 de ani [60,71]. Cele mai frecvente manifestări sunt colangitele recurente, formarea abceselor intrahepatice, precum și a calculilor pigmentari [72]. Din cauza inflamației cronice BC este asociată cu un risc major de transformare în procese maligne (displazii, adenoame, adenocarcinoame) incidența malignizării variind între 5% și 10%, iar riscul estimativ este de 100 ori mai mare decât în populația generală [60,71,72].

Diagnosticul de BC constă în vizualizarea afecțiunilor chistice care comunică cu arborele biliar. Cu ajutorul USG pot fi determinate arii chistice anecogene intrahepatice cu fascicule fibrovasculare, calculi, septuri sau linii de tranziție [5,73]. TC prezintă structuri chistice multiple, slab conturate, variind ca mărime și care comunică cu sistemul biliar, iar RMN – un sistem biliar dilatat, hipointens în modul-T1 și hiperintens în modul-T2 [6]. Însă, standardul de aur pentru stabilirea diagnosticului BC este colangiografia care poate fi efectuată retrograd, transparieto-hepatic sau cu ajutorul RMN, la care se vizualizează „șiragul de mărgelă” – patternul ducturilor biliare intrahepatice afectate de chisturi [5] (**Fig. 5**).

Tratamentul BC depinde de gradul de manifestare clinică, precum și de localizarea formațiunilor chistice [60]. Formele izolate, care implică preponderent unul din cei doi lobi, necesită rezolvare prin hemihepatectomie [71]. Dacă afectarea parenchimului este difuză, pacienții asimptomatici pot fi tratați conservator în puseele de colangită cu antibiotice și acid ursodezoxicolic, pentru prevenirea formării calculilor, iar sfincterotomia se va efectua pentru evacuarea cu ușurință a calculilor deja formați [71]. În rest, trans-

plantul de ficat, precum și procedeele paliative ca biliointeroanastomozele pe ansa Y a la Roux, ușurează simptomele și sporesc durata supraviețuirii în condițiile unui risc mare de malignizare asociat acestei boli [5,66,72].

**Concluzii.** Leziunile chistice congenitale ale ficatului cuprind un spectru larg de afecțiuni, iar în rezultatul screening-ului imagistic diagnosticul nu mai prezintă o provocare. Ecografia este metoda de rutină în detectarea afecțiunilor chistice hepatice, însă tomografia și rezonanța magnetică dispun de sensibilitate mai înaltă. Utilizarea metodelor și dispozitivelor diagnostic-curative contemporane, cu grad înalt de sensibilitate, facilitează luarea deciziilor tactice medico-chirurgicale, care sunt strict individualizate atât în funcție de forma morfologică, cât și de complicațiile apărute.

#### Bibliografie

1. Lantinga M.A., Gevers T.J., Drenth J.P. *Evaluation of hepatic cystic lesions*. World J Gastroenterol, 2013; 19(23):3543-54.
2. Caremani M., Vincenti A., Benci A., Sassoli S., Tacconi D. *Ecographic epidemiology of non-parasitic hepatic cysts*. J Clin Ultrasound, 1993; 21:115-118.
3. Brumar A., Mihai C., Cijevschi Prelipcean C. *Un caz particular de boală polichistică hepatică*. Jurnalul de Chirurgie, 2005; 1(1):87-91.
4. Macutkiewicz C., Plastow R., Chrispijn M., Filobos R., Ammori B.A., Sherlock D.J., Drenth J.P., O'Reilly D.A. *Complications arising in simple and polycystic liver cysts*. World J Hepatol, 2012; 4(12):406-11.
5. Macedo F.I., *Current management of noninfectious hepatic cystic lesion: A Review of the literature*. World J Hepatol, 2013; 5(9):462-9.
6. Vachha B., Sun M.R.M., Siewert B., Eisenberg R.L. *Cystic Lesions of the Liver*. American Journal of Roentgenology, 2011; 196(4):355-366.
7. Schiff E.R. *Advances in Hepatology: Current Developments in the Treatment of Hepatitis and Hepatobiliary Disease*. Gastroenterol Hepatol (N.Y.), 2009; 5(6):414-416.

8. Morino M., De Giuli M., Festa V., Garrone C. *Laparoscopic management of symptomatic nonparasitic cysts of the liver. Indications and results.* Annals of Surgery, 1994; 219(2):157-164.
9. Gall T.M., Oniscu G.C., Madhavan K., Parks R.W., Garden O.J. *Surgical management and longterm follow-up of nonparasitic hepatic cysts.* H.P.B. (Oxford), 2009; 1:235-241.
10. Choi C.J., Kim Y.H., Roh Y.H., Jung G.J., Seo J.W., Baek Y.H., Lee S.W., Roh M.H., Han S.Y., Jeong J.S. *Management of giant hepatic cysts in the laparoscopic era.* J Korean Surg Soc, 2013; 85(3):116-122.
11. Farges O., Aussilhou B. *Simple cysts and polycystic liver disease: surgical and non-surgical management.* Blumgart's Surgery of the Liver, Biliary Tract and Pancreas, 5<sup>th</sup> ed. Philadelphia (PA): Saunders, 2012: 1066-1079.
12. Carrim Z.I., Murchison J.T. *The prevalence of simple renal and hepatic cysts detected by spiral computed tomography.* Clin Radiol, 2003; 58:626-629.
13. Kayaalp C., Bostanci B., Yol S., Akoglu M. *Distribution of hydatid cysts into the liver with reference to cystobiliary communications and cavity-related complications.* Am J Surg, 2003; 185:175-179.
14. Cui W., Zhou H.Y., Zhang Y.H., Zhang T., Li Q. *Surgical management of non-parasitic hepatic cyst with biliary communication: a case report.* Cancer Biol Med, 2013; 10(2):110-3.
15. Taylor K.J., Richman T.S. *Diseases of the liver.* Semin Roentgenol, 1983; 18:94-101.
16. Liang P., Cao B., Wang Y., Yu X., Yu D., Dong B. *Differential diagnosis of hepatic cystic lesions with grayscale and color Doppler sonography.* J Clin Ultrasound, 2005; 33:100-5.
17. Albiin N. *MRI of Focal Liver Lesions.* Curr Med Imaging Rev, 2012; 8:107-116.
18. Zhang Y.L., Yuan L., Shen F., Wang Y. *Hemorrhagic hepatic cysts mimicking biliary cystadenoma.* World J Gastroenterol, 2009; 15:4601-3.
19. Erdogan D., van Delden O.M., Rauws E.A., Busch O.R., Lameris J.S., Gouma D.J., van Gulik T.M. *Results of percutaneous sclerotherapy and surgical treatment in patients with symptomatic simple liver cysts and polycystic liver disease.* World J Gastroenterol, 2007; 13:3095-3100.
20. Loehe F., Globke B., Marnoto R., Bruns C.J., Graeb C., Winter H., Jauch K.W., Angele M.K. *Long-term results after surgical treatment of nonparasitic hepatic cysts.* Am J Surg, 2010; 200:23-31.
21. Fiamingo P., Tedeschi U., Veroux M., Cillo U., Brolese A., Da Rold A., Madia C., Zanus G., D'Amico D.F. *Laparoscopic treatment of simple hepatic cysts and polycystic liver disease.* Surg Endosc, 2003; 17:623-6.
22. Longmire W.P. Jr, Mandiola S.A., Gordon H.E. *Congenital cystic disease of the liver and biliary system.* Ann Surg, 1971; 174:711-726.
23. Tocchi A., Mazzone G., Costa G., Cassini D., Bettelli E., Agostini N. et al. *Symptomatic nonparasitic hepatic cysts: options for and results of surgical management.* Arch Surg, 2002; 137:154-8.
24. van Keimpema L., de Koning D.B., Strijk S.P., Drenth J.P. *Aspiration-sclerotherapy results in effective control of liver volume in patients with liver cysts.* Dig Dis Sci, 2008; 53:2251-7.
25. Banales J.M., Munoz-Garrido P., Bujanda L. *Somatic second-hit mutations leads to polycystic liver diseases.* World J Gastroenterol, 2013; 19(1):141-3.
26. Bristowe F. *Cystic disease of the liver associated with similar disease of the kidneys.* Trans Pathol Soc Lond, 1856; 7:229-234.
27. Abu-Wasel B., Walsh C., Keough V., Molinari M. *Pathophysiology, epidemiology, classification and treatment options for polycystic liver diseases.* World J Gastroenterol, 2013; 19(35):5775-86.
28. Moschowitz E. *Non-parasitic cysts (congenital) of the liver, with a study of aberrant bile ducts.* Am J Med Sci, 1906; 131:674-699.
29. Tahvanainen P., Tahvanainen E., Reijonen H., Halme L., Kääriäinen H., Höckerstedt K. *Polycystic liver disease is genetically heterogeneous: clinical and linkage studies in eight Finnish families.* J Hepatol, 2003; 38:39-43.
30. Temmerman F., Missiaen L., Bammens B., Laleman W., Cassiman D., Verslype C., van Pelt J., Nevens F. *Systematic review: the pathophysiology and management of polycystic liver disease.* Aliment Pharmacol Ther, 2011; 34:702-713.
31. Qian Q. *Isolated polycystic liver disease.* Adv Chronic Kidney Dis, 2010; 17:181-9.
32. Kwok M.K., Lewin K.J. *Massive hepatomegaly in adult polycystic liver disease.* Am J Surg Pathol, 1988; 12:321-4.
33. Davila S., Furu L., Gharavi A.G., Tian X., Onoe T., Qian Q., Li A., Cai Y., Kamath P.S., King B.F., Azurmendi P.J., Tahvanainen P., Kääriäinen H., Höckerstedt K., Devuyst O., Pirson Y., Martin R.S., Lifton R.P., Tahvanainen E., Torres V.E., Somlo S. *Mutations in SEC63 cause autosomal dominant polycystic liver disease.* Nat Genet, 2004; 36:575-7.
34. Woo Y.M., Park J.H. *MicroRNA biomarkers in cystic diseases.* BMB Rep, 2013; 46(7):338-45.
35. Abdul-Majeed S., Nauli S.M. *Polycystic Diseases in Visceral Organs.* Obstet Gynecol Int, 2011; 2011:609370.
36. Fedeles S.V., Tian X., Gallagher A.R., Mitobe M., Nishio S., Lee S.H., Cai Y., Geng L., Crews C.M., Somlo S. *A genetic interaction network of five genes for human polycystic kidney and liver diseases defines polycystin-1 as the central determinant of cyst formation.* Nat Genet, 2011; 43(7):639-47.
37. Strazzabosco M., Somlo S. *Polycystic liver diseases: congenital disorders of cholangiocyte signaling.* Gastroenterology, 2011; 140(7):1855-9.
38. Janssen M.J., Waanders E., te Morsche H.M.R., Xing R., Dijkman B.P.M.H., Woudenberg J., Drenth P.H.J. *Secondary, somatic mutations might promote cyst formation in patients with autosomal dominant polycystic liver disease.* Gastroenterology, 2011; 141:2056-63.
39. Gevers T.J., Chrispijn M., Wetzels J.F., Drenth J.P. *Rationale and design of the RESOLVE trial: lanreotide as a volume reducing treatment for polycystic livers in pa-*

- tients with autosomal dominant polycystic kidney disease. *BMC Nephrol*, 2012; 13:17.
40. Vauthey J.N., Maddern G.J., Blumgart L.H. *Adult polycystic disease of the liver*. *Br J Surg*, 1991; 78:524-7.
41. Russell R.T., Pinson C.W. *Surgical management of polycystic liver disease*. *World J Gastroenterol*, 2007; 13(38):5052-9.
42. Woolnough K., Palejwala A., Bramall S. *Polycystic liver disease presenting with an exudative pleural effusion: a case report*. *J Med Case Reports*, 2012; 6:107.
43. Gigot J.F., Jadoul P., Que F., Van Beers B.E., Etienne J., Horsmans Y., Collard A., Geubel A., Pringot J., Kestens P.J. *Adult polycystic liver disease: is fenestration the most adequate operation for long-term management?* *Ann Surg*, 1997; 225:286-294.
44. Waanders E., van Keimpema L., Brouwer J.T., van Oijen M.G., Aerts R., Sweep F.C., Nevens F., Drenth J.P. *Carbohydrate antigen is extremely elevated in polycystic liver disease*. *Liver Int*, 2009; 29:1389-95.
45. Yanai H., Tada N. *A simple hepatic cyst with elevated serum and cyst fluid CA19-9 levels: a case report*. *J Med Case Reports*, 2008; 2:329.
46. Deschênes M., Michel R.P., Alpert E., Barkun J.S., Metrakos P., Tchervenkov J. *Elevation of CA-125 level is due to abdominal distension in liver transplantation candidates*. *Transplantation*, 2001; 72:1519-22.
47. Neumann H.P., Malinoc A., Bacher J., Nabulsi Z., Ivanovas V., Bruechle N.O., Mader I., Hoffmann M.M., Riegler P., Kraemer-Guth A., Burchardi C., Schaeffner E., Martin R.S., Azurmendi P.J., Zerres K., Jilg C., Eng C., Glasker S. *Characteristics of intracranial aneurysms in the Else Kroner-Fresenius registry of autosomal dominant polycystic kidney disease*. *Cerebrovasc Dis Extra*, 2012; 2:71-79.
48. Roth C., Kleffmann J., Bergmann C., Deinsberger W., Ferbert A. *Ruptured cerebral aneurysm and acute bilateral carotid artery dissection in a patient with polycystic kidney disease and polycystic liver disease*. *Cerebrovasc Dis*, 2013; 35(6):590-1.
49. Qian Q., Li A., King B.F., Kamath P.S., Lager D.J., Huston J. 3rd, Shub C., Davila S., Somlo S., Torres V.E. *Clinical profile of autosomal dominant polycystic liver disease*. *Hepatology*, 2003; 37:164-171.
50. Nicolau C., Torra R., Bianchi L., Vilana R., Gilabert R., Darnell A., Brú C. *Abdominal sonographic study of autosomal dominant polycystic kidney disease*. *J Clin Ultrasound*, 2000; 28:277-282.
51. Bae K.T., Zhu F., Chapman A.B., Torres V.E., Grantham J.J., Guay-Woodford L.M., Baumgarten D.A., King B.F., Wetzel L.H., Kenney P.J., Brummer M.E., Bennett W.M., Klahr S., Meyers C.M., Zhang X., Thompson P.A., Miller J.P. *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; 1:64-69.
52. Drenth J.P., Chrispijn M., Bergmann C. *Congenital fibrocystic liver diseases*. *Best Pract Res Clin Gastroenterol*, 2010; 24:573-584.
53. Alvaro D., Gigliozzi A., Attili A.F. *Regulation and deregulation of cholangiocyte proliferation*. *J Hepatol*, 2000; 33:333-40.
54. Hogan M.C., Masyuk T.V., Page L.J., Kubly V.J., Bergstralh E.J., Li X., Kim B., King B.F., Glockner J., Holmes D.R. 3rd, Rossetti S., Harris P.C., LaRusso N.F., Torres V.E. *Randomized clinical trial of long-acting somatostatin for autosomal dominant polycystic kidney and liver disease*. *J Am Soc Nephrol*, 2010; 21(6):1052-61.
55. van Keimpema L., Nevens F., Vanslembrouck R., van Oijen M.G., Hoffmann A.L., Dekker H.M., de Man R.A., Drenth J.P. *Lanreotide reduces the volume of polycystic liver: a randomized, double-blind, placebo-controlled trial*. *Gastroenterology*, 2009; 137(5):1661-8.
56. Chrispijn M., Drenth J.P. *Everolimus and long acting octreotide as a volume reducing treatment of polycystic livers (ELATE): study protocol for a randomized controlled trial*. *Trials*, 2011; 12:246.
57. Masyuk T.V., Radtke B.N., Stroope A.J., Banales J.M., Masyuk A.I., Gradilone S.A., Gajdos G.B., Chandok N., Bakeberg J.L., Ward C.J., Ritman E.L., Kiyokawa H., LaRusso N.F. *Inhibition of Cdc25A Suppresses Hepato-Renal Cystogenesis in Rodent Models of Polycystic Kidney and Liver Disease*. *Gastroenterology*, 2012; 142(3):622-633.
58. Takei R., Ubara Y., Hoshino J., Higa Y., Suwabe T., Sogawa Y., Nomura K., Nakanishi S., Sawa N., Katori H., Takemoto F., Hara S., Takaichi K. *Percutaneous transcatheter hepatic artery embolization for liver cysts in autosomal dominant polycystic kidney disease*. *Am J Kidney Dis*, 2007; 49(6):744-52.
59. Drenth J.P., Chrispijn M., Nagorney D.M., Kamath P.S., Torres V.E. *Medical and Surgical Treatment Options for polycystic liver disease*. *Hepatology*, 2010; 52(6):2223-30.
60. Bakoyiannis A., Delis S., Triantopoulou C., Dervenis C. *Rare cystic liver lesions: a diagnostic and managing challenge*. *World J Gastroenterol*, 2013; 19(43):7603-19.
61. Lin T.Y., Chen C.C., Wang S.M. *Treatment of non-parasitic cystic disease of the liver: a new approach to therapy with polycystic liver*. *Ann Surg*, 1968; 168(5):921-927.
62. Bai X.L., Liang T.B., Yu J., Wang W.L., Shen Y., Zhang M., Zheng S.S. *Long-term results of laparoscopic fenestration for patients with congenital liver cysts*. *Hepatobiliary Pancreat Dis Int*, 2007; 6(6):600-3.
63. Palanivelu C., Rangarajan M., Senthilkumar R., Madankumar M.V. *Laparoscopic Management of Symptomatic Multiple Hepatic Cysts a Combination of Deroofing and Radical Excision*. *JSLs*, 2007; 11(4):466-469.
64. Schnelldorfer T., Torres V.E., Zakaria S., Rosen C.B., Nagorney D.M. *Polycystic liver disease. A Critical Appraisal of Hepatic Resection, Cyst Fenestration, and Liver Transplantation*. *Ann Surg*, 2009; 250(1):112-8.
65. Li T.J., Zhang H.B., Lu J.H., Zhao J., Yang N., Yang G.S. *Treatment of polycystic liver disease with resection-fenestration and a new classification*. *World J Gastroenterol*, 2008; 14(32):5066-72.

66. Madariaga J.R., Iwatsuki S., Starzl T.E., Todo S., Selby R., Zetti G. *Hepatic resection for cystic lesions of the liver*. Ann Surg, 1993; 218(5):610-614.
67. Newman K.D., Torres V.E., Rakela J., Nagorney D.M. *Treatment of highly symptomatic polycystic liver disease. Preliminary experience with a combined hepatic resection-fenestration procedure*. Ann Surg, 1990; 212(1):30-7.
68. Swenson K., Seu P., Kinkhabwala M., Maggard M., Martin P., Goss J., Busuttil R. *Liver Transplantation for Adult Polycystic Liver Disease*. Hepatology, 1998; 28(2):412-415.
69. Lendoire J., Schelotto P.B., Rodríguez J.A., Duek F., Quarin C., Garay V., Amante M., Cassini E., Imventarza O. *Bile duct cyst type V (Caroli's disease): surgical strategy and results*. HPB (Oxford), 2007; 9(4):281-4.
70. Todani T., Watanabe Y., Narusue M., Tabuchi K., Okajima K. *Congenital bile duct cysts: Classification, operative procedures, and review of thirty-seven cases including cancer arising from choledochal cyst*. Am J Surg, 1977; 134:263-9.
71. Yonem O., Bayraktar Y. *Clinical characteristics of Caroli's disease*. World J Gastroenterol, 2007; 13: 1930-3.
72. Veltchev L.M., Kalniev M.A., Todorov T.A. *Bile duct system malformation - embryological and pathological association. Treatment. Review article*. Journal of IMAB, 2009; 15(1):66-68.
73. Ananthakrishnan A.N., Saeian K. *Caroli's disease: identification and treatment strategy*. Cur Gastroenterol Opin, 2007; 9:151-155.