Fígado policístico - relato de caso

Polycystic liver - case report

DOI:10.34117/bjdv7n6-424

Recebimento dos originais: 07/08/2021
Aceitação para publicação: 24/09/2021

Vanessa Frajblat
Ensino superior incompleto
Instituição: Unigranrio
E-mail: vanessa@frajblat.com

Maria Eduarda Ragghiante Ferreira
Ensino superior incompleto
Instituição: Unigranrio
E-mail: mariaeduardaragghianteferreira@unigranrio.br

Viviane Lozano Espasandin
Especialista em gastroenterologia
Instituição: Universidade do Grande Rio e Universidade Estácio de Sá
E-mail: vivianelozano@yahoo.com

ABSTRACT
Polycystic liver disease (PLD) is a rare genetic disorder characterized by mutations in genes encoding for proteins involved in the transport of fluid and growth of epithelial cells in the liver. There are two distinct forms of PLD; in isolation and in association with polycystic kidney disease (PKD) (1). The severity of the disease in patients with PKD is highly variable, meanwhile the presence of liver cysts is the most important clinical feature of polycystic liver disease (2,3). There are currently several options of treatment available, including drug terapy and surgical optopns (1,4).

Keywords: Polycystic liver, Polycystic liver disease.

RESUMO
A doença hepática policística (DHP) é uma doença genética rara caracterizada por mutações em genes que codificam proteínas envolvidas no transporte de fluido e no crescimento de células epiteliais no fígado. Existem duas formas distintas da DHP, a forma isolada e a forma associada com a doença policística renal (DPR). A severidade da doença em pacientes com DPR é muito variável, ao mesmo tempo em que a presença de cistos hepáticos é a maior característica clínica da doença hepática policística. Atualmente existem algumas alternativas terapêuticas disponíveis que incluem medicações e opções cirúrgicas.

Palavras-chave: Fígado policístico, Doença hepática policística.

1 INTRODUÇÃO

A Doença Hepática Policística (DHP) traduz um conjunto de doenças raras que resultam em mudanças estruturais no desenvolvimento biliar(1). Defeitos genéticos e/ou em mecanismos de sinalização são as principais causas para estruturas ductais se formarem separadas da árvore biliar, o que pode levar a formação de um cisto. Existem duas formas da doença, são elas: (1,2)

- Doença hepática policística (DHP): é caracterizada pela presença de inúmeros cistos hepáticos (2).
- Doença policística renal autossômica dominante (DPRAD): é caracterizada pela presença de cistos nos rins e, em vários casos, cistos hepáticos também estão presentes (2).

A prevalência de cistos hepáticos em pacientes com DPRAD é de 83% entre 15-46 anos, sendo maior (94%) de 35-46 anos. Isso corresponde à um aumento na prevalência de múltiplos cistos hepáticos em pacientes com DHP mais velhos (2).

2 CLÍNICA

A severidade da doença em pacientes com DPRAD é muito variável. Metade dos indivíduos afetados alcançam estágios finais da doença renal em média aos 60 anos. Cerca de 1% manifestam a doença em uma idade muito precoce, com diagnóstico realizado ainda durante a gestação ou na infância. A maioria dos pacientes desenvolvem cistos hepáticos com o envelhecimento, mas a menor parte desses vão precisar de intervenções hepáticas (3).

A presença de cistos hepáticos é a maior característica clínica da DHP e a manifestação extra renal mais frequente da DPRAD. Os cistos se originam de ductos biliares de médio tamanho e histologicamente são delineados por células epiteliais cúbicas achatadas e rodeadas por estroma fibroso. Podem estar confinados a um ou mais segmentos hepáticos ou espalhados por todo fígado. A presença de uma grande quantidade de cistos frequentemente está associada à hepatomegalia (2).

A variedade em relação ao número, tamanho, localização e distribuição dos cistos determina o espectro dos sintomas que são relatados de acordo com extensão da hepatomegalia. Pode ocorrer dor devido ao aumento da tensão na cápsula de Glisson e, em casos avançados, pode haver desconforto abdominal, pirose, saciedade precoce, perda de peso e anorexia. Pacientes com grandes cistos que pressionam o estômago e provocam

o deslocamento de outros órgãos abdominais tem risco de deficiências nutricionais e desnutrição (2).

Mulheres com uma das formas da doença, hepática ou renal, costumam apresentar um fenótipo hepático mais grave, principalmente aquelas com história de múltiplas gestações e exposição prolongada ao estrogênio exógeno. Além disso, as mulheres também possuem uma média maior de volume hepático, apresentação clínica mais precoce e são mais suscetíveis à doença hepática policística progressiva, o que sugere um componente hormonal na fisiopatologia (2).

Em geral, pacientes com DHP tem sintomas mais graves e complicações hepáticas mais frequentes quando comparados aos com a outra forma da doença. Cistos hepáticos raramente se desenvolvem na população infantil, mas em casos excepcionais, podem haver crianças sintomáticas com DPRAD. O risco do desenvolvimento de doença hepática policística grave está relacionado à severidade da doença renal (2).

3 GENÉTICA

Em termos genéticos, a apresentação renal da doença é heterogênea, com dois genes predominantes: PKD1, que representa 78% das famílias portadoras da doença, e PKD2, que representa 15% das famílias portadoras da doença. Além desses, existe um terceiro lócus raro descoberto recentemente: GANAB, que representa aproximadamente 0,3%. Pacientes com gene PKD1 tem um maior volume renal e uma menor taxa de filtração glomerular (TFG) quando comparados a pacientes com gene PKD2. Portadores do PKD2 apresentam menos cistos renais do que pacientes PKD1, apesar da taxa de crescimento renal ser igual para ambos. O acometimento hepático grave pode ser a maior característica fenotípica da DPRAD (3).

Já em relação a DHP, são conhecidos os genes PRKCSH, SEC63, LRP5, GANAB, ALG8 e o SEC61B. Apesar dos genes LRP5, GANAB, ALG8 e SEC61B serem menores, eles foram os mais associados a doença. Os genes PRKCSH e SEC63 ainda não foram clinicamente diferenciados e, em sua maioria, consistem na doença sem cistos renais, porém, alguns cistos foram descritos em 28-35% dos casos. É possível que o acometimento renal esteja subestimado. O prognóstico renal do GANAB é compatível com uma doença leve, com alguns cistos renais, mas sem progressão para estágios finais de doença renal (3).

4 COMPLICAÇÕES

4.1 COMPLICAÇÕES HEPÁTICAS DA DPRAD E DA DHP:

As complicações podem ocorrer como resultado de uma hepatomegalia massiva ou devido a um tratamento invasivo. Metade dos pacientes com doença hepática avançada tiveram sangramento, ruptura ou infecção cística. Essas manifestações parecem ser mais frequentes na DPRAD do que na DHP (2).

- **Hemorragia:** Sangramento cístico intra hepático que se apresenta tipicamente com uma dor aguda no quadrante abdominal superior direito. Os sintomas iniciam de forma aguda e progridem nos primeiros dias, mas tem resolução espontânea. Algumas vezes a dor abdominal pode ser em cólica e acompanhada de êmese. A USG pode fornecer alguns indícios de sangramento cístico como um valor de atenuação alto, depósitos de fibrina e septos internos ao hematoma. Uma alta intensidade de sinal na RNM reforça o diagnóstico (2).
- **Infecção:** A infecção cística é uma complicação séria devido ao seu curso indolente, exigindo tratamento e com alto risco de recorrência. Os atuais critérios diagnósticos se baseiam em parâmetros clínicos, biológicos e radiológicos. Entre eles estão: sensibilidade abdominal, febre (> 38 ºC por > 3 dias), elevação da PCR e exclusão da presença de um sangramento cístico pela TC. O espessamento da parede cística e a presença de debris são sugestivos de infecção. A acurácia diagnóstica da RNM é desconhecida e a TC tem uma baixa sensibilidade e especificidade para identificação de uma infecção cística. O melhor exame para detectar a localização exata do cisto infectado é o PET scan (2).

Pacientes com DHP podem apresentar CA 19-9 elevados e níveis muito elevados desse marcador foram encontrados em episódios de infecção hepática cística, mas decaíram durante à recuperação. A detecção de neutrófilos e outros agentes infecciosos no fluido do aspirado cístico confirma o diagnóstico de infecção cística e é indicativo de tratamento com antibioticoterapia direcionada (2).

- **Ruptura do cisto:** É uma complicação rara que se apresenta com dor aguda de início súbito. A ascite prolongada pode levar a um desconforto abdominal e o crescimento do cisto deve ser acompanhado. Se a passagem de liquido (sangue) para cavidade peritoneal persistir, deve ser realizada uma intervenção cirúrgica para controle (2).

- **Hipertensão portal e ascite:** Em estágios avançados da doença existem dois processos que podem levar a hipertensão portal. No primeiro, ocorre uma redução do fluxo de saída da veia hepática que pode ser traduzido por dor abdominal, hepatomegalia e ascite. Tem como principais causas trombose da veia hepática e a síndrome de Budd-Chiari (2). Já no segundo processo, ocorre uma compressão da veia porta devido a pressão exercida pelo cisto volumoso. Essa compressão pode se estender das veias hepáticas até a junção com a veia cava inferior (VCI). As complicações citadas resultam em fibrose hepática, que é a responsável pelo desenvolvimento de complicações secundárias à hipertensão portal como varizes esofágicas, esplenomegalia e ascite (2).
- **Icterícia:** A hipertensão portal pode estar acompanhada de sinais de falência hepática como a icterícia. Ela pode ocorrer em qualquer estágio da doença, mas é mais comum em casos avançados (2).
- **Estágio final da doença hepática:** Geralmente em casos com volume hepático muito aumentado. A falência hepática geralmente ocorre em estágios tardios da doença. Pacientes sintomáticos com hepatomegalia (DHP grave) muitas vezes não se encaixam no Modelo para Doença Hepática Terminal (MELD), mas critérios de exceção do MELD como desnutrição e qualidade de vida são utilizados (2).

4.2 COMPLICAÇÕES EXTRA HEPÁTICAS

- **Renais**: A principal diferença entre as formas da doença é a presença de rins policísticos, sendo essa a característica primária da DPRAD, ou seja, uma doença multissistêmica. Já na DHP, pode ocorrer a presença de cistos em 28-35% dos casos, mas não ocorre falência renal. A progressão da doença renal depende tanto do genótipo quanto de fatores ambientais, mas a maioria dos adultos apresentam rins de tamanho aumentado nos estágios finais da doença (2).
- **Sistema cardiovascular**: Pacientes com DPRAD podem desenvolver hipertensão, aneurismas intracranianos e arteriais e anormalidades cardíacas valvares, por isso a avaliação precoce de fatores de risco cardiovasculares é recomendada principalmente em pacientes jovens. Outras alterações importantes já relatadas na forma renal da doença foram aneurisma de aorta abdominal e dilatação da raiz aórtica. Se a história familiar for positiva é valido o rastreio de outros membros da família assintomáticos (2).

- **Abdominal**: Hérnias abdominais podem estar presentes em pacientes com DHP. 15-45% dos pacientes com DPRAD apresentam hérnia umbilical/periumbilical e inguinal, o que é explicado pela compressão crônica resultante do volume hepático e renal aumentados (2).
- **Cistos em outros locais**: O fenótipo da forma hepática da doença é restrito a manifestações nesse mesmo órgão. Já pacientes com DPRAD podem apresentar cistos no pâncreas (9%), na vesícula seminal (43%) e na aracnóide no sistema nervoso central (8%). Esses primeiros dois locais geralmente são assintomáticos, já o terceiro pode levar a formação de um hematoma subdural (2).

5 DIAGNÓSTICO

O diagnóstico da DHP pode ser realizado por meio do número de cistos hepáticos, quando esse é maior que 30. Também pode ser feito na presença de 4 cistos quando há história familiar da doença. Contudo, a diferenciação da forma da doença pode ser difícil, pois pacientes com DHP podem apresentar cistos renais, enquanto pacientes com DPRAD podem ter cistos hepáticos como principal manifestação. Sendo assim, a diferenciação dessas sem a história familiar pode exigir uma análise genética (5,6).

Atualmente existem duas classificações para doença hepática policística (Quadro 1 e 2), ambas incluem o número e o tamanho dos cistos além do volume restante de parênquima hepático como critério para classificar a forma da doença, são elas (5):

Quadro 1- Classificação de GIGOT (5):

	Number of cysts	Cyst size	Remaining areas of noncystic liver parenchyma
Gigot type I	< 10	Large (> 10 cm)	Large
Gigot type II	Multiple	Small, medium	Large
Gigot type III	Multiple	Small, medium	Few

Zhang ZY, Wang ZM, Huang Y. Polycystic liver disease: Classification, diagnosis, treatment process, and clinical management. World J Hepatol. 2020;12(3):72-83. doi:10.4254/wjh.v12.i3.72

Quadro 2- Classificação de Schnelldorfer (5):

	Symptoms	Cyst characteristics	Areas of relative normal liver parenchyma	Isosectoral portal vein or hepatic vein occlusion of preserved sector
Type A	Absent or mild	Any	Any	Any
Type B	Moderate or severe	Limited Number with large cysts	> 2 sectors	Absent
Type C	Severe (or moderate)	Any	> 1 sector	Absent
Type D	Severe (or moderate)	Any	< 1 sector	Present

Zhang ZY, Wang ZM, Huang Y. Polycystic liver disease: Classification, diagnosis, treatment process, and clinical management. World J Hepatol. 2020;12(3):72-83. doi:10.4254/wjh.v12.i3.72

6 RELATO DE CASO

S.M.S, 60 anos, com queixa de dor abdominal, náuseas e azia há seis meses. Hipertensa em uso de Nebivolol e Levanlodipino. Nefrectomia à esquerda em 2013 devido à rim policístico. Abdome globoso, flácido, peristáltico, timpânico, doloroso difusamente, sem irritação peritoneal. Fígado: lobo direito: 20cm; lobo esquerdo 16cm com superfície irregular. Laboratório: TGO: 21 U/L; TGP: 20 U/L; Gama-GT: 69 U/L; Fosfatase alcalina: 76 U/L; Bilirrubina total: 0,2 U/L. USG de abdome: fígado aumentado com contorno irregular e textura heterogênea, devido múltiplos cistos anecóicos em todo parênquima e litíase biliar. Feito omeprazol 40mg ao dia e domperidona 10mg 3x ao dia com melhora dos sintomas.

7 TRATAMENTO/MANEJO

A chave no tratamento da DHP é encontrar um objetivo comum com o paciente. Esse objetivo pode ser um menor volume hepático, mas também uma melhor qualidade de vida e/ou redução dos sintomas. Junto com a definição da terapia de escolha também é valido o estabelecimento de objetivos e assim, a escolha da melhor ferramenta terapêutica disponível, podendo essa ser cirúrgica, radiológica ou farmacológica (4).

Quando o alvo terapêutico é a interrupção do aumento do volume hepático é válido pensar no uso dos análogos de somatostatina (Lancreotide e Octreotide), já que são os únicos fármacos capazes de alterar o curso natural da doença. A secreção de fluidos pelo cisto e a proliferação celular são estimuladas pela hiper produção de AMPc. A somatostatina é um hormônio endógeno do trato gastrointestinal que inibe a produção de AMPc, levando a uma diminuição na secreção cística de fluidos e na proliferação celular. O tratamento melhora a qualidade de vida e diminui os sintomas dos pacientes, porém podem ocorrer alguns efeitos colaterais – transitórios e toleráveis - como diarreia,

desconforto abdominal, náuseas, astenia, litíase biliar, entre outros. Por ser um tratamento caro, fica reservado para casos sintomáticos com doença moderada a grave e com prejuízo na qualidade de vida. Esses pacientes devem ser encaminhados a um centro de referência (4,8,9,10).

Quando os sintomas são provocados por um cisto dominante, o paciente se torna candidato a "aspiration sclerotherapy" (AS). Na maioria dos casos é usado um limite de 5 cm de diâmetro. O objetivo dessa técnica é a redução do volume cístico puncionando com orientação radiológica. Após a aspiração do fluido cístico, o mesmo é exposto temporariamente a um agente esclerosante para destruição do revestimento epitelial interno. Esse procedimento é seguro e possui altas taxas de eficiência técnica e clínica (4,10).

Já a fenestração do cisto deve ser considerada para paciente com sintomas devido a presença de múltiplos cistos, sob a condição de estarem acessíveis e preferencialmente localizados nos segmentos anteriores do fígado. A fenestração do cisto combina a aspiração e a remoção cirúrgica. A vantagem desse procedimento em comparação com AS é que múltiplos cistos podem ser tratados de uma vez. A abordagem laparoscópica resulta em um menor tempo de internação hospitalar e menores chances de complicações quando comparada a uma abordagem aberta. Complicações como ascite pós-operatória, sangramento e derrame pleural ocorrem em cerca de 23% dos pacientes submetidos ao procedimento, com uma taxa de mortalidade de 2% (4,11).

Quando a AS ou a fenestração não são possíveis devido a distribuição dos cistos, a ressecção hepática segmentar deve ser considerada. Esse procedimento fornece uma garantia em casos sintomáticos e com hepatomegalia grave, nos quais alguns segmentos hepáticos apresentam múltiplos cistos e outros segmentos são menos acometidos. Em alguns casos, pode ser realizada a dupla terapia com ressecção segmentar e fenestração cística em segmentos menos acometidos. A taxa de mortalidade após a realização da dupla terapia é de 2,7% e complicações ocorrem em cerca de 21% dos casos. Cirurgias maiores como a hepatectomia parcial podem trazer complicações para futuros candidatos a transplante hepático devido as adesões pós operatórias. Apesar da hepatectomia parcial reduzir significativamente o volume hepático, os riscos para o paciente são significativos (4,9).

Para aqueles que desejam a cura, o transplante hepático se torna a única opção terapêutica, porém uma minoria com DHP se qualificam para a realização do transplante. Pacientes com hepatomegalia severa associada a desnutrição grave, hipoalbuminemia,

sarcopenia ou complicações recorrentes como infecções císticas ou hipertensão portal devem ser considerados fortes candidatos para o transplante hepático. O transplante hepático-renal combinado em pacientes com DRPAD e grave acometimento renal deve ser considerado, pois há evidências de um melhor desfecho quando comparado apenas ao transplante hepático (4,11).

Independente da opção a ser escolhida, para redução das taxas de morbidade e mortalidade, é recomendada a discussão do melhor plano terapêutico com um especialista e o encaminhamento do paciente para um centro de referência no tratamento (4).

REFERÊNCIAS

Kothadia JP, Kreitman K, Shah JM. Polycystic Liver Disease. In: *StatPearls*. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; May 19, 2021.

Cnossen WR, Drenth JP. Polycystic liver disease: an overview of pathogenesis, clinical manifestations and management. Orphanet J Rare Dis. 2014 May 1;9:69. doi: 10.1186/1750-1172-9-69. PMID: 24886261; PMCID: PMC4030533.

Cornec-Le Gall E, Torres VE, Harris PC. Genetic Complexity of Autosomal Dominant Polycystic Kidney and Liver Diseases. J Am Soc Nephrol. 2018 Jan;29(1):13-23. doi: 10.1681/ASN.2017050483. Epub 2017 Oct 16. PMID: 29038287; PMCID: PMC5748917.

van Aerts RMM, van de Laarschot LFM, Banales JM, Drenth JPH. Clinical management of polycystic liver disease. J Hepatol. 2018 Apr;68(4):827-837. doi: 10.1016/j.jhep.2017.11.024. Epub 2017 Nov 24. PMID: 29175241.

Zhang ZY, Wang ZM, Huang Y. Polycystic liver disease: Classification, diagnosis, treatment process, and clinical management. *World J Hepatol*. 2020;12(3):72-83. doi:10.4254/wjh.v12.i3.72

Onori P, Franchitto A, Mancinelli R, et al. Polycystic liver diseases. *Dig Liver Dis*. 2010;42(4):261-271. doi:10.1016/j.dld.2010.01.006

Temmerman F, Missiaen L, Bammens B, et al. Systematic review: the pathophysiology and management of polycystic liver disease. *Aliment Pharmacol Ther*. 2011;34(7):702-713. doi:10.1111/j.1365-2036.2011.04783.x

van Aerts RMM, Kievit W, D'Agnolo HMA, Blijdorp CJ, Casteleijn NF, Dekker SEI, de Fijter JW, van Gastel M, Gevers TJ, van de Laarschot LFM, Lantinga MA, Losekoot M, Meijer E, Messchendorp AL, Neijenhuis MK, Pena MJ, Peters DJM, Salih M, Soonawala D, Spithoven EM, Visser FW, Wetzels JF, Zietse R, Gansevoort RT, Drenth JPH; DIPAK-1 Investigators. Lanreotide Reduces Liver Growth In Patients With Autosomal Dominant Polycystic Liver and Kidney Disease. Gastroenterology. 2019 Aug;157(2):481-491.e7. doi: 10.1053/j.gastro.2019.04.018. Epub 2019 Apr 22. PMID: 31022403.

Aussilhou B, Dokmak S, Dondero F, et al. Treatment of polycystic liver disease. Update on the management. *J Visc Surg*. 2018;155(6):471-481. doi:10.1016/j.jviscsurg.2018.07.004

Gevers TJ, Drenth JP. Somatostatin analogues for treatment of polycystic liver disease. *Curr Opin Gastroenterol*. 2011;27(3):294-300. doi:10.1097/MOG.0b013e328343433f

Gevers TJ, Drenth JP. Diagnosis and management of polycystic liver disease. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol*. 2013;10(2):101-108. doi:10.1038/nrgastro.2012.254