

CORINA ȘCERBATIUC-CONDUR¹, ELINA ȘOR^{1,2}, ANA MIȘINA³, I. MIȘIN^{1,2}

ENDOMETRIOZA HEPATOBILIARĂ

Universitatea de Stat de Medicină și Farmacie „Nicolae Testemițanu”,

¹Catedra de chirurgie nr. 1 „Nicolae Anestiadi”, Laboratorul Chirurgie Hepato-Pancreato-Biliară,

²IMSP Institutul de Medicină Urgentă,

³Secția ginecologie chirurgicală, IMSP Institutul Mamei și Copilului

REZUMAT

ENDOMETRIOZA HEPATOBILIARĂ

Endometrioza este o patologie benignă înregistrată la femeile de vârstă fertilă, dar și la cele aflate în perioada postmenopauzală. Cel mai frecvent, aceasta afectează organele pelviane și/sau cele aflate în nemijlocita apropiere de acestea, nefiind explicat pe deplin mecanismul de apariție și diseminare la distanță a acestui proces, la momentul actual existând numeroase teorii și versiuni. Endometrioza hepatică și cea a colecistului sunt unele dintre cele mai rare forme de endometrioza, în literatura de specialitate fiind raportat un număr foarte restrâns de cazuri. Simptomatologia, momentul apariției, anamneza și tactica de tratament în cazurile examinate, diferă de la pacient la pacient, astfel fiind dificil de a face unele constatări cu substrat științific în acest sens. În această revistă a literaturii au fost studiate cazurile publicate în literatura științifică, de la primul caz de endometrioza hepatică relatat de către Finkel L. (1986) până la cele mai recente cazuri.

Cuvinte-cheie: endometrioza, endometrioza hepatică, ficat, colecist, endometrioza colecistului

SUMMARY

HEPATOBILIARY ENDOMETRIOSIS

Endometriosis is a benign pathology recorded in women of childbearing age, but also in postmenopausal women. Most commonly, it affects the pelvic organs and / or those located near them, but the mechanism of appearance and dissemination of this process is not clearly explained, at the moment, numerous theories and versions exist. Hepatic and cholecystic endometriosis is one of the rarest forms of endometriosis, with a very limited number of cases reported in the literature. The symptomatology, the time of appearance, the anamnesis and the treatment in the examined cases, differ from patient to patient, making it difficult to make some findings with a scientific substrate. In this review were studied the cases published in the scientific literature, from the first case reported by Finkel L. in 1986, to the most recent cases.

Keywords: endometriosis; hepatic endometriosis; liver, gallbladder, gallbladder endometriosis

Introducere. Endometrioza este o patologie rară, controversată în multe aspecte ale sale, începând cu prima descriere înregistrată și autorul acesteia. S-a ajuns la consensul că pentru prima dată, endometrioza a fost caracterizată în 1860, de către Rokitansky C., drept prezența stromei și glandelor endometriale în afara cavității uterine, iar Sampson JA. și colab. au fost primii care au evocat o teorie de apariție a acestei maladii [1]. Cea mai frecventă localizare este cea pelviană, dar endometrioza poate avea sediul, practic, în orice organ. Etiologia și patofiziologia endometriozei, sunt intens dezbătute până în prezent.

Generalități. Endometrioza este definită drept o patologie benignă, cunoscută insuficient și caracterizată prin

implantarea țesutului endometrial în afara cavității uterine, care afectează cca 20% din populația feminină de vârstă reproductivă [2] și cca 2.5% dintre femeile aflate în perioada postmenopauzală, din toate grupele etnice și sociale [3].

Sediul endometriozei poate fi divers, cel mai frecvent, glandele endometriale fiind atestate la nivel pelvian, dar sunt descrise practic în toate organele, cu excepția splinei [4]. Conform datelor publicate de către Streuli I. și colab. [2], leziunile sunt, cel mai des, multiple, și localizarea pelviană este cea mai frecventă, cu implicarea ovarelor (31% drept, 44% stâng), vezicii urinare (36%), Douglas (34%), ligamentului rotund (21% drept, 25% stâng) și ligamentelor uterosacrale (15% drept și 20% stâng) [5]. Cu referire

la localizarea extrapelviană, cel mai frecvent sediu este tractul gastrointestinal. Astfel, localizarea gastrointestinală fiind raportată la cca 3.8% - 37% dintre femeile diagnosticate cu endometrioză, indiferent de vârstă, poate afecta atât femeile aflate în perioada fertilă, cât și pe cele aflate în menopauză și postmenopauză.

Cea mai frecventă localizare a endometriozei gastrointestinale este colonul sigmoid și rectul, urmate de ileon, apendicele vermiform și cec. Cea mai rară localizare a acestui tip de endometrioză este colecistul, diverticulul Meckel, stomacul, ficatul și pancreasul [4].

Endometrioza hepatică. Endometrioza hepatobiliară este o adevărată provocare diagnostică pentru medicii clinicieni, din motivul numărului foarte mic de cazuri și studierea insuficientă a problemei.

Endometrioza hepatică este o formă de endometrioza pentru prima dată descrisă de către Finkel L. în 1986 [6]. Vom menționa că există divergențe privind numărul de cazuri prezentate în literatura de specialitate. Astfel conform ultimelor date publicate în 2019 de către Rana P. și colab., sunt descrise 29 cazuri de EH [4], iar conform datelor lui Eychenne C. și colab. (iulie 2019) doar 22 [5], comparativ cu datele prezentate de Charatsi D. în 2018 [8], conform cărora sunt doar 21 cazuri. Totuși, în urma studierii resurselor de pe PubMed, Scopus, Google Scholar la această temă, utilizând cuvintele-cheie: "endometriosis", "liver", "hepatic cyst", "hepatic endometriosis", "liver endometriosis" și "hepatic mass", am depistat 44 cazuri de EH descrise în literatura de specialitate până la ora actuală. În majoritatea publicațiilor sunt descrise cazuri unice de EH [4-6, 8-36], cazurile multiple fiind o raritate [37-41]. În tabelul 1 am prezentat cazurile care nu au fost elucidate în cea mai recentă revistă a literaturii referitor la EH.

În prezent există numeroase teorii de apariție și progresare a endometriozei, în special a celei extrapelviane, cu localizare rară, care devine o problemă tot mai actuală. Teoriile de apariție a EH sunt următoarele: menstruația retrogradă, metaplasia celomică, leziunile iatrogene, diseminarea limfatică și hematogenă, reminiscentele ductului Müllerian, sau mai nou: transformarea celulelor stem circulante în celule endometriale și predispunerea genetică. Toate aceste teorii vin, în esență, să se completeze una pe alta, fiindcă nici una dintre ele nu explică în totalitate acest proces complex. Endometrioza constată la femeile aflate în perioada postmenopauzală, ca și în cazul perioadei fertile, are aceleași cauze, doar că momentul de apariție poate fi temporat și logic concordat cu schimbările hormonale și scăderea imunității care au loc în această perioadă. Totuși, nu toate teoriile apariției endometriozei extrapelviane explică în totalitate apariția leziunilor de acest tip în organele, situate la distanță de pelvis, sau chiar la bărbați [42]. Teoria regurgitării tubare (teoria Sampson), care e prezentă la cca 90% femei, ar fi valabilă pentru implicarea organelor situate adiacent, mai puțin pentru explicația focarelor la distanță de pelvis,

cum este în cazul endometriozei hepatobiliare. Distribuția prin circulația sangvină sau limfatică explică depistarea endometrioamelor la distanță, în special hepatice intraparenchimatoase, altă explicație nefiind viabilă pentru localizarea profundă a leziunilor. Posibila transportare a particulelor de endometru prin intermediul vaselor, ar fi un proces analog diseminărilor metastatice în leziunile canceroase [43]. Dar această teorie vine să fie combătută de Batt RE. și colab. care relaționează endometrioza hepatică solitară (în absența endometriozei pelviene) cu reminiscentele ductului Müllerian, fapt care explică și absența atestării endometriozei la nivelul splinei [44].

Metaplasia celomică, la fel, rămâne a fi o teorie etiologică aplicabilă în cazul EH, sau biliare, în special, la pacientele la care lipsește istoricul endometriozei și fără alte criterii aplicabile ale etiologiei. Metaplasia celomică poate fi, cel puțin parțial, datorată inflamației cronice, dereglărilor hormonale sau posttraumatică [43]. Este pe larg cunoscut faptul că factorul imun este implicat în procesul de apariție și progresare a endometriozei. În lichidul din cavitatea peritoneală la femeile afectate de endometrioza au fost semnalate nivele crescute de prostaglandine, citokine și interleukine, precum și factori de creștere, doar că nu este elucidat faptul dacă acesta este un element cauzator sau consecință a procesului [45].

Studierea fiziopatologiei endometriozei digestive și hepatobiliare a relevat câteva caracteristici bine motivate ale focarelor endometriote: predispoziția genetică, dependența de estrogeni, rezistența la progesteron și inflamația [46].

Vârsta. Nu există un consens privitor la intervalul de vârstă cel mai afectat de endometrioza extrapelviană, sau și mai restrâns hepatică. În general, endometrioza afectează 10-15% dintre femeile aflate la vârsta reproductivă [47]. În urma studierii și sistematizării datelor colectate din literatura de specialitate, vârsta medie a pacientelor diagnosticate cu EH a constituit $42,6 \pm 1,8$ ani, vârsta minimă fiind de 21 ani [6] și cea maximă de 73 ani [41]. Cazurile înregistrate la femeile aflate în perioada postmenopauzală rămân a fi mai complexe și dificile, din considerentul că e foarte greu de stabilit tipul leziunii endometriale: *de novo* sau preexistentă, în cazul celor fără anamneză de endometrioza. Din datele disponibile în literatura de specialitate, o serie de paciente au avut în anamneză, fie endometrioza [8,10-12, 14-16, 18, 21-24, 33, 38, 39, 41], fie intervenții ginecologice [4, 19, 20, 36,41]. Însă într-un număr mare de cazuri pacientele nu au prezentat anamneză ginecologică agravată [5, 6, 13, 17, 25-29, 32, 34, 35, 37, 39, 41].

Totuși, tratând endometrioza drept o maladie estrogen dependentă, este clară dezvoltarea acesteia la femeile postmenopauzale, care au fost supuse terapiei de înlocuire cu estrogeni [48]. Este intens discutată legătura dintre indicele masei corporale (IMC) și endometrioza, fiind constatat faptul că IMC mai mare scade riscul de apariție a endometriozei, fapt care este însă dezbătut de unii autori [49].

Simptome. În numeroase cazuri, EH rămâne asimptomatică mult timp, iar simptomele care pot fi prezente, nu sunt patognomonice, necesitând un riguros examen clinic-paraclinic și anamneză detaliată. Simptomele apărute la pacientele diagnosticate cu EH, conform literaturii, mimau un spectru vast de patologii, cele mai frecvente simptome, care făceau pacientele să necesite un consult specializat fiind: durere intermitentă sau catamenială în epigastru și/sau flancul drept, fiind prezentă practic în 50% cazuri [5, 8, 9, 13, 16-19, 22-29, 32, 36, 37, 39-41], în câteva cazuri - icter [15, 38], vomă prelungită [4, 31, 33, 36], stare de rău general sau formațiune palpabilă fără alte manifestări [34, 41]. În 9% (4 cazuri) endometriomul hepatic a fost depistat incidental, fiind asimptomatic [5, 11, 12, 34]. Într-un caz, tabloul clinic a fost completat și de elevarea semnificativă a transaminazelor: AST- 485 U/L, ALT – 308 U/L [4].

Unele paciente s-au adresat deja din cauza complicațiilor apărute în urma endometriozei, cum este și exemplul prezentat de către Schuld J. (2011), când pacienta acuză la durere cronică pe flancul drept și tuse cu eliminare de spută bilioasă [25], sau pacienta prezentată cu hemoperitoneu [41]. Durerea catamenială nu a fost înregistrată în cazul acestor paciente.

Apariția și severitatea simptomelor poate fi corelată cu tipul de endometrioză, fiindcă în dependență de localizare, endometrioza este clasată în 3 grupe: endometrioza superficială, focare endometriotice (de obicei vizibile doar în cadrul laparoscopiei) și endometrioza infiltrativă [50].

Localizare. Din datele disponibile în literatura de profil, a fost posibil de constatat afectarea mai frecventă a lobului drept de focarele endometriotice [9, 10, 12, 13, 17, 18, 22, 26, 31, 33, 35-40], urmat de lobul stâng [8, 11, 16, 28, 30, 32, 34, 37, 41], bilobar [4, 15, 19, 38], perihepatic – 1 caz [21], pediculul hepatic – 1 caz [5]. Nu este cunoscut faptul dacă este un fapt incidental, sau ar fi posibil de corelat cu teoriile de apariție a endometriozei.

Astfel, în corelație cu teoria de reflux tubar, se poate constata că este afectat lobul drept din motive anatomice, colonul sigmoid împiedicând refluxul tubar pe stânga [51]. Prezența la nivelul lobului stâng, ar putea fi relaționată cu probabila migrare a celulelor endometriotice prin vasele sangvine și limfatice din cadrul ligamentului ombelical median, de aici, celulele pot ajunge la ficat prin limfaticile sau vasele din jurul ligamentului teres, din cadrul ligamentului falciform, fapt ce explică prezența focarelor de endometrioză în jurul acestui ligament [11].

Diagnostic. Se poate concluziona că un rol central în stabilirea diagnosticului de EH aparține anamnezei detaliate, fiind foarte importante datele despre patologii și intervențiile ginecologice suportate.

Simptomatologia diferă și în funcție de dimensiunile formațiunii, iar acestea variază de la foarte mici, până la gigante, astfel cea mai mică masă tumorală descrisă avea

doar 2,7 cm [39], pe când cea mai mare avea 30 cm [32], și evident că tabloul clinic diferă radical, în dependență de structurile implicate în procesul patologic. Datele imagistice nu sunt suficiente pentru a permite diagnosticarea preoperatorie. Imagistica are o utilitate limitată în diagnosticul endometriozei, mai ales în cazul celei digestive, peritoneale sau hepatobiliare, deoarece nu are rezoluție adecvată pentru identificarea implanturilor peritoneale superficiale.

Ultrasonografia (USG) este ieftină și ușor de efectuat, dar dependentă de specialist; Imagistica prin rezonanță magnetică (IRM) este mai precisă, dar considerabil mai scumpă și laborioasă. Tomografia computerizată (TC) – nu vizualizează bine organele pelviene, nu este utilă în diagnosticul endometriozei extrapelviene, deoarece nu sunt semne certe pentru diagnosticul diferențial al focarelor endometriotice. USG este aplicată în primă intenție și este utilă pentru diagnosticarea leziunilor de dimensiuni mari, iar în cazurile incerte ultrasonografic este necesară utilizarea IRM, în special în cazurile cu localizări digestive sau forma infiltrativă [50]. USG realizată în primă intenție, a fost urmată de TC și IRM, în majoritatea cazurilor concluzia post-examinare fiind chist hepatic septat sau colecție fluidă.

Conform datelor prezentate în literatură, USG s-a efectuat practic în toate cazurile, fiind descrisă o formațiune chistică, septată, foarte des cu conținut fluid [8-12, 19, 20, 23, 29, 30] sau drept o formațiune lobulată [15, 16, 27]. În cazul descris de Jeanes AC și colab. USG a relevat și ascită pronunțată pe lângă cele 2 formațiuni în ambele loburi hepatice, acest fapt fiind interpretat drept metastaze și origine malignă a ascitei [15]. TC a fost realizată în toate cazurile, pentru evaluarea localizării și tipului leziunii, fără însă a da un răspuns referitor la natura leziunii, endometriomele neprezentând criterii tomografice certe, fiind descrise drept formațiune chistică, care a putut fi interpretată și drept abces hepatic [31].

Astfel, după Charatsi D. și colab. (2018) laparoscopia sau laparotomia cu confirmare histopatologică rămân standardul pentru confirmarea endometriozei gastrointestinale [7]. Iar Bourgioti C. și colab. afirmă că laparoscopia este "gold standart" în stabilirea diagnozei de endometrioză [50]. Rezultă că endometrioza rămâne a fi un diagnostic diferențial în cazul pacientelor prezentate cu formațiune hepatică, cu sau fără anamneză ginecologică agravată [17].

Diagnosticarea preoperatorie a endometriozei este o adevărată provocare. În unele cazuri a fost realizată biopsia transcutană care a oferit diagnosticul preoperator de EH [12, 13, 15, 19, 21, 24, 33], fiind o metodă utilă, dar cu limitări în aplicare, în alte cazuri nu a oferit diagnosticul [31, 36]. Fine Needle Aspiration (FNA) a fost realizată în câteva cazuri, în unul fiind neconcludent din cauza prezenței leziunilor hepatice de diferită natură la același pacient, iar în alt caz nu a fost prelevat substratul necesar [4, 16, 31].

Un test de diagnostic noninvasiv pentru endometrioza, al celei digestive inclusiv, ar fi un instrument de detectare precoce la femeile simptomatice sau suspecte. Deși au fost propuși peste 100 de biomarkeri pentru endometrioza, numeroasele studii și analiza acestora au constatat că nici unul nu s-a dovedit în mod constant util clinic [52]. Conform lui Hsu L. și colab. [53] nu există un marker care ar putea fi corelat cu endometrioza, în pofida numeroaselor studii realizate.

O noua posibilitate de diagnostic precoce al endometriozei extrapelviene, și al celei hepato-biliare inclusiv, este biopsia, care relevă un număr crescut de fibre nervoase la nivelul endometrului, fapt care explică și mecanismul bolii cronice persistente la pacientele diagnosticate cu endometrioza. Se presupune că acestea sunt fibre sunt mici primare C senzoriale, nemielinizate. Dar sunt numeroase limitări ale studiilor date, care nu permit aplicarea pe scară largă a acestei metode [53].

Markerii tumorali pot fi utilizați în diagnosticul preoperator al EH, însă nu sunt specifici acestui tip de leziune. În cazurile descrise, sunt prezente date despre elevarea markerului CA-125 [4, 28], CA 15-3 și CA 19-9 [28]. Conform afirmației lui Wykes CB și colab. (2004), jumătate din rezultatele pozitive la laparoscopie vor fi ulterior constatate greșite [54]. Histopatologic, diagnosticarea pozitivă a endometriozei necesită prezența a cel puțin 2 dintre criteriile histologice: epiteliu endometrial, glande endometriale, stromă endometrială sau macrofage cu component de hemosiderină [55].

Tratament. Conform Asociației Americane de Endometrioza, tratamentul acestei boli urmărește câteva scopuri bine definite, ce rămân valabile și în cazul endometriozei hepatice: reducerea simptomelor, încetinirea răspândirii și creșterii focarelor endometriotice, păstrarea sau restabilirea fertilității, prevenirea recurențelor.

Urmează a se stabili dacă pacienții asimptomatici trebuie tratați pentru a preveni apariția complicațiilor potențial severe și debilitante, în cazul leziunilor endometriotice ce infiltrază profund în ficat. Deși transformarea malignă a endometriozei este un eveniment rar, cazuri de sarcom și adenocarcinom cauzate de endometrioza ficatului au fost descrise în literatura de profil [13, 34]. Indicațiile pentru intervenție chirurgicală au constituit, în mare parte însăși prezența formațiunii hepatice de etiologie incertă, suspjecția la malignizare [13, 15, 28, 41], suspjecția la hematom posttraumatic [37], chist echinococic [40], complicațiile apărute [25, 28]. Dintre cele mai severe complicații raportate sunt fistula bilio-bronșică cu manifestările clinice respective [25], icterul cauzat de implicarea căilor biliare [27], icterul însoțit de creșterea valorilor bilirubinei, ascita tensionată și tromboza venei porta [38]. În cazurile expuse în literatură, cu excepția a câteva paciente [12, 40], s-a recurs la rezolvarea chirurgicală, în funcție de localizarea și dimensiunile focarului endometriotic. Astfel, au fost realizate diverse tipuri de intervenții: excizia doar a leziunii [9, 11, 15, 21, 27, 29-31, 34, 37-39, 41],

aspirația conținutului chistului, care cantitativ constituia până la 6500 mL [17], segmentectomii [8, 23, 25, 33] sau hemihepatectomii [10, 13, 18, 19, 22, 32, 35, 38]. Unii autori relatează și despre rezecția porțiunii hemidiafragmului adiacent leziunii hepatice, cu plastie ulterioară [13, 18, 21, 28, 36], colecistectomie simultană [10, 16, 37], rezecție pulmonară [25] sau rezecția ventriculului drept [28]. Câteva cazuri de EH au fost rezolvate laparoscopic [4, 29, 31, 34, 39], în unele fiind necesară conversia la laparotomie pentru rezolvarea unei formațiuni în lobul stâng de cca 30 cm [32]. În cazul raportat de Roesch-Dietlen F și colab. (2009) focarul de EH, depistat intraoperator în cadrul colecistectomiei laparoscopice, a fost lasat *in situ*, pacientul urmând doar tratament ulterior cu Danazol [26]. Din datele disponibile, fiindcă acest aspect nu a fost elucidat în toate articolele, recidivă a fost înregistrat într-un număr foarte mic de cazuri.

Este pe larg utilizat tratamentul combinat al EH: tratament chirurgical complementat de tratament hormonal. Tratamentul hormonal poate fi realizat cu: contraceptive orale, progesteron, derivate de testosteron (Danazol) și agoniștii hormonului eliberator al gonadotropinelor (în eng. *Gonadotropin-releasing hormone-GnRH*). Conform ultimului consens al World Endometriosis Society, Danazolul poate fi utilizat, doar în absența reacțiilor adverse, și când tratamentul cu alte preparate nu este eficient. Terapia cu GnRH nu este recomandată drept terapie de lungă durată, pe când progesteronele au demonstrat eficiență în controlul pe termen lung al extinderii leziunilor endometriotice [56]. Din acest considerent este preferată utilizarea contraceptivelor orale combinate, care au o rată mai mică a reacțiilor adverse și a contraindicațiilor restrânse.

Morfologie. Diagnosticul postoperator a fost unul concludent în toate cazurile. Piesa operatorie se prezenta sub forma unui chist cu conținut fluid, sangvinolent, cafeniu, specific endometriozei. Examinarea histologică a fost punctul final în stabilirea certă a diagnosticului de EH, indiferent de tipul histologic detectat.

Caracteristicile citologice specifice endometriozei includ: celule glandulare și stromale cu nuclee uniforme, pe fundalul sângelui modificat, resturi și macrofage, unele dintre ele conținând hemosiderină. Astfel, în unele cazuri, au fost depistate ambele structuri caracteristice leziunilor endometriotice, atât stroma cât și glandele endometriale [8, 9, 16, 17, 23, 29, 30-35, 37, 39, 40, 41], sau doar un singur element, fie glande [11] sau stromă [24, 26]. Imunohistochimia realizată în unele dintre cazurile prezentate a fost pozitivă pentru receptorii de estrogen sau progesteron [16, 24, 27, 30, 31, 36], CD 10 și CK 7 [24, 27, 30, 34-36, 41]. Unele studii recente au demonstrat eficiența utilizării markerului CD10 în diagnosticarea endometriozei. Conform studiului realizat de Sumathi VP și colab., în cazurile diagnostic dubioase, este indicată colorarea imunohistochimică cu acest marker, pentru identificarea stromei endometriale [57].

Tabel 2. Caracteristica generală a pacienților diagnosticate cu endometrioza colecistului, publicate în literatura de specialitate

nr	Autor, anul publicației	Vârsta	Simptome	Imagistica	Dimensiune (mm)	Volumul intervenției
#1	Saadat-Gilani K. et al. (2007) ⁵⁹	17	Durere, anemie cronică	CT + IRM	NR	CE
#2	Saldana DG. et al. (2010) ⁵⁸	26	Durere, vome, icter	USG + CT	35 x 2.5	CE
#3	Iafrate F. et al. (2013) ⁶⁰	55	Durere	USG + CT + IRM	NR	CE

CE - colecistectomie

Endometrioza veziculei biliare. Endometrioza colecistului este extrem de rar întâlnită, la momentul actual fiind înregistrate doar 3 raporturi de caz în literatura științifică (Tabelul 2). Din acest motiv, nu se pot face constatări statistice la această temă.

Simptomatologia prezentată de aceste 3 paciente a fost mai severă decât în cazul pacienților cu EH. Tabloul clinic a variat: icter mecanic, vomă și durere [58], precum și durere catamenială și anemie cronică inexplicabilă, atestată la cea mai tânără pacientă, de doar 17 ani [59]. În urma papilofincterotomiei și extragerii calculilor din coledoc, icterul s-a rezolvat. Pacienta a fost laparotomizată pentru formațiunile tumorale depistate la nivel pelvian și focarele veziculare intramurale [58]. O altă pacienta de 55 ani s-a adresat la chirurgul plastician pentru o intervenție, dar relatând totodată o durere vagă, catamenială, în hipocondrul drept. Palpatator, s-a depistat o formațiune tumorală la acest nivel. A fost supusă investigațiilor imagistice (USG, CT și IRM), fiind stabilite indicațiile operatorii pentru cancer de veziculă biliară cu metastaze în peretele abdominal anterior [60]. Toate pacientele au fost supuse intervenției chirurgicale: colecistectomie: laparoscopic [59] și prin laparotomie [58, 60]. Specimenele postoperatorii au relevat prezența glandelor endometriale în toate cazurile [58-60].

Un aspect foarte important legat de această patologie este diagnosticul diferențial cu carcinomul veziculei biliare. În acest scop e necesar de a utiliza toate posibilitățile imagistice, care pot sugera diagnosticul de endometrioza a colecistului, diagnosticul cert fiind posibil doar postoperator. Astfel, în cazul pacientei cu endometrioza juvenilă, USG s-a repetat la fiecare două zile din a 14-a zi, cu înregistrarea extinderii zonei afectate. În ziua de extensie maximă a fost efectuat IRM, care a sugerat suplimentar diagnosticul de endometrioza colecistului [59]. IRM este una dintre cele mai utile metode noninvazive de diagnostic, pentru că permite vizualizarea atât a nodurilor, cât și a colecțiilor hematice existente [60].

CONCLUZII

Deși intens discutată, endometrioza rămâne a fi o patologie complexă cu numeroase semne de întrebare, în special în cazul formelor cu localizare extrem de rară. Etiologia și mecanismul de progresare a acestei patologii, nu sunt elucidate pe deplin, la momentul actual existând câteva teorii capabile să explice apariția endometriozei în

organele aflate la distanță de pelvis, cum ar fi teoria diseminării prin vase sangvine și limfatice, transformarea celulelor stem circulante în celule endometriale sau reminiscentele ductului Mullerian. În prezent, în literatura de specialitate, am putut constata 44 cazuri de EH și doar 3 cazuri de endometrioza a veziculei biliare. Tabloul clinic diferă de la pacient la pacient, de la unul violent și acut până la descoperirea incidentală a bolii, astfel neexistând un consens în diagnosticarea endometriozei. Drept urmare, endometrioza trebuie considerată un diagnostic diferențial la toate pacientele la care se constată o formațiune la acest nivel, indiferent de vârstă.

Bibliografie

1. Benagiano G, Brosens I. Who identified endometriosis? *Fertil Steril.* 2011;95(1):13-6.
2. Streuli I, Gaitzsch H, Wenger JM, Petignat P. Endometriosis after menopause: Physiopathology and management of an uncommon condition. *Climacteric* 2017; 20: 138–143.
3. Haas D, Chvatal R, Reichert B, Renner S, Shebl O, Binder H, Wurm P, Oppelt P. Endometriosis: a premenopausal disease? Age pattern in 42,079 patients with endometriosis. *Arch Gynecol Obstet.* 2012;286(3):667-700.
4. Rana P, Haghghat S, Han H. Endometrioma of the liver: A case report and review of the literature. *Case Reports Hepatol.* 2019:4734606.
5. Eychenne C, Suc B, Delchier MC, Vidal F, Rimalho J, Illac C, Breibach F, Vaysse C, Chantalat E. Hepatic pedicle endometriosis: Case report and review of the literature. *J Obstet Gynaecol Res.* 2019;45(10):2121-2127.
6. Finkel L, Marchevsky A, Cohen B. Endometrial cyst of the liver. *Am J Gastroenterol.* 1986;81(7):576-8).
7. Charatsi D, Koukoura O, Ntavela IG, Chintziou F, Gkorila G, Tsagkoulis M, Mikos T, Pistofidis G, Hajioannou J, Daponte A. Gastrointestinal and urinary tract endometriosis: A review on the commonest locations of extrapelvic endometriosis. *Adv Med.* 2018:3461209.
8. Rovati V, Faleschini E, Vercellini P, Nervetti G, Tagliabue G, Benzi G. Endometrioma of the liver. *Am J Obstet Gynecol.* 1990;163(5 Pt 1):1490-2.
9. Cravello L, D'Ercole C, Le Treut YP, Blanc B. Hepatic endometriosis: a case report. *Fertil Steril.* 1996;66(4):657-9.

Tabel 1. Cazuri de EH neelucidate în cea mai recentă revistă a literaturii

nr	Autor, anul publicației	Vârsta	Manifestări clinice	Localizare	Imagistică	Mărime (mm)	Volumul intervenției chirurgicale
#1	Cravello L. et al. (1996) ⁹	34	durere catamenială	LD	USG + CT	60	Excizia leziunii
#2	Weinfeld RM. et al. (1998) ¹⁰	60	durere	LD și ligament falciform	CT	31x20	Hepatectomie stângă, colecistectomie
#3	Bohra AK. et al. (2001) ¹⁴	37	durere abdominală	NR	NR	NR	NR
#4	Jeanes AC. et al. (2002) ¹⁵	31	durere, ascită, cașexie, icter	retroperitoneal/LD+LS	USG + CT	120x10	Excizia formațiunii retroperitoneale cu implicarea LD
#5	Kouto Fichet G. et al. (2004) ²⁰	45	durere sub rebordul costal drept	LD	USG + IRM	170x130x150	Rezecție
#6	Sánchez-Pérez B. et al. (2006) ²²	46	durere în hipocondrul drept	LD	USG + CT	110x90	Hemihepatectomie dreapta
#7	Cantos Pallarés M. et al. (2014) ²⁹	41	durere pe flancul drept	Seg.V aderent la diafragmă	USG + CT + IRM	48	Rezecție
#8	Hsu M. et al. (2014) ³¹	73	durere abdominală și respirație dificilă	Segment VII, extracapsular	USG + CT + IRM	70	Supraveghere
#9		30	durere pe flancul drept și infertilitate	Seg.VIII în capsula Glisson	USG + CT	20	Hepatectomie parțială
#10		41	masă palpabilă	LS	USG + CT	170	Inițial : hepatectomie parțială, cu înlăturarea cca 80% din chist, cu rezecția ulterioară a porțiunii reminiscente
#11		56	durere epigastrică intermitentă mulți ani	LS	NR	90	Lobectomie stângă extinsă
#12		34	durere pe flancul drept	Seg.VI, predominant extracapsular	IRM	65	Înlăturarea formațiunilor
#13	Sopha SC. et al. (2015) ³¹	47	diaree de lungă durată, greață, vomă și durere	Segmentul VII	CT	14	Excizia laparoscopică
#14	Mastrangelo L. et al. (2018) ³⁵	36	durere acută pe flancul drept	LD	CT + IRM	20x30	Hemihepatectomie dreaptă
#15	Eychenne C. et al (2019) ⁵	67	asimptomatic	Pedicul	CT + IRM	86	Tratament hormonal

LD- lobul drept, LS-lobul stâng, NR-nu este raportat.

10. Weinfeld RM, Johnson SC, Lucas CE, Saksouk FA. CT diagnosis of perihepatic endometriosis complicated by malignant transformation. *Abdom Imaging*. 1998;23(2):183-4.
11. Chung CC, Liew CT, Hewitt PM, Leung KL, Lau WY. Endometriosis of the liver. *Surgery*. 1998;123(1):106-8.
12. Inal M, Biçakçı K, Soyupak S, Oğuz M, Ozer C, Demirbaş O, Akgül E. Hepatic endometrioma: a case report and review of the literature. *Eur Radiol*. 2000;10(3):431-4.
13. N'Senda P, Wendum D, Balladur P, Dahan H, Tubiana JM, Arrivé L. Adenosarcoma arising in hepatic endometriosis. *Eur Radiol*. 2000;10(8):1287-9.
14. Bohra AK, Diamond T. Endometrioma of the liver. *Int J Clin Pract*. 2001;55(4):286-7.
15. Jeanes AC, Murray D, Davidson B, Hamilton M, Watkinson AF. Case report: hepatic and retro-peritoneal endometriosis presenting as obstructive jaundice with ascites: a case report and review of the literature. *Clin Radiol*. 2002;57(3):226-9.
16. Huang WT, Chen WJ, Chen CL, Cheng YF, Wang JH, Eng HL. Endometrial cyst of the liver: a case report and review of the literature. *J Clin Pathol*. 2002;55(9):715-7.
17. Tuech JJ, Rousselet MC, Boyer J, Descamps P, Arnaud JP, Ronceray J. Endometrial cyst of the liver: case report and review. *Fertil Steril*. 2003;79(5):1234-6.
18. Reid GD, Kowalski D, Cooper MJ, Kaloo P. Hepatic endometriosis: a case report and review of the literature. *Aust N Z J Obstet Gynaecol*. 2003;43(1):87-9.
19. Groves AM, Whitfield R, Lomas DJ, Gibbs P. Imaging of a hepatic endometrioma in a patient with multiple haemangiomas. *J Hepatol*. 2003;38(4):547.
20. Kouto Fichet G, Aubé C, Lebigot J, Pessaux P, Rousselet MC, Caron C. Endometriotic cyst of the liver: a case report. *J Radiol*. 2004;85(2 Pt1):124-7.
21. Jelovsek JE, Winans C, Brainard J, Falcone T. Endometriosis of the liver containing mullerian adenocarcinoma: case report. *Am J Obstet Gynecol*. 2004;191(5):1725-7.
22. Sánchez-Pérez B, Santoyo-Santoyo J, Suárez-Muñoz MA, Fernández-Aguilar JL, Aranda-Narváez JM, González-Sánchez A, de la Fuente-Perucho A. Hepatic cystic endometriosis with malignant transformation. *Cir Esp*. 2006;79(5):310-2.
23. Goldsmith PJ, Ahmad N, Dasgupta D, Campbell J, Guthrie JA, Lodge JP. Case hepatic endometriosis: a continuing diagnostic dilemma. *HPB Surg*;2009:407206.
24. Asran M, Rashid A, Szklaruk J. Hepatic endometriosis mimicking metastatic disease: a case report and review of the literature. *J Radiol Case Rep*. 2010;4(11):26-31.
25. Schuld J, Justinger C, Wagner M, Bohle RM, Kollmar O, Schilling MK, Richter S. Bronchobiliary fistula: a rare complication of hepatic endometriosis. *Fertil Steril*. 2011;95(2):804.
26. Roesch-Dietlen F, Jiménez-García A, Pérez-Morales A, Grube-Pagola P, Ramírez-Cervantes KL, Remes-Troche JM. Hepatic endometriosis. *Ann Hepatol*. 2011;10(3):347-8.
27. Fluegen G, Jankowiak F, Zacarias Foehrding L, Kroepil F, Knoefel WT, Topp SA. Intrahepatic endometriosis as differential diagnosis: case report and literature review. *World J Gastroenterol*. 2013;19(29):4818-22.
28. Bouras AF, Vincentelli A, Boleslawski E, Truant S, Liddo G, Prat A, Pruvot FR, Zerbib P. Liver endometriosis presenting as a liver mass associated with high blood levels of tumoral biomarkers. *Clin Res Hepatol Gastroenterol*. 2013;37(3):e85-8.
29. Cantos Pallarés M, López Andújar R, Montalvá Orón EM, Castillo Ferrer MC, Rayón Martín M. Hepatic endometrioma. An update and new approaches. *Cir Esp*. 2014;92(3):212-4.
30. Liu K, Zhang W, Liu S, Dong B, Liu Y. Hepatic endometriosis: a rare case and review of the literature. *Eur J Med Res*. 2015;20:48.
31. Sopha SC, Rosado FG, Smith JJ, Merchant NB, Shi C. Hepatic uterus-like mass misdiagnosed as hepatic abscess. *Int J Surg Pathol*. 2015;23(2):134-9.
32. De Riggi MA, Fusco F, Marino G, Izzo A. Giant endometrial cyst of the liver: a case report and review of the literature. *G Chir*. 2016;37(2):79-83.
33. Sherif AM, Musa ER, Kedar R, Fu L. Subcapsular hepatic endometriosis: case report and review of the literature. *Radiol Case Rep*. 2016;11(4):303-308.
34. Keramidaris D, Gourgiotis S, Koutela A, Mpairamidis E, Oikonomou C, Villias C, Rigas A. Rare case of hepatic endometriosis as an incidental finding: difficult diagnosis of a diagnostic dilemma. *Ann Hepatol*. 2018;17(5):884-887.
35. Mastrangelo L, Masetti M, Grazia De Blasiis M, Orlandi PE, Salerno A, Dario de Biase, Fiorino S, Jovine E. Hepatic endometriosis: Systematic review of literature and a case report. *Global Scientific Research Journal of Surgery*, 1(1), 2018, pp. 1-13.
36. Rivkine E, Jakubowicz D, Marciano L, Polliand C, Poncelet C, Zioli M, Barrat C. Hepatic endometrioma: a case report and review of the literature: report of a case. *Surg Today*. 2013;43(10):1188-93.
37. Verbeke C, Härle M, Sturm J. Cystic endometriosis of the upper abdominal organs. Report on three cases and review of the literature. *Pathol Res Pract*. 1996;192(3):300-4; discussion 305.
38. Khan AW, Craig M, Jarmulowicz M, Davidson BR. Liver tumours due to endometriosis and endometrial stromal sarcoma. *HPB (Oxford)*. 2002;4(1):43-5.
39. Nezhat C, Kazerooni T, Berker B, Lashay N, Fernandez S, Marzali M. Laparoscopic management of hepatic endometriosis: report of two cases and review of the literature. *J Minim Invasive Gynecol*. 2005;12(3):196-200.

40. Hertel JD, Guimaraes M, Yang J. Hepatic endometriosis diagnosed by liquid-based cytology: a case report. *Diagn Cytopathol.* 2014;42(5):441-4.
41. Hsu M, Terris B, Wu TT, Zen Y, Eng HL, Huang WT, Yeh MM. Endometrial cysts within the liver: a rare entity and its differential diagnosis with mucinous cystic neoplasms of the liver. *Hum Pathol.* 2014;45(4):761-7.
42. Jabr FI, Mani V. An unusual cause of abdominal pain in a male patient: Endometriosis. *Avicenna J Med.* 2014;4(4):99-101.
43. Liu K, Zhang W, Liu S, Dong B, Liu Y. Hepatic endometriosis: a rare case and review of the literature. *Eur J Med Res.* 2015;20(1):48.
44. Batt RE, Lele SB, Mitwally MF, Yeh J. Isolated hepatic endometriosis: as rare as hens' teeth, but sometimes you can learn a lot from a hen with teeth. *Fertil Steril.* 2003;80(5):1284; author reply 1284-5.
45. Child TJ, Tan SL. Endometriosis: aetiology, pathogenesis and treatment. *Drugs.* 2001;61(12):1735-50.
46. Burney RO, Giudice LC. Pathogenesis and pathophysiology of endometriosis. *Fertil Steril.* 2012;98(3):511-519.
47. Parasar P, Ozcan P, Terry KL. Endometriosis: epidemiology, diagnosis and clinical management. *Curr Obstet Gynecol Rep.* 2017;6(1):34-41.
48. Kitawaki J, Kado N, Ishihara H, Koshiba H, Kitaoka Y, Honjo H. Endometriosis: the pathophysiology as an estrogen-dependent disease. *J Steroid Biochem Mol Biol.* 2002;83(1-5):149-55.
49. Liu Y, Zhang W. Association between body mass index and endometriosis risk: a meta-analysis. *Oncotarget.* 2017;8(29):46928-46936.
50. Bourgioti C, Preza O, Panourgias E, Chatoupis K, Antoniou A, Nikolaidou ME, Mouloupoulos LA. MR imaging of endometriosis: Spectrum of disease. *Diagn Interv Imaging.* 2017;98(11):751-767.
51. Burney RO, Giudice LC. Pathogenesis and pathophysiology of endometriosis. *Fertil Steril.* 2012;98(3):511-519.
52. Hickey M, Ballard K, Farquhar C. Endometriosis. *BMJ.* 2014; 19;348:g1752-g1752.
53. Hsu AL, Khachikyan I, Stratton P. Invasive and non-invasive methods for the diagnosis of endometriosis. *Clin Obstet Gynecol.* 2010;53(2):413-419.
54. Wykes CB, Clark TJ, Khan KS. Accuracy of laparoscopy in the diagnosis of endometriosis: a systematic quantitative review. *BJOG* 2004;111(11):1204-1212.
55. Medical Management of Endometriosis. ACOG Practice Bulletin #11. 1999.
56. Rolla E. Endometriosis: advances and controversies in classification, pathogenesis, diagnosis, and treatment F1000Res. 2019;23;8.
57. Sumathi VP, McCluggage WG. CD10 is useful in demonstrating endometrial stroma at ectopic sites and in confirming a diagnosis of endometriosis. *J Clin Pathol.* 2002;55(5):391-2.
58. Saldaña DG, de Acosta DA, Alemán HP, Gebrehiwot D, Torres E. Gallbladder endometrioma associated with obstructive jaundice and a serous ovarian cystic adenoma. *South Med J.* 2010;103(12):1250-2.
59. Saadat-Gilani K, Bechmann L, Frilling A, Gerken G, Canbay A. Gallbladder endometriosis as a cause of occult bleeding. *World J Gastroenterol.* 2007;13(33):4517-9.
60. Iafrate F, Ciolina M, Iannitti M, Baldassari P, Pichi A, Rengo M, De Cecco CN, Laghi A. Gallbladder and muscular endometriosis: a case report. *Abdom Imaging.* 2013;38(1):120-4.