

Diagnosi di amartomatosi biliare in paziente con ADPKD trapiantato di rene

Nefrologo in corsia

Giuseppe Leonardi¹, Mariadelina Simeoni¹, Michele Bozzo¹, Alfredo Caglioti¹, Giorgio Fuiano¹

¹ UO Nefrologia e Dialisi, Policlinico Germaneto, Catanzaro

Corrispondenza a:

Giuseppe Leonardi
UO Nefrologia e Dialisi, Policlinico Germaneto,
Viale Europa
88100 Catanzaro
Tel: 3806314597
Email: giusnardi@gmail.com



Giuseppe Leonardi

ABSTRACT

L'amartoma dei dotti biliari (AB) è una rara malformazione benigna caratterizzata dall'ectasia dei dotti biliari e causata da errori di sviluppo della lamina duttale, la struttura embrio-fetale da cui derivano i dotti biliari intraepatici. Gli AB sono in genere asintomatici, ma in qualche caso possono favorire la comparsa di ittero, epigastralgia e febbre. Esistono chiare evidenze scientifiche su comuni basi patogenetiche dell'AB con la malattia del rene policistico autosomico dominante (ADPKD). Pur essendo lesioni benigne, presentano rischio di trasformazione neoplastica, che aumenta nei casi di associazione con l'ADPKD e con stati di immunosoppressione. All'imaging, gli AB pongono problemi di diagnosi differenziale e possono risultare di difficile individuazione nell'ambito dell'ADPKD. Presentiamo il caso clinico di un paziente di 54 anni affetto da ADPKD e trapiantato di rene, in cui l'amartomatosi biliare, sino ad allora mai rilevata ai periodici esami ecografici, è stata sospettata all'ecografia 4 anni dopo il trapianto e successivamente confermata dalla RM. La demodulazione dei segnali proliferativi indotta dalla terapia immunosoppressiva, in particolare dagli inibitori delle calcineurine, potrebbe averne favorito la crescita, aumentandone il rischio di trasformazione neoplastica. Questo caso suggerisce l'importanza della ricerca periodica degli AB nei pazienti con ADPKD, specie se trapiantati con metodiche a maggiore sensibilità rispetto alla semplice ecografia, quali la CEUS e la RM.

PAROLE CHIAVE: amartomatosi biliare, trapianto renale, malattia del rene policistico

Introduzione

Gli amartomi biliari (AB), anche conosciuti come complessi di von Meyenburg, sono rare malformazioni benigne dei dotti biliari di piccolo calibro che, senza predilezione di sesso, vengono riscontrati nel 5.6% delle autopsie e rappresentano un reperto ancor più raro nella analisi istologica delle biopsie epatiche (0.6%) (1).

Nel 1996, Redston individuò gli AB nell'11% di 2483 autopsie condotte in soggetti adulti affetti da malattia autosomica dominante policistica del rene (ADPKD). Molto interessante risultava la correlazione diretta riscontrata tra il numero di lesioni amartomatose biliari e l'età (2, 3).

Probabilmente, in rapporto alle piccole dimensioni degli AB ed alla rarità ed aspecificità dei sintomi ad essi associati (febbre, ittero, epigastralgia) (4–5–6), anche la diagnosi radiologica di tali lesioni resta un'evenienza poco comune sia nella popolazione generale che nell'ADPKD. In quest'ultimo caso, la prevalenza di un fenotipo policistico del fegato, infatti, può sovrastare e limitare ulteriormente l'individuazione degli AB, che tuttavia, risultano tutt'altro che rari nell'ADPKD (7–8).

All'ecografia, gli AB si presentano come lesioni epatiche sotto-capsulari a dimensioni ed ecogenicità variabili. In rapporto alla operatore-dipendenza dell'esame, la diagnosi ecografica degli AB non è pertanto agevole. Peraltro, alcune lesioni amartomatose biliari possono mostrare artefatti di riverbero causati dalla stretta vicinanza delle loro interfacce. L'individuazione ecografica degli AB nell'ambito dell'ADPKD appare anche più difficile a causa della preponderanza di multiple grosse cisti epatiche (9).

L'impiego di mezzo di contrasto (CEUS) permette di migliorare sensibilmente la capacità diagnostica dell'ecografia, evidenziando l'assenza di irrorazione dell'amartoma (9). Al contrario, se un amartoma precedentemente diagnosticato, assume contrasto ecografico, ciò sta ad indicare che la sua struttura è mutata. In particolare, la comparsa di segnali vascolari è suggestivo di possibile trasformazione neoplastica e richiede approfondimento con indagini di secondo livello.

Alla TC con e senza mezzo di contrasto, gli AB si presentano con un tipico aspetto cistico semplice (ipo-intensità e assenza di *enhancement* post-iniezione del mezzo di contrasto) e pertanto sfuggono spesso alla diagnosi con tale metodica.

Lo studio con risonanza magnetica (RM), risulta invece quello più sensibile e specifico per l'individuazione degli AB. Tali lesioni spiccano infatti per la variazione dell'intensità di segnale, che è molto bassa in T1 e diventa elevatissima in T2/SPAIR (10).

Caratteristica distintiva degli AB, ben evidenziabile alla RM, è inoltre la loro mancanza di comunicazione con il sistema biliare (11). Queste peculiarità sono particolarmente utili anche per differenziare gli AB dal colangio-carcinoma, dalla malattia di Caroli, dalle metastasi epatiche, dalle cisti peri-biliari e dai micro-ascessi epatici, sebbene queste condizioni cliniche siano patogeneticamente ben distinte dagli AB (12).

In particolare, gli AB si formano nel corso della vita embrionale, a partire dall'ottava settimana di gestazione, a causa di un difettoso rimodellamento della lamina duttale. È proprio da questa struttura, infatti, che i normali dotti biliari si differenziano come un monostrato cellulare epiteliale di tipo colonnare o cubico organizzato in forma cilindrica. Nel caso di sviluppo degli AB, che appaiono come la confluenza di un numero variabile di piccole strutture cistiche delineate da un doppio strato cellulare ed immerse nel tessuto stromale, invece, la differenziazione della lamina duttale subisce una profonda deviazione (13–14–15–16).

Tale anomalia dello sviluppo è imputabile a difetti genetici che coinvolgono diversi mediatori proteici dell'apoptosi. Tra questi, i principali sono MYC-1 e BCL-2, il cui ruolo patogenetico

condiviso anche dalla ADPKD, è stato ampiamente descritto in letteratura (17–18).

Quale tratto patogenetico comune alle due patologie, è stata altresì dimostrata un'iperattivazione variabile del *pathway* proliferativo cellulare mTOR. In particolare, sono stati identificati almeno 7 geni (TSC1, TSC2, PTEN, STK11, FLCN, PKD1 NF1) che codificano per componenti di cascate cellulari che convergono al complesso mTORC1 e che risultano mutati sia in soggetti con amartomi che nell'ADPKD (19). L'attivazione mTOR sarebbe alla base anche dell'aumentato rischio di trasformazione neoplastica che si riscontra sia nell'ADPKD che negli AB. In particolare, nonostante siano considerate lesioni benigne, gli AB sono stati associati ad un numero crescente di casi di trasformazione maligna, con degenerazione in colangiocarcinoma (20–21), il che ne impone un'accurata ricerca nell'ambito dell'ADPKD ed uno stretto follow-up.

Di seguito, descriviamo il caso clinico di un paziente affetto da ADPKD, in cui la diagnosi ecografica di amartomatosi biliare è stata posta solo quattro anni dopo il trapianto di rene. Abbiamo analizzato i fattori che hanno determinato il ritardo diagnostico con lo scopo di costruire un percorso che possa auspicabilmente incrementare la mira diagnostica verso gli AB (lesioni benigne a rischio di trasformazione neoplastica) da parte degli specialisti che si occupano del paziente con ADPKD.

Caso clinico

Presentiamo il caso clinico di un paziente maschio di 54 anni, portatore di trapianto renale dal 2013 afferente periodicamente al nostro ambulatorio trapianti della U.O. di Nefrologia dell'A.O.U.P. 'Materdomini' di Catanzaro.

Il suddetto paziente, figlio di un emodializzato affetto da ADPKD, aveva avuto la medesima diagnosi clinico-laboratoristico-strumentale di ADPKD complicata da insufficienza renale cronica allo stadio KDIGO IIIb dall'età di 41 anni, a seguito di screening familiare. Veniva avviato al trattamento emodialitico circa 7 anni più tardi e sottoposto a tutti gli esami propedeutici all'immissione in lista trapianto. A tal proposito, eseguiva sia un'ecografia dell'addome, che una TC addome con e senza mezzo di contrasto che risultavano negative per AB, mentre confermavano l'esistenza di un coinvolgimento epatico per la presenza diffusa nel fegato di multiple cisti di dimensioni variabili. Risultato idoneo a ricevere trapianto di rene da donatore cadavere, veniva trapiantato con successo tre anni più tardi. Al terzo anno di follow-up post-trapianto, la creatinina era 1.8 mg/dl con eGFR CKD-EPI di 32 ml/min/1.73 m² e la terapia immunosoppressiva comprendeva all'epoca Deltacortene 5 mg/die, Ciclosporina 100 mg/die e Micofenolato 360 mg/die.

Al primo controllo ambulatoriale al quarto anno di follow-up post-trapianto il paziente giungeva in condizioni molto scadute e riferiva di avere nausea, vomito ed epigastralgia da tre giorni in assenza di febbre e con alvo riferito aperto a feci e gas. Nella scheda clinica ambulatoriale erano riportati ipertensione arteriosa e diabete mellito meta-steroidico in trattamento insulinico. Non erano, invece, presenti altre patologie concomitanti che potessero giustificare la sintomatologia lamentata dal paziente. All'esame obiettivo il paziente, apiretico, appariva fortemente disidratato e lamentava una lieve dolenzia in ipocondrio destro. Si evidenziava altresì ipotensione (90/60 mmHg) con frequenza cardiaca di 90 bpm in assenza di anomalie del ritmo. L'obiettività toracica risultava nella norma. Anche la terapia immunosoppressiva era rimasta invariata rispetto al controllo precedente. In considerazione del grave stato di prostrazione del paziente ed al fine di accertare ed eventualmente curare la causa del malessere, se ne disponeva il ricovero presso il nostro reparto di Nefrologia.

Gli esami ematochimici d'ingresso evidenziavano solo un incremento della creatininemia (2,4 mg/dl) con eGFR-CKD-EPI 21 ml/min/1,73 m² e lieve tendenza all'iposodiemia (133 mmol/l), nella norma i restanti elettroliti. All'emogasanalisi si evidenziava una lieve alcalosi metabolica. La crasi ematica e gli indici di flogosi erano nella norma, così come i livelli di ciclosporinemia risultavano entro il range desiderato (97 ng/mL). Gli screening virologici (CMV, HSV, EBV, HBV, HCV, HAV) erano negativi. Anche la valutazione cardiologica e la radiografia del torace non mostravano dati degni di nota.

Si provvedeva, pertanto, ad avviare reidratazione con soluzione salina isotonica, ottenendo un rapido miglioramento dei parametri di laboratorio e delle condizioni cliniche generali. Come atteso, nei due giorni successivi, i valori di creatininemia erano ritornati ai livelli basali abituali e anche la sintomatologia dolorosa addominale gradualmente si era attenuata fino a scomparire.

Nel frattempo, il paziente eseguiva un' ecografia addominale che evidenziava, per la prima volta rispetto ai controlli ecografici precedenti (l'ultimo risalente a un anno prima), diverse areole iperecogene diffuse nel parenchima epatico (Figura 1).



Figura 1 Ecografia addominale che evidenzia areole iperecogene diffuse nel parenchima epatico

Lo stesso ecografista suggeriva un approfondimento diagnostico con RM dell'addome che confermava la presenza di multiple piccole formazioni ipointense in T1 ed iperintense in T2/SPAIR delle dimensioni massime di 1 cm non comunicanti con l'albero biliare (Figura 2).

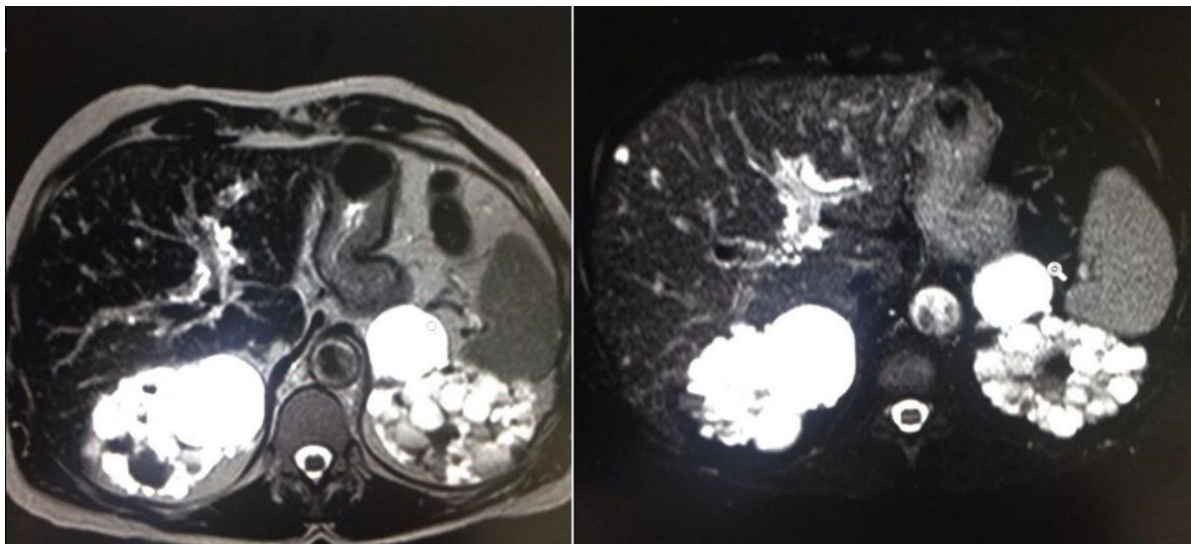


Figura 2 RM dell'addome che conferma la presenza di multiple piccole formazioni ipointense in T1 ed iperintense in T2/SPAIR

Il radiologo concludeva che tali reperti erano compatibili con diagnosi di “amartomatosi biliare”.

Il paziente veniva quindi dimesso, programmando, in considerazione anche della possibile evoluzione maligna dei complessi di Von Meyenburg, follow-up semestrale ecografico integrato con studio contrasto grafico (CEUS).

Discussione

La peculiarità di questo caso clinico è rappresentata dal fatto che nel nostro paziente di 52 anni sottoposto a trapianto di rene per ESRD da ADPKD, la presenza di amartomi renali multipli venga rilevata per la prima volta da una ecografia eseguita a distanza di 4 anni dal trapianto, nel corso di un ricovero resosi necessario per una sintomatologia dolorosa addominale aspecifica.

Tenendo conto del fatto che il paziente era stato sottoposto ad esami ecografici addominali periodici sia prima che dopo il trapianto e che gli esami erano stati effettuati nella maggior parte dei casi dallo stesso esperto operatore, è possibile ipotizzare che dopo il trapianto si fosse verificata una progressiva modificazione volumetrica degli amartomi stessi, tale da renderli meglio evidenziabili all'esame ecografico e da provocare la sintomatologia dolorosa.

Questa ipotesi potrebbe trovare riscontro nei dati riportati da Redston sulla correlazione diretta tra AB ed età (2–3). Inoltre, nel caso specifico, il nostro paziente assumeva terapia immunosoppressiva con steroidi, micofenolato e ciclosporina. Quest'ultima è un ben noto attivatore del collagene, stimola il TGF- β , ed induce una risposta fibrogenica. Non è pertanto da escludere che la terapia immunosoppressiva, ed in particolar modo la ciclosporina, abbia indotto una proliferazione delle cellule amartomatose ed un aumento volumetrico degli amartomi tale da renderli evidenti anche all'ecografia. Infatti è ipotizzabile che gli AB, non visibili ai controlli pre-trapianto, lo siano divenuti successivamente. La demodulazione dei segnali proliferativi indotta dalla terapia immunosoppressiva potrebbe anche rappresentare un fattore di rischio di destrutturazione neoplastica.

Allo stesso modo, è ipotizzabile, nel caso del nostro paziente, che le dimensioni tanto ridotte degli AB possano aver contribuito a ritardare la diagnosi di molti anni. Tale ritardo poteva risultare particolarmente grave nel caso di una trasformazione precoce in colangiocarcinoma, complicanza rarissima, ma comunque descritta degli AB.

Per il comune coinvolgimento di pathways molecolari di inibizione dell'apoptosi e di iperattivazione della proliferazione cellulare, AB e ADPKD presentano diverse similitudini sul piano patogenetico e si associano ad un aumentato rischio di trasformazione neoplastica maligna. Tale rischio pertanto potrebbe essere ancor più prominente nel paziente del caso clinico presentato, in cui le due patologie si associano tra di loro ed alla condizione di trapiantato di rene. È sulla base di questa evidenza che abbiamo programmato uno stretto follow-up ecografico degli AB di cui è portatore. Analogamente, suggeriamo di includere nel percorso diagnostico di tutti i pazienti con ADPKD, specie se trapiantati, la ricerca accurata degli AB, mediante ecografia standard, CEUS e, in alcuni casi, RM. Dal momento che la RM rappresenta l'esame diagnostico più sensibile e specifico per gli AB, ed in considerazione del fatto che essa viene sempre più largamente impiegata nel paziente con ADPKD al fine della quantizzazione del volume renale (22), è anche ipotizzabile che gli AB possano essere più frequentemente e precocemente individuati in un prossimo futuro. Ciò sarà tuttavia possibile solo se l'attenzione verso gli AB aumenterà e, di conseguenza, gli specialisti clinici che si occupano dei pazienti con ADPKD inizieranno a richiedere al radiologo la loro specifica ricerca.

Conclusioni

AB e ADPKD possono essere tra loro associati e presentano rilevanti correlazioni patogenetiche con aumentato rischio neoplastico. La coesistenza di uno stato d'immunosoppressione rappresenta un aggravamento di tale rischio (23).

L'individuazione degli AB è tutt'altro che agevole nel paziente con ADPKD e ciò in relazione a diversi possibili fattori: ridotte dimensioni delle lesioni, asintomaticità, scarsa sensibilità e specificità dell'ecografia routinaria e della TC, scarsa conoscenza del rischio neoplastico ad esse associato, correlazione del numero di lesioni con l'età del paziente, la coesistenza di policistosi epatica, etc.

Il riscontro incidentale e molto tardivo di AB in un nostro paziente con ADPKD trapiantato di rene, in cui il rischio di trasformazione neoplastica è ancor più elevato, ci ha portato a concludere che gli AB andrebbero ricercati con più attenzione in questa tipologia di paziente.

Ecografia routinaria e TC con e senza mdc risultano, tuttavia, scarsamente sensibili nella diagnosi degli AB, mentre la RM è da considerarsi esame il *gold-standard*, da effettuare periodicamente (ovviamente con molto minore frequenza rispetto ad ecografia e CEUS) ed in caso di dubbio.

In particolare, nel paziente con ADPKD l'indicazione all'esecuzione della RM, oggi sempre più frequente, andrebbe estesa anche all'individuazione precoce degli AB. Nel follow-up degli AB, invece, la CEUS periodica potrebbe essere utile per individuare la comparsa di vascolarizzazione e valutare se procedere ad indagini diagnostiche di secondo livello per l'accertamento precoce di un'eventuale trasformazione neoplastica.

BIBLIOGRAFIA

1. Markhard BK, Rubens DJ, Huang J, et al. Features of Biliary Hamartomas with Histopathologic Correlation. *J Ultrasound Med.* 2006;25:1631-1633.
2. Redston MS, Wanless IR. The hepatic von Meyenburg complex: prevalence and association with hepatic and renal cysts among 2843 autopsies *Mod Pathol.* 1996 Mar;9(3):233-7.
3. Ramos A, Torres VE, Holley KE et al. The liver in autosomal dominant polycystic kidney disease. Implications for pathogenesis *Archives of Pathology & Laboratory Medicine* 01 Feb 1990, 114(2):180-184.
4. Karahan OI, Kahriman GSI, Soyuer I et al. Hepatic von Meyenburg complex simulating biliary cyst adenocarcinoma *Clin Imaging* 2007;31:50-53.
5. Van Vlerken LG, Van Leeuwen MS, Schipper ME et al. The "Von Meyenburg complex": an unusual cause of cholangitis? *Clin Res Hepatol Gastroenterol* 2011;35:762-764.
6. Aoki S, Okayama Y, Kitajima Y et al. Intrahepatic biliary papilloma morphologically similar to biliary cystadenoma. *J Gastroenterol Hepatol* 2005;20:321-324.
7. Kida T, Nakanuma Y, Terada T. Cystic dilatation of peribiliary glands in livers with adult polycystic disease and livers with solitary nonparasitic cysts: an autopsy study. *Hepatology* 1992;16:334-
8. Itai Y, Ebihara R, Eguchi N, et al. Hepatobiliary cysts in patients with autosomal dominant polycystic kidney disease: prevalence and CT findings. *AJR Am J Roentgenol* 1995;164:339-42.
9. Terada T, Nakanuma Y. Pathological observations of intrahepatic peribiliary glands in 1000 consecutive autopsy livers. III. Survey of necroinflammation and cystic dilatation. *Hepatology* 1990;12:1229-33.
10. Morteale B, Mortelé K, Seynaeve P, et al. Hepatic bile duct hamartomas (von Meyenburg complexes): MRI and MR cholangiography findings. *J Comput Assist Tomogr.* 2002;26:438-443.
11. Borhani A, Wiant A, Heller MT. Cystic Hepatic Lesions: A Review and an Algorithmic Approach. *AJR Am J Roentgenol.* 2014 Dec;203(6):1192-204.
12. Shaveen DK, Gayatri A, Chandika L et al. Incidental finding of von Meyenburg complexes mimicking liver metastases on routine laparoscopic cholecystectomy *The Sri Lanka Journal of Surgery* 2018;36(1):49-50.
13. Michalakis K, Coppack SW, Koak Y et al. Von Meyenburg complex in a bariatric patient. *J Gastrointest Liver Dis* 2011 Jun;20(2):120.
14. Terada T, Toshiaki M, Monolobar ductal plate malformation disease of the liver. *Pathol Int* 2010;60:407-412.
15. Salles VJ, Marotta A, Netto JM, et al. Bile duct hamartomas – the von Meyenburg complex *Hepatobiliary Pancreat Dis Int.* 2007 Feb;6(1):108-9.
16. Kyoung-Bun L. Histopathology of a benign bile duct lesion in the liver: Morphologic mimicker or precursor of intrahepatic cholangiocarcinoma. *Clin Mol Hepatol.* 2016 Sep;22(3):400-405.
17. Duplomb L, Droin N, Bouchot O et al. A constitutive BCL2 down-regulation aggravates the phenotype of PKD1-mutant-induced polycystic kidney disease. *Hum Mol Genet.* 2017 Dec 1;26(23):4680-4688.
18. Trudel M, Lanoix J, Barisoni L. C-MYC-induced Apoptosis in Polycystic Kidney Disease Is Bcl-2 and p53 Independent. *J Exp Med.* 1997 Dec 1;186(11):1873-1884.
19. Torres VE, Boletta A, Chapman A et al. Prospects for mTOR Inhibitor Use in Patients with Polycystic Kidney Disease and Hamartomatous Diseases *CJASN* July 2010;5(7):1312-1329.
20. Lung PF, Jaffer OS, Akbar N et al. Appearances of von Meyenburg complex on cross sectional imaging. *J Clin Imaging Sci* 2013;3:22.
21. Rocken C, Pross M, Brucks U et al. Cholangiocarcinoma occurring in a liver with multiple bile duct hamartomas (von Meyenburg Complexes) *Arch Pathol Lab Medd* Nov 2000;124:1706.
22. Irazabal MV, Torres VE Total Kidney Volume and Autosomal Dominant Polycystic Kidney Disease: A Long-Standing Relationship *Am J Nephrol.* 2018;48(1):65-66.
23. Farrugia D, Mahboob S, Cheshire J et al. Malignancy-related mortality following kidney transplantation is common. *Kidney Int.* 2014 Jun;85(6):1395-403.