

ROMÂNIA

UNIVERSITATEA DE MEDICINĂ ȘI FARMACIE "CAROL DAVILA" BUCUREȘTI

FACULTATEA DE MEDICINĂ

**ROLUL TRATAMENTULUI CHIRURGICAL ÎN
CADRUL CONDUITEI MODERNE TERAPEUTICE A
CHISTULUI HIDATIC HEPATIC**

-REZUMATUL TEZEI DE DOCTORAT-

CONDUCĂTOR ȘTIINȚIFIC

PROF. UNIV. DR. TRAIAN PĂTRAȘCU

STUDENT-DOCTORAND

CRISTIAN BOTEZATU

BUCUREȘTI

2019

CUPRINS

INTRODUCERE	7
A. PARTE GENERALĂ.....	9
CAPITOLUL 1. Anatomia și fiziologia ficatului	9
1.1 Anatomia ficatului	9
1.1.1 Anatomia topografică	9
1.1.2 Anatomia morfologică.....	11
1.1.3 Raporturile ficatului	14
1.1.4 Mijloacele de suspensie și susținere ale ficatului	16
1.1.5 Structura ficatului.....	18
1.1.6 Pediculul hepatic	22
1.1.7 Căile biliare extrahepatice	23
1.1.8 Vascularizația ficatului.....	25
1.1.9 Inervația ficatului	30
1.1.10 Vascularizația și inervația căilor biliare extrahepatice	30
1.1.11 Segmentarea ficatului	31
1.2 Fiziologia ficatului.....	34
1.2.1 Filtrarea și depozitare sângelui	34
1.2.2 Secreția biliară	34
1.2.3 Rolul ficatului în metabolismul intermediar	36
1.2.4 Funcția ficatului de stocare a vitaminelor și fierului.....	37
1.2.5 Rolul ficatului în coagulare	37
CAPITOLUL 2. Genul Echinococcus – epidemiologie, etiopatogenie	38
2.1 Epidemiologie	40
2.2 Etiopatogenie.....	42
CAPITOLUL 3. Boala hidatică hepatică - diagnostic, evoluție și complicații	45
3.1 Diagnostic clinic	45
3.2 Diagnostic paraclinic	46
3.2.1 Testele serologice și imunologice	47
3.2.2 Investigațiile imagistice.....	48
3.3 Diagnostic diferențial, diagnostic pozitiv	52
3.4 Evoluție și complicații în absența tratamentului	54

CAPITOLUL 4. Profilaxie și tratament	57
4.1 Profilaxia chistului hidatic hepatic	58
4.2 Tratamentul medicamentos în chistul hidatic hepatic	58
4.3 Tratamentul minim invaziv	60
4.4 Tratamentul intervențional endoscopic.....	62
4.5 Tratamentul laparoscopic	62
4.6 Tratamentul chirurgical clasic	64
4.7 Incidente chirurgicale. Complicații postoperatorii. Follow-up	69
B. PARTE SPECIALĂ.....	72
CAPITOLUL 5. Scop. Obiective. Ipoteze	72
CAPITOLUL 6. Material și metodă	73
CAPITOLUL 7. Rezultate și discuții.....	74
7.1 Rezultate	74
7.2 Discuții.....	118
CAPITOLUL 8. Concluzii și contribuții personale	121
Bibliografie.....	129

REZUMATUL TEZEI DE DOCTORAT

Teza intitulată **”Rolul tratamentului chirurgical în cadrul conduitei moderne terapeutice a chistului hidatic hepatic”** are ca și scop analiza unui lot de 112 pacienți diagnosticați cu chist hidatic hepatic, care au fost internați și tratați în cadrul Clinicii de Chirurgie generală a Spitalului Colentina în perioada 2014-2018, precum și evaluarea rolului tratamentului chirurgical în cadrul arsenalului metodelor terapeutice utilizate în cazul acestei patologii, având în vedere tendința, din ce în ce mai accentuată, de a se utiliza metode minim-invazive de tratament, în detrimentul tratamentului chirurgical, clasic sau laparoscopic, care se dorește a fi rezervat cazurilor cu complicații sau care nu au răspuns la tratamentul minim-invaziv. Au fost luate în calcul caracteristicile lotului selectat, evaluarea clinică și paraclinică efectuată înaintea aplicării tratamentului, totalitatea metodelor terapeutice utilizate și evoluția post-tratament a pacienților. S-au urmărit rezultatele obținute, ulterior acestea fiind comparate cu cele ale altor studii.

Ipotezele de lucru luate în calcul au fost următoarele:

- referitor la caracteristicile lotului de studiu, se consideră că nu există diferențe semnificative între cele două sexe, dar patologia în cauză este mai frecvent întâlnită la o anumită grupă de vârstă
- tabloul clinic al hidatidozei hepatice nu are elemente patognomonice
- investigațiile imagistice sunt imperios necesare pentru diagnosticarea bolii, cu atât mai mult cu cât explorările non-imagistice nu aduc informații esențiale pentru orientarea diagnosticului
- varianta terapeutică aleasă a fost dependentă de stadiul bolii și de starea pacientului, ceea ce a determinat o evoluție post-tratament favorabilă în majoritatea cazurilor

Obiectivele studiului au fost:

- identificarea caracteristicilor lotului de studiu (vârstă, sex, mediu de proveniență etc.)
- evaluarea rezultatelor examinării clinice și paraclinice
- expunerea tipurilor de tratamente aplicate
- analiza evoluției post-tratament

Teza de Doctorat este compusă dintr-o Parte generală și o Parte specială.

Partea generală este alcătuită din patru capitole, după cum urmează:

- **Capitolul 1** cuprinde date referitoare la anatomia și fiziologia ficatului, fiind structurat în două subcapitole, care urmăresc prezentarea următoarelor elemente: anatomia topografică și morfologică a ficatului, raporturile ficatului, mijloacele de susținere și susținere ale ficatului, structura ficatului, anatomia pediculului hepatic, anatomia căilor biliare extrahepatice, vascularizația și inervația ficatului, vascularizația și inervația căilor biliare extrahepatice, segmentarea ficatului, filtrarea și depozitarea sângelui, secreția biliară, rolul ficatului în metabolismul intermediar (metabolismul proteic, metabolismul hidrocarbonatelor, metabolismul lipidic, neutralizarea substanțelor endogene sau exogene), funcția ficatului de stocare a vitaminelor și fierului, rolul ficatului în coagulare
- **Capitolul 2** oferă informații generale despre genul *Echinococcus*, precum și despre epidemiologia și etiopatogenia bolii hidatice hepatice, fiind structurat în două subcapitole. Sunt prezentate elemente referitoare la morfologia și ciclul de viață al *Echinococcus granulosus*, morfologia chistului hidatic, precum și date descriptive legate de alți reprezentanți ai genului *Echinococcus*, cum ar fi *E. multilocularis* sau *E. vogeli*. Totodată, în cadrul acestui capitol, se regăsesc informații referitoare la datele epidemiologice legate de boala hidatică, afecțiune care constituie nu numai o problemă de ordin medical, ci și una de ordin economic, ceea ce a impus necesitatea realizării unei colectări a datelor despre infecția cu *E. granulosus* și a unei strategii de control al bolii la nivel mondial. Sunt relatate informații despre incidența bolii atât la nivel global, cât și în România.. Capitolul tratează și etiopatogenia bolii hidatice, oferind date despre marele și micul ciclu echinococic, localizarea chistului hidatic (cea mai frecventă localizare a chistului hidatic este cea hepatică, în proporție de 70%, urmată de localizarea pulmonară, în 20% din cazuri, și de localizările mai rare, cum ar fi splina, rinichiul, inima, creierul sau osul), rolul complexului major de histocompatibilitate în apariția hidatidozei (boala apare mai frecvent la indivizii purtători ai HLA B5, HLA B18, HLA B28, în timp ce complexul HLA BL14 conferă rezistență la infecție).

- **Capitolul 3** cuprinde informații referitoare la diagnosticul, evoluția și complicațiile bolii hidatice hepatice. Este structurat în patru subcapitole, după cum urmează: diagnosticul clinic, diagnosticul paraclinic, diagnosticul pozitiv și diferențial, respectiv evoluția și complicațiile afecțiunii, în absența tratamentului specific. Astfel, manifestările clinice sunt dependente de localizarea, dimensiunile și numărul formațiunilor chistice. În majoritatea cazurilor, afecțiunea este asimptomatică și descoperită întâmplător cu ocazia efectuării unei ultrasonografii abdominale de rutină. Perioada asimptomatică poate ajunge și până la 10 ani în 75% din cazuri. Boli hidatice hepatice se descriu două stadii evolutive: stadiul pretumoral (caracterizat prin rare manifestări alergice, cărora li se adaugă manifestări de tip dispeptic, sub forma grețurilor, vărsăturilor bilioase, diareei), respectiv stadiul tumoral (presupune apariția formațiunii tumorale hepatice, iar manifestările clinice sunt variabile și dependente de localizarea acesteia). Investigațiile paraclinice utilizate în diagnosticul bolii hidatice hepatice se împart în două mari categorii: teste serologice și imunologice, respectiv explorări imagistice. Testele de laborator pot fi primare sau secundare. Cele primare sunt reprezentate de testul Cassoni, testul de fixare al complementului, testul de hemaglutinare indirectă și testul de latex-aglutinare (care nu mai sunt utilizate, datorită specificității și sensibilității reduse), testele ELISA (enzyme-linked immunosorbent assay) și imunoelectroforeza (mult mai utile). Testele secundare utilizate în diagnosticul hidatidozei hepatice sunt testul de precipitare arc 5, detectarea IgG1/IgG4, imunoblotting cu folosirea de subunități ale antigenelor majore de E. granulosus. Investigațiile imagistice utilizate în diagnosticul bolii hidatice hepatice sunt: ultrasonografia abdominală, examenul radiologic abdominal/toracic, scintigrafia, examenul arteriografic, examenul computer-tomografic, examenul RMN, colangiopancreatografia endoscopică retrogradă, splenoportografia, hepatografia. Ecografia abdominală, cea mai ușor de utilizat, este și cea pe baza care se efectuează clasificarea WHO-IWGE a chistului hidatic hepatic, indispensabilă pentru încadrarea bolii într-un anumit stadiu, precum și pentru alegerea tratamentului optim. În ceea ce privește diagnosticul diferențial și pozitiv al bolii hidatice hepatice, trebuie menționat faptul că simptomatologia și informațiile obținute în urma examenului clinic nu sunt patognomonice pentru boala hidatică, ceea ce impune realizarea diagnosticului diferențial cu alte patologii care o pot mima. Sunt luate în discuție diagnosticul diferențial pentru următoarele elemente:

durerea din hidatidoza hepatică, icterul/subicterul, astenia, tumora chistică intrahepatică, hepatomegalia, creșterea vitezei de sedimentare a hematiilor, a leucocitelor și a valorilor eozinofilelor, subfebra, urticaria și pruritul. Chistul hidatic hepatic suprainfectat necesită diagnostic diferențial cu abcesul hepatic, acesta din urmă fiind însoțit de stare septică. Nu în ultimul rând, diagnosticul diferențial al chistului hidatic hepatic se poate face cu patologii pulmonare drepte, cum ar fi pneumonia bazală sau pleurezia. În principiu, la baza diagnosticului diferențial al hidatidozei hepatice stau anamneza, testele serologice și investigațiile imagistice. Coroborarea tuturor informațiilor culese în urma acestora permite stabilirea unui diagnostic pozitiv de boală hidatică hepatică. Vis à vis de complicațiile bolii în absența tratamentului, acestea pot fi schematizate astfel: complicații biliare (fisurarea în căile biliare, fistulizarea în căile biliare, litiaza biliară parahidatică, hidatică propriu-zisă sau posthidatică), complicații septice (abcesul, supurația cu germeni anaerobi), ruptura chistului (în cavitatea peritoneală, în pleură, în plămâni sau bronhii, în tubul digestiv, în bazinetul renal, în vena cavă inferioară, în pericard), ciroza hidatică (apare ca urmare a unei evoluții de lungă durată a hidatidozei hepatice, în special în cazurile cu chisturi multiple), sindromul de hipertensiune portală (manifestările clinice sunt reprezentate de hemoragiile digestive, circulația portală și insuficiența hepatică), complicații autoimune (sinovite, vasculite, afectare renală mezangială), complicații rare (fistulizarea la piele și eroziunile vasculare).

- **Capitolul 4** tratează profilaxia și tratamentul chistului hidatic hepatic. Măsurile de prevenire ale infecției cu *E. granulosus* presupun, pe de o parte, educarea populației în sensul respectării unor măsuri de igienă corectă, având în vedere faptul că infectarea se face exclusiv pe cale orală, iar pe de altă parte utilizarea unor metode care să reducă probabilitatea de apariție a infecției la animalele ce pot reprezenta gazde intermediare sau definitive. Detectarea infecției cu *E. granulosus* la câini se poate realiza cel mai facil prin identificarea antigenului parazitar în fecalele acestora utilizând metoda ELISA. Împiedicarea răspândirii hidatidozei se realizează prin prevenirea apariției infecției parazitare la gazdele intermediare, reprezentate de ovine sau bovine. În acest sens, se utilizează vaccinarea cu vaccinul recombinat EG95. Tratamentul medicamentos al hidatidozei hepatice este întotdeauna prezent (exceptând cazurile în care se poate aborda atitudinea "watch and wait") și se constă în utilizarea a două clase de medicamente: benzimidazolice (Albendazole și

Mebendazole), respectiv izoquinolone (Praziquantel). Tratamentul minim invaziv constă într-una dintre următoarele tehnici: PAIR (puncție, aspirare, injectare, reaspirare), PAIRD (puncție, aspirare, injectare, reaspirare, drenaj), MoCat/PEVAC (tehnica modificată de cateterizare). Fiecare dintre aceste tehnici are indicații și contraindicații bine stabilite. Tratamentul intervențional endoscopic este reprezentat de ERCP cu sfincterotomie endoscopică, tehnică utilă atât pentru diagnostic, cât și pentru tratament. Trebuie menționat, însă, faptul că, utilizarea ERCP cu sfincterotomie endoscopică nu este indicată de rutină, ci în cazuri foarte bine selecționate, întrucât, fiind o metodă invazivă, poate duce la apariția unor complicații redutabile (pancreatită acută, hemoragie, infecție, perforație) chiar și atunci când procedura este efectuată de echipă experimentată. Tratamentul chirurgical laparoscopic începe să câștige teren în cadrul conduitei terapeutice a acestei patologii, indicația ideală fiind reprezentată de chisturile cu dimensiuni sub 5 cm, situate superficial pe fața anterioară a ficatului, fără comunicare cu arborele biliar. Tratamentul chirurgical clasic ("deschis") include metode radicale și metode conservatoare. Prima categorie presupune evacuarea chistului, după inactivarea acestuia cu substanțe paraziticide, excizia în totalitate a chistului, precum și a perichistului, inclusiv a parenchimului hepatic învecinat, care poate duce la hepatectomii tipice sau atipice. Tehnicile conservatoare implică păstrarea totală sau parțială a perichistului (marsupializarea cavității restante, omentoplastia cavității restante, perichisto-digestivo-anastomozele, operația Lagrot, operația Mabit, operația Posadas). În arsenalul terapeutic chirurgical al hidatidozei hepatice intră și transplantul hepatic, opțiune indicată atunci când parenchimul hepatic restant în urma rezecției chistului/chisturilor reprezintă mai puțin de 25-30% sau când avem de-a face cu ciroză hepatică para sau post-hidatică. Tot în acest capitol sunt tratate și complicațiile postoperatorii, incidentele chirurgicale și follow-up-ul.

Partea specială a Tezei de Doctorat este organizată în patru capitole, referitoare la scop, obiective și ipoteze (discutate la începutul acestui rezumat), material și metode, rezultate și discuții, respectiv concluzii și contribuții personale.

Referitor la material și metodă, studiul efectuat este unul descriptiv, observațional și prospectiv, fiind realizat pe baza unui lot de 112 pacienți internați și tratați pentru chist hidatic hepatic în cadrul Clinicii de Chirurgie generală a Spitalului Colentina, în perioada ianuarie 2014 – iulie 2018.

Colectarea datelor a fost realizată prin analizarea foilor de observație ale pacienților, iar parametrii luați în calcul au fost reprezentați de:

- Vârsta
- Sexul
- Mediul de proveniență
- Anul și durata internării
- Patologiile asociate hepatice și extrahepatice
- Simptomele și semnele prezentate la internare
- Investigațiile paraclinice serologice relevante pentru funcția hepatică, respectiv pentru infecția cu E. Granulosus
- Explorările imagistice efectuate și rezultatele acestora
- Tipul de tratament administrat și evoluția post tratament cu complicațiile apărute
- Alte date diagnostice, cum ar fi prezența de chist hidatic hepatic complicat, chist hidatic hepatic multiplu

Rezultatele au fost obținute prin prelucrarea bazei de date, cu generarea de tabele și, ulterior de grafice. Organizarea și prelucrarea bazei de date au fost realizate utilizând programul Microsoft Excell. Prezentarea studiului sub formă finală s-a realizat cu programele Microsoft Word și Microsoft PowerPoint.

În subcapitolul de Rezultate au fost demonstrate, utilizând reprezentări grafice, caracteristicile generale ale lotului de pacienți studiat, caracteristicile clinice și paraclinice ale lotului de pacienți, variantele terapeutice utilizate la pacienții din lotul de studiu.

Discuții

Analizând informațiile prezentate în cadrul acestui studiu, se poate afirma că lotul de studiu a prezentat heterogenitate din punct de vedere al sexului și vârstei. Numărul de

pacienți de sex masculin a fost ușor mai mare decât cei de sex feminin (60 versus 52), iar peste jumătate dintre subiecți (60 pacienți) au avut vârste cuprinse între 31 și 50 de ani.

Majoritatea pacienților (52%) au fost asimptomatici. Din punct de vedere al rezultatelor probelor de laborator, eozinofilia, element de diagnostic mai relevant pentru infecția parazitară decât sindroamele hepatice sau sindromul inflamator, a fost prezentă la 36% dintre subiecții incluși în studiu. Dintre investigațiile imagistice, ecografia abdominală, efectuată la toți pacienții, a fost explorarea care a stabilit legătura între chistul hidatic hepatic și modificările probelor de laborator, respectiv simptomatologie. Tot ultrasonografia abdominală a permis realizarea stadializării bolii, conform clasificării WHO-IWGE, precum și alegerea terapiei optime.

Metodele terapeutice alese au fost, în majoritatea cazurilor, unele intervenționale (chirurgical deschis, metode minim invazive, tratament endoscopic), cu excepția a 3 pacienți, la care comorbiditățile asociate au determinat medicul de terapie intensivă să contraindica orice astfel de tratament. Chisturile tratate intervențional s-au încadrat, în cele mai multe cazuri, în stadiile CE1 și CE3, dar acest tip de tratament a fost aplicat, în 8% din cazuri, și chisturilor CE4 și CE5, la care se poate adopta și atitudinea "watch and wait".

A existat o adevărată "concurență" între tratamentul chirurgical "deschis" și metodele minim invazive (PAIR și MoCaT), observându-se că, odată cu trecerea timpului, cele din urmă au început să câștige din ce în ce mai mult teren, datorită multiplelor avantaje pe care le prezintă. Astfel, tratamentul chirurgical "deschis" a fost abordat doar în cazurile nerezolvabile prin tehnicile minim invazive, după o atentă selecție a pacienților.

Evoluția post tratament a fost favorabilă în 83% din cazuri, însă, au existat și 3 cazuri de recidivă a bolii, situație favorizată și de fecunditatea crescută a chistului hidatic, reprezentată de un număr mare de scolecși, care pot da naștere unui nou chist.

Comparând rezultatele studiului de față cu cele din literatura de specialitate, se pot constata atât similitudini, cât și diferențe.

La capitolul similitudini aș putea încadra lipsa de diferență semnificativă a incidenței bolii hidatice hepatice la cele două sexe (60 bărbați versus 52 femei în lotul de studiu analizat), localizarea cea mai frecventă a chistului hidatic la nivelul lobului hepatic drept, utilizarea operației Lagrot ca și primă alegere atunci când este vorba de tratament

chirurgical ”deschis”, tendința de a aborda cât mai frecvent tehnicile minim invazive de tratament.

În ceea ce privește diferențele, acestea pot fi sesizate în ceea ce privește, de exemplu, vârsta la care afecțiunea a fost diagnosticată. Dacă datele generale arată un vârf al incidenței bolii între 45-64 de ani, studiul de față a indicat intervalul 31-50 de ani. O altă diferență se constată în ceea ce privește procentul de pacienți cu eozinofilie, mai mare în lotul de studiu (36%), decât este prezentat în literatura de specialitate (25%). În ceea ce privește prezența chisturilor hidatice hepatice complicate, incidența acestora este de până la 50% în anumite studii, comparativ cu un procent de doar 28% în studiul care face obiectul acestei lucrări.

Elementele importante pentru practică, în urma celor relatate mai sus, ar putea fi reprezentate de:

- pacienții cu chist hidatic hepatic formează un grup heterogen din punct de vedere al sexului, vârstei și mediului de proveniență;
- simptomatologia este redusă și nespecifică;
- în cadrul examenelor de laborator, eozinofilia reprezintă un semnal de alarmă, care ar putea orienta diagnosticul;
- ecografia abdominală, investigație imagistică facilă, ieftină și neiradiantă, constituie baza atât a diagnosticului afecțiunii, cât și a selecției metodei optime de tratament;
- intervențiile endoscopice, utilizate atât în scop diagnostic, cât și terapeutic, vin în ajutorul celorlalte metode de investigație și tratament;
- tratamentul chirurgical trebuie să constituie alternativa terapeutică de primă alegere în cazuri atent selecționate, care nu pot fi tratate prin metode minim invazive;
- metodele minim invazive sunt din ce în ce mai uzitate, datorită aplicabilității mari, complicațiilor mai puțin frecvente și necesarului de spitalizare mai redus, avantaje care justifică popularizarea lor la scară cât mai largă printre medici.

Concluzii

Chistul hidatic hepatic reprezintă o patologie chirurgicală benignă, cu apariție cel mai adesea insidioasă, dar cu potențial evolutiv nefavorabil, atât prin prisma posibilelor complicații, cât și prin riscul major de recidivă, atunci când tratamentul nu este efectuat corect. Tratamentul chistului hidatic este un tratament multimodal, iar echipa chemată să se ocupe de această patologie este una multidisciplinară.

În alegerea subiectului acestei Teze de Doctorat, care reprezintă obiectul unui bogat material bibliografic din literatura de specialitate românească și internațională și, despre care, până de curând se credea că s-a spus totul, a contat foarte mult faptul că, datorită vecinătății și buneii colaborări cu colectivul de parazitologi din cadrul Clinicii de Parazitologie Colentina, colectivul de chirurși din Clinica de Chirurgie a avut privilegiul de a fi solicitat să facă parte dintr-un amplu Proiect European FP7, având acronimul HERACLES, desfășurat în perioada 2012-2017 și care a alăturat specialiști de primă mână în ceea ce privește patologia hidatică din mai multe țări: Italia, Turcia, Franța, Portugalia, Maroc, Bulgaria, România. Prezența noastră în acest grandios proiect s-a datorat, printre altele, faptului că România ocupă pe harta endemiei hidatice un loc de frunte. Apartenența la acest proiect ne-a permis să facem studii și analize "pe teren" ale populației expuse la risc, precum și intersectarea profesională cu Dl Prof. Dr. Okan Akhan de Universitatea Hacettepe din Ankara, promotor și personalitate recunoscută mondial în domeniul tehnicilor minim invazive de tratament al bolii hidatice hepatice. Astfel, am avut onoarea să îl avem ca invitat în Clinica de Chirurgie pe Prof. Dr. Okan, care ne-a inițiat în tehnicile minim-invazive și ne-a încurajat să începem să parcurgem această cale terapeutică în cazul patologiei hidatice.

Grație acestui context favorabil s-a ajuns la situația fericită în care colectivul de chirurși din Clinica Chirurgie Colentina să devină primul loc din România unde s-au implementat aceste tehnici minim-invazive de rezolvare a chistului hidatic hepatic. Este un nou drum, pe care am pășit cu încredere, iar evoluția ulterioară a evenimentelor a demonstrat că viitorul terapiei chistului hidatic este pe cale să fie reconfigurat.

Studiul "**Rolul tratamentului chirurgical în cadrul conduitei moderne terapeutice a chistului hidatic hepatic**" s-a realizat pe un lot de 112 pacienți internați și tratați pentru chist hidatic hepatic în cadrul Clinicii de Chirurgie generală a Spitalului "Colentina" în perioada 2014-2018, sursele de date fiind reprezentate de foile de observație ale acestora.

Lotul s-a caracterizat prin heterogenitate în ceea ce privește sexul, vârsta și mediul de proveniență ale pacienților. S-a înregistrat o ușoară predominanță a sexului masculin și o incidență mai crescută a afecțiunii în intervalele de vârstă 31-40, respectiv 41-50 de ani.

Patologiile asociate prezente la pacienții incluși în studiu, dintre care, la 28% dintre aceștia au fost prezente cele hepato-biliare, au determinat apariția unor dificultăți în ceea ce privește interpretarea datelor clinice și paraclinice.

Din punct de vedere al simptomatologiei prezente, peste jumătate dintre pacienți au fost asimptomatici, ceea ce confirmă frecvența crescută a diagnosticului incidental al bolii hidatice hepatice. Trebuie menționat faptul că tabloul clinic al pacienților incluși în studiul de față ar fi putut fi modificat față de cel inițial, având în vedere faptul ca unii dintre pacienți fuseseră diagnosticați în altă clinică sau se aflau deja sub tratament cu Albendazol la momentul internării în Clinica Chirurgie generală.

Probele de laborator au constatat prezența sindromului de citoliză (chiar și la pacienții care nu asociau patologii hepato-biliare), a sindromului inflamator (hiperfibrinogenemie) și respectiv a eozinofiliei.

Dintre investigațiile imagistice, ecografia a fost cea uzitată la toți pacienții, aceasta permițând stadializarea chisturilor hidatice și, totodată, alegerea metodei terapeutice optime. A fost utilizată stadializarea ecografică WHO-IWGE, utilă atât pentru diagnostic, cât și pentru orientarea către metoda terapeutică optimă. Majoritatea chisturilor hidatice identificate au fost încadrate în stadiile CE1 și CE3 și au avut dimensiuni cuprinse între 5 și 10 cm. Localizarea la nivelul lobului drept hepatic a fost cea mai întâlnită.

Vis à vis de metodele terapeutice aplicate pacienților din lotul de studiu, pe primul loc s-a situat tratamentul chirurgical "deschis", tehnica Lagrot fiind cea mai utilizată. Totodată, însă, s-a înregistrat o creștere de la an la an a numărului de cazuri tratate prin metode minim invazive (PAIR și MoCaT), acest fapt datorându-se, pe de o parte, extinderii indicațiilor pentru aceste tehnici, iar, pe de altă parte, avantajelor pe care aceste modalități terapeutice le prezintă (complicații mai reduse, timp de spitalizare mai scurt, reintegrare mai rapidă a pacientului în societate, traumă mai redusă pentru pacient). Nu este de neglijat nici faptul că, odată cu trecerea timpului (tehnicile minim invazive au fost introduse în Clinica Chirurgie "Colentina" în anul 2014), a crescut și experiența echipei chirurgicale în efectuarea acestor tipuri de intervenții. Dintre tehnicile minim-invazive, metoda MoCaT a

fost utilizată preponderent. Arsenalul terapeutic a fost completat de tratamentul intervențional endoscopic, fie ca primă alegere, fie ca și completare la cele două alternative terapeutice deja menționate.

Dintre procedurile chirurgicale suplimentare efectuate la nivelul arborelui biliar, cel mai frecvent utilizată a fost colecistectomia, urmată de ERCP cu sfincterotomie endoscopică, montare de tub Kehr, respectiv coledoco-duodeno anastomoză.

Evoluția post-tratament intervențional a fost favorabilă la majoritatea pacienților, dar în 5 dintre cazuri a fost necesară efectuarea de ERCP cu sfincterotomie endoscopică și extragere de material hidatic migrat în căile biliare, cu icter cu/fără angiocolită consecutive.

Din punct de vedere al complicațiilor post-tratament intervențional, acestea au fost mai frecvente în lotul pacienților tratați prin chirurgie ”deschisă” decât în cel al pacienților la care s-au practicat tehnici minim-invazive.

Durata de spitalizare, măsurată prin media săptămânilor, a fost mai mică în cazul pacienților tratați prin metode minim-invazive comparativ cu cei la care s-a folosit tratamentul chirurgical clasic.

Studiul denotă tendința spre soluționare a chistului hidatic hepatic utilizând tehnici minim-invazive, care se însoțesc de o rată mai scăzută a complicațiilor post-procedurale și de o reducere a traumei suferite de pacient. Astfel, pe măsură ce experiența echipei chirurgicale din cadrul Clinicii de Chirurgie generală a Spitalului ”Colentina” în utilizarea acestor tehnici a crescut, s-a încercat utilizarea lor cât mai frecvent, apelându-se la tratamentul chirurgical clasic doar în cazurile cu chisturi complicate sau la care metodele minim-invazive nu au dat rezultate.

În urma realizării acestei Teze de Doctorat se ridică, însă, și anumite probleme și direcții ulterioare de continuare a cercetării, care necesită o analiză atentă, și anume:

- de ce chirurgii fac tehnici, care pot fi considerate apanaj al radiologiei intervenționale? Răspunsul la această întrebare ar putea fi că, în afara șocului anafilactic, posibilă complicație a tehnicilor minim-invazive, unde rolul medicului anesteziat este indiscutabil, restul complicațiilor, care pot însoți aceste tehnici intervenționale, cum ar fi sângerarea, infecția, abcesul intracavitar sau chiar necesitatea convertirii la chirurgia deschisă, pot fi

soluționate doar de către un medic chirurg. Acest fapt, bineînțeles că nu trebuie să determine un medic de radiologie intervențională să renunțe la ideea de a practica tehnici minim-invazive de tratament al chistului hidatic hepatic, dar, în spatele său, ar trebui să se afle un medic chirurg, apt să intervină prompt în cazul apariției uneia dintre complicațiile menționate;

- tehnicile minim-invazive utilizate în terapia chistului hidatic hepatic sunt însoțite, ca orice metodă terapeutică intervențională, de anumite riscuri. Unele sunt imediate, reprezentate de șocul anafilactic și de hemoragie, necesitând intervenția rapidă a medicului anestezist, respectiv a chirurgului. Alte riscuri apar mai târziu în evoluția pacientului, cum ar fi apariția infecției la locul de puncție, a fistulei bilio-chistice, a fenomenului de recolectare în cavitatea chistică restantă, a colangitei sau abcesului intracavitar. În rezolvarea acestor situații este din nou implicat fie medicul chirurg cu sau fără competență de endoscopie intervențională, fie medicul gastroenterolog cu competență de endoscopie intervențională, fie medicul de radiologie intervențională capabil să dreneze percutanat cavitatea restantă. Enunțul anterior reiterează, odată în plus, necesitatea unei echipe multidisciplinare, care să abordeze pacientul cu chist hidatic hepatic, echipă din care, evident, este imperios necesară și prezența medicului parazitolog;

- tehnicile minim-invazive pot rezolva chisturile hidatice hepatice aflate în stadiile CE1, CE2, CE3, și chiar CE4 simptomatice, însă cazurile de chisturi complicate prin suprainfecție sau ruptură rămân apanajul chirurgiei. Din nefericire, datorită evoluției insidioase și nespecifice a bolii hidatice hepatice, există pacienți care se prezintă în faza complicată a afecțiunii, atunci când tehnicile minim-invazive sunt depășite;

- tehnicile minim-invazive și-au dovedit eficiența pe termen scurt și mediu, așa cum reiese și din studiul aferent acestei teze, însă nu pot fi trase încă concluzii în ceea ce privește evoluția pe termen lung a pacienților, care au beneficiat de aceste metode terapeutice;

- alegerea metodei terapeutice optime, fie că discutăm despre chirurgie sau tehnici minim-invazive, trebuie făcută după o atență și corectă încadrare a chistului hidatic într-unul dintre stadiile ecografice WHO-IWGE, standardul în momentul de față în ceea ce privește clasificarea chisturilor hidatice hepatice și alegerea tratamentului; se constată o deplasare a indicației către tehnicile minim invazive și chiar o lărgire a criteriilor de selecție;

- studiul de față lansează ideea unei posibile lărgiri a indicațiilor pentru tratament minim-invaziv, și anume: utilizarea MoCaT și la chisturi stadiile CE1 și CE3a cu diametrul mai mic de 10 cm, respectiv apelarea la tehnica MoCaT și în cazul chisturilor CE4 simptomatice, indicația actuală în ceea ce le privește pe ultimele fiind atitudinea ”watch and wait”;
- păstrarea arsenalului chirurgical pentru cazurile complicate de novo sau cu complicații postprocedură minim-invazivă, ce nu pot fi rezolvate minim-invaziv;
- o analiză a evoluției postprocedură pe termen lung a cazurilor rezolvate minim-invaziv, cu argumente care să susțină valabilitatea tehnicilor minim invazive.

Contribuții personale

Scopul principal al acestei Teze de doctorat a fost stabilirea locului pe care îl ocupă tratamentul chirurgical în cadrul atitudinii moderne în ceea ce privește terapia chistului hidatic hepatic. În ciuda faptului că, în cadrul studiului efectuat pe lotul de 112 pacienți, au predominat intervențiile chirurgicale pe cale ”deschisă”, nu se poate neglija faptul că metodele minim-invazive reprezentate de tehnicile PAIR și MoCaT au cunoscut, de la an la an, o creștere în ceea ce privește utilizarea acestora, fapt demonstrat și de reprezentarea grafică din Figura 33 din Capitolul 13 al Tezei.

Tehnicile minim-invazive au fost introduse în practică în Clinica de Chirurgie generală a Spitalului ”Colentina” în anul 2014, când Prof. Dr. Okan Akhan, de la Universitatea ”Hacettepe” din Ankara, a avut amabilitatea să facă o prezentare detaliată a acestora. Dacă, la început, tehnicile PAIR și MoCaT au fost privite cu o oarecare rețineră, poate și datorită tendinței colectivului chirurgical de a acorda credit doar tratamentului chirurgical clasic al chistului hidatic hepatic folosit până la momentul respectiv, ulterior, odată cu apariția rezultatelor bune și cu creșterea experienței în realizarea metodelor minim-invazive, PAIR și MoCaT au ajuns nu numai să înlocuiască cu succes intervențiile chirurgicale ”deschise” adresate patologiei hidatice hepatice, dar și să le surclaseze pe acestea în ultimii doi ani incluși în acest studiu. Aceasta se datorează, printre altele, și faptului că indicațiile s-au extins, astfel încât, prezența comunicării bilio-chistice, care reprezintă o contraindicație pentru tehnica PAIR, nu mai reprezintă o limită pentru tehnica MoCaT. Practic, exceptând cazurile de chist hidatic hepatic complicat prin ruptură sau suprainfecție, când este

imperios indicat tratamentul chirurgical clasic, orice chist hidatic hepatic, indiferent de stadiul ecografic WHO-IWGE sau dimensiune, poate fi tratat prin tehnici minim-invazive.

În studiul de față, la 63% dintre cei 43 de pacienți, la care s-au abordat tehnici minim-invazive de tratament al chistului hidatic hepatic, am utilizat tehnica MoCaT, aceasta având avantajele de a elimina materialul hidatic solid și de a putea fi utilizată în cazul chisturilor care comunică cu arborele biliar. Mai mult decât atât, am extins indicația pentru tehnica MoCaT și la două cazuri cu chisturi aflate în stadiul CE4, care prezentau simptomatologie reprezentată de dureri în hipocondrul drept și febră.

Din punct de vedere al complicațiilor post-procedurale, tehnicile minim-invazive sunt superioare chirurgiei clasice, studiul de față înregistrând un număr de 4 cazuri cu complicații post PAIR/MoCaT versus 20 de cazuri cu complicații post intervenției chirurgicale ”deschise”. Dintre cele 4 cazuri la care au apărut complicații consecutiv abordărilor minim-invazive, am înregistrat un caz de șoc anafilactic (s-au instituit măsuri de terapie intensivă, cu evoluție bună ulterioară, și s-a decis întreruperea procedurii), un caz de recolectare în cavitatea chistică restantă, respectiv două cazuri de fistulă bilio-chistică persistentă, care au necesitat, ulterior, ERCP cu sfincterotomie endoscopică pentru facilitarea drenajului biliar. La doi dintre pacienți, tehnica MoCaT, la care s-a apelat ca și primă intenție, nu a dat rezultate, motiv pentru care s-a decis soluționarea cazului prin apelare la chirurgie ”deschisă”. Numărul mai mare de complicații din lotul pacienților tratați chirurgical s-a datorat, în mare parte, și apariției infecțiilor de plagă postoperatorie.

Analiza necesarului de internare postintervențional arată un nou avantaj al tehnicilor minim-invazive. Dacă pentru acestea, media săptămânilor de internare a fost de 1,58, pentru cazurile tratate chirurgical clasic, aceeași medie a fost de 4,18, ceea ce înseamnă o reintegrare socială mai rapidă a pacienților la care s-a optat pentru tehnici minim-invazive, respectiv un cost mai redus aferent perioadei de internare. În plus, necesarul de medicație analgezică utilizată postintervențional este mult mai redus la pacienții tratați prin PAIR/MoCaT.

La 4 dintre pacienți s-au constatat recidive ale bolii hidatice hepatice, la momentul introducerii în studiul de față, 3 dintre ei fiind tratați în antecedente prin tehnici chirurgicale ”deschise”. Pentru doi dintre aceștia s-a apelat la MoCaT și/sau PAIR, iar la unul dintre cazuri s-au practicat ERCP-uri repetate cu sfincterotomie endoscopică și extragere de material hidatic din coledoc. Pentru cazul la care s-a înregistrat recidiva bolii

hidatice hepatice post-PAIR, s-a apelat pentru soluționarea acesteia tot la o metodă minim-invazivă de tratament, tehnica MoCaT. Toți pacienții au avut evoluție ulterioară favorabilă, până la finalizarea studiului.

Rezultatele studiului efectuat în cadrul Tezei de Doctorat îmi permit să afirm că rolul tratamentului chirurgical în cadrul conduitei moderne terapeutice a chistului hidatic hepatic începe să diminue și că aceasta variantă terapeutică va fi din ce în ce mai puțin folosită în viitor. Punctul personal de vedere este că tratamentul chirurgical va rămâne apanajul doar a cazurilor complicate (chisturi rupte sau suprainfectate). Acest fapt se datorează, pe de o parte, multiplelor avantaje ale tehnicilor minim-invazive (risc mai redus decât în cazul unei intervenții chirurgicale, îndepărtarea importantă a protoscolecșilor împreună cu lichidul aspirat, creșterea eficienței tratamentului medicamentos post-procedură, reducerea duratei de spitalizare și a costurilor totale ale tratamentului), iar, pe de altă parte, creșterii experienței echipelor care efectuează aceste manevre.

Însă, pentru ca dezideratul înlocuirii aproape în totalitate a tratamentului chirurgical al chistului hidatic hepatic cu tehnicile minim-invazive să fie atins, este necesară o diagnosticare rapidă a patologiei, astfel încât pacienții să nu se prezinte în faza de complicații ale bolii. Din nefericire, diagnosticul precoce al chistului hidatic hepatic nu este unul facil, întrucât, așa cum demonstrează și graficul din Figura 18, Capitolul 13, peste jumătate dintre pacienți sunt asimptomatici, iar restul prezintă o simptomatologie nespecifică, fără simptome sau semne patognomonice pentru această afecțiune. O variantă fezabilă pentru diagnosticarea precoce, și implicit pentru alegerea metodelor minim-invazive ca și primă linie terapeutică, o constituie screening-ul populației, mai ales în zonele endemice, prin examen ultrasonografic abdominal, respectiv teste de laborator. Rămâne de evaluat, din punct de vedere economic, dacă investiția necesară unor programe de screening la nivel cât mai larg este contrabalansată de reducerea costurilor aferente utilizării tehnicilor minim-invazive.

Ca și enunț final, atât în lumina literaturii de specialitate, cât și în urma studiului personal, pledez pentru extinderea la scară largă a metodelor minim-invazive de tratament al chistului hidatic hepatic, și apelarea la tratamentul chirurgical doar în cazurile complicate sau la care tehnicile minim-invazive nu înregistrează un succes. Aserțiunea este întărită și de faptul că aceste metode terapeutice nu sunt numai apanajul medicului chirurg, ci pot fi efectuate de orice medic, indiferent de specialitatea sa, consecutiv instruirii

necesare obținerii competenței pentru realizarea lor și cu condiția să facă parte dintr-o echipă multidisciplinară, care, pe lângă medicul parazitolog, să includă cu titlu obligatoriu medic anestezișt și medic chirurg, singurii abilitați să ia măsurile necesare în cazul apariției unei complicații cu risc vital. Screening-ul eficient, popularizarea metodelor printre cât mai mulți medici și direcționarea pacienților către centrele cu experiență în utilizarea tehnicilor minim-invazive sunt elementele indispensabile pentru ca aceste metode terapeutice să devină prima alegere în cadrul conduitei terapeutice a chistului hidatic hepatic. Algoritmul terapeutic în boala hidatică hepatică este în plin proces de reconfigurare, iar tehnicile minim-invazive au o șansă reală să devină încet, dar sigur, o modalitate majoritară de rezolvare a acestei patologii.

Bibliografie selectivă

1. Moro P., Schantz PM. - Echinococcosis: a review- *International Journal of Infectious Diseases* (2009) 13, 125—133
2. Enrico Brunetti, Peter Kern, Dominique Angèle Vuitton, Writing Panel for the WHO-IWGE Expert consensus for the diagnosis and treatment of cystic and alveolarchinococcosis in humans
3. Touma D., Sersté T., Ntounda R., Mulkay J.P., Buset M., Van Laethem Y. The liver involvement of the hydatid disease: a systematic review designed for the hepatogastroenterologist. *Acta Gastroenterol Belg.* 2013;76(2):210–218.
4. Nunnari G. Hepatic echinococcosis: clinical and therapeutic aspects. *World J Gastroenterol.* 2012;18(13):1448–1458.
5. Matusz P. Segmentarea hepatică. Timișoara, Editura Orizonturi Universitare, 1998
6. Matusz P., Raica M., Mateescu R., Zăhoi D., Mederle C. Elemente de morfo-fiziologie hepatică. Timișoara: Brumar 2000
7. *Tratat de chirurgie hepato-bilio-pancreatică și transplant hepatic/ coord.: Irinel Popescu.* – București; Editura academiiei Române, 2016
8. Lanz T von, Wachsmuth W. *Praktische Anatomie. Bauch. Zweiter Band, Sechster Teil.* Berlin: Springer Verlag, 1993
9. Netter FH, *Atlas of human anatomy.* 6th ed. Philadelphia: Saunders, Elsevier; 2014
10. Bruckner I. *Semiologie medicală și diagnostic diferențial.* Editura Medicală: București; 2013
11. V. Papilian. *Anatomia omului. Vol. II Splanhnologia.* Ediția a VI-a. Editura didactică și pedagogică. București, 1982
12. I. Albu, R. Georgia. *Anatomie topografică.* Ed. ALL, București, 1994
13. Voiculescu B., Iliescu CA. *Anatomia ficatului. În: Popescu I, sub redacția. Chirurgia ficatului. Vol. I.* București, Ed. Universitară „Carol Davila” 2004

14. Snell RS. Clinical anatomy by region, 9th ed. Philadelphia: Lippincott, Williams and Wilkins, 2012
15. Terminologia anatomica. International anatomical terminology. Stuttgart, New York: Thieme 1998
16. Champetier J. Le voies biliaires. In: Chevrel JP Editor. Anatomie clinique. Le tronc. Paris, Berlin, Heidelberg, New York, Londres, Tokyo, Hong Kong: Springer Verlag; 1994, p.407-20
17. Ranga V. Anatomia omului. Tubul digestiv abdominal și glandele anexe. Editura CERMA. București
18. Alexandrescu ST, Popescu I. Anatomia ficatului. În: Popescu I, sub redacția. Transplantul hepatic. București: Editura Academiei Române; 2011
19. Masselot R, Leborgne J. Étude anatomique des veines sus-hépatiques. Anatomia clinica 1978; 1:109-25
20. Diaconescu N, Matusz P. Causal factors of the space device variability of the hepatic veins. Morphol Embryol (Bucur). 1988; 34(2):109-14
21. Ito M, Mishima Y, Sato T. An anatomical study of the lymphatic drainage of the gallblader. Surg Radiol Anat. 1991; 13(2):88-104
22. Popescu I, Câmpeanu I. Anatomia chirurgicală a ficatului și rezecțiile hepatice. Terminologia Brisbane 2000. Revista Societății Române de Chirurgie. 104(1):7-10
23. Couinaud C. Lobes et segments hépatiques. Note sur l'architecture anatomique et chirurgicale du foie. Presse Méd. 1954;62:709-12
24. Strasberg SM. Nomenclature of hepatic anatomy and resections: a review of the Brisbane 2000 system. J Hepatobiliary Pancreat Surg. 2005
25. Bădărău I. A. Fiziologie - Sistemul digestiv, Sistemul endocrin, Metabolismul energetic, Termoreglarea. Editura Universitară Carol Davila: București; 2009
26. I. Hăulică Fiziologie umană Ediția a II-a. Editura Medicală, București 1999

27. Anand S, Rajagopalan S, Mohan R. Medical Journal Armed Forces India 68(2012)304-309
28. Davis A., Dixon H., Pawlowski Z.S. Multicentre clinical trials of benzimidazole-carbamates in human cystic echinococcosis (phase 2) Bull World Health Organ. 1989;67:503–508.
29. Manterola C., Fernandez O., Munoz S. Laparoscopic pericystectomy for liver hydatid cysts. Surg Endosc. 2002;16(3):521–524.
30. M. Marincaș, E. Brătucu, A. Bădărău, D. Straja, C.E. Boru, I. Ștefan, E. Drilea External drainage of the hepatic posthydatid remnant cavity (Chirurgia, 104 (2): 151-157).
31. Yi-Biao He, Gang Yao, Tuerhongjiang Tuxun, Lei Bai, Tao Li, Jin-Ming Zhao, Jin-Hui Zhang, and Hao Wen Efficacy of radical and conservative surgery for hepatic cystic echinococcosis: a meta-analysis Int J Clin Exp Med. 2015; 8(5): 7039–7048.
32. Brătucu E. Manual de Chirurgie pentru studenți. Editura Universitară Carol Davila:București;2009
33. Beuran M. Curs de chirurgie pentru studenți. Editura ILEX: București ; 2013

LISTA LUCRĂRILOR ȘTIINȚIFICE PUBLICATE

- [1] **C. Botezatu**, B. Mastalier, T. Pătrașcu. Hepatic hydatid cyst – diagnose and treatment algorithm. *Jornal of Medicine and Life*, Vol. 11, Issue 3, July-September 2018
<http://www.medandlife.ro/index.php/current-issue/404-original-articles?layout=table&start=5>
- [2] **C. Botezatu**, Letiția-Doina Duceac, B. Mastalier, L. Stafie, Cristina-Maria Jităreanu, Alina Costina Luca, Elena Țarcă, Geta Mitrea, A.C. Iordache, T. Pătrașcu. Hepatic cystic Echinococcosis studied in a family group. *International Journal of Medical Dentistry*, Vol. 22, Issue 4, October-December 2018. Global Impact Factor 0.625
<https://www.ijmd.ro/index.php?link=articole&anul=2018&nr=4&vol=22#a4>