

## CAZ CLINIC

© David V.<sup>1,3</sup>, Petrovici V.<sup>1,3</sup>, Sinițina Lilia<sup>1,3</sup>, Covali Lorida<sup>1</sup>, Hîncu Gh.<sup>2</sup>, Tatiana Globa<sup>3,4</sup>

DAVID V., PETROVICI V., SINIȚINA LILIA, COVALI LORIDANA, HÎNCU GH., TATIANA GLOBA

# ADENOMUL HEPATOCELULAR ASIMPTOMATIC ÎN GLICOGENOZA VON GIERKE, TIP - IA LA COPII: PARTICULARITĂȚI CLINICO-MORFOLOGICE DE DIAGNOSTIC. RAPORT DE CAZ

<sup>1</sup>*Serviciul de Anatomie patologică și citopatologie, IMSP IMȘIC;*

<sup>2</sup>*Departamentul de Chirurgie Pediatrică,*

<sup>3</sup>*Laboratorul de morfologie;*

<sup>4</sup>*Catedra de histologie, citologie și embriologie, IP Universitatea de Stat de Medicină și Farmacie  
"Nicolae Testemițanu", Chișinău, Republica Moldova,*

## SUMMARY

### ASYMPTOMATIC HEPATOCELLULAR ADENOMA IN VON GIERKE GLYCOGENOSIS TYPE IA IN CHILDREN: CLINICAL-MORPHOLOGICAL DIAGNOSTIC PARTICULARS. CASE REPORT

**Background:** The glycogen storage disease and hepatic adenoma, among the liver origin pathologies in the pediatrics, represent a special interest in terms of clinical and pathomorphological diagnosis. These diseases separately and in common are quite rare, with a frequency below 5% of an asymptomatic form, especially the hepatic adenoma. Depending on age, hepatic adenoma is frequently diagnosed during routine or prophylactic imaging investigations. At the same time, the association of the hepatic adenoma with the congenital enzyme deficient substrate can contribute to the most common and severe complications: intra-abdominal hemorrhage and malignant transformation. Exactly these complications reveal the importance of an early diagnosis and a special management in the evaluation of these pathologies.

**Material and methods:** The data were taken from the registers of the Pathological Anatomy and Cytopathology Service of IMSP IMȘIC for the period of 1982-2022 for the evaluation of the incidence of glycogenosis. The anamnestic, paraclinical and autopsy data were provided from the medical record and the morphopathological investigation process no. 87/2022 of patient P-za, 11 years old with the diagnosis of von Gierke's disease, type Ia serious evolution, associated with hepatic adenoma established at autopsy. Histological examinations were performed on tissue samples taken during the autopsy according to the protocol approved by order 722 of the Ministry of Health of the Republic of Moldova, corresponding to the protocols accepted in international anatomopathological practice. The histological methodology included: the samples histoprocessing, the usual staining methods - hematoxylin-eosin (H&E test) and histochemical tests with Mason's trichrome (HC test - tcr. Mason) for the evaluation of the stromal connective component and the Carmin Best staining for the hepatocellular intra-cytoplasmic glycogen testing.

**Results:** Evaluation of the registry data of the Centralized Pathological Anatomy Service, pediatric profile of the IMSP IMȘIC over a period of 40 years (1982-2022) had attested an incidence of 0.006% of congenital glycogenoses diagnosed intravitaly (out of 162532 patients) and 0.024% post-mortem (from 12810 autopsies), from which 0.008% Pompe disease, juvenile form and 0.016% von Gierke disease. The evaluation of the medical examination record showed that the child was been sick since birth with the predominance of digestive disorders symptoms, such as: vomiting, biochemical disturbances and hepatomegaly. Biochemical, ultrasonographic, x-ray and genetic molecular investigations showed the corresponding particularities of the glycogen storage disease: von Gierke's disease (glycogenosis type Ia). The macroscopic examination revealed a significant hepatomegaly (29x21x20x10cm, weight 2359gr), hard-elastic to palpation, with rounded edges. In section the liver parenchyma was moderately spotted, yellowish, sticky. At the border between of the liver right and left lobes was attested a new-formed subcap-

sular structure with  $\varnothing$ : 1.6 cm, greyish, with delimiting edges. The kidneys were enlarged in size (right: 10.4x4.6x4.0, weight 135gr; left: 16.3x5.4x4.4cm, weight 167gr). The microscopic examination revealed the basic changes at the liver and kidneys, as: hepatic and nephroepithelial protein dystrophic lesions, macro-microfocal dispersed hepatic steatosis form, generalized and multifocal glycogen storage in hepatocytes, nephroepithelium dystrophy with a high columnar epithelial feature, solitary lymphatic infiltrates in the portal areas with an unevenly accentuated connective component. In the hepatic adenoma case, the morphological characteristics were reserved. The hepatocyte cords were disorganized in trabeculae. The hepatocytes were enlarged, with accentuated heterochromatin in the presence of weakly expressed cellular atypia and fine glycogen deposits dispersed intracytoplasmic. The capillary-sinusoidal vascular bed weakly expressed were discrete infiltrated by lymphocytes.

**Conclusions:** The present study, through usual and histochemical methods, elucidates the asymptomatic evolution of a hepatic adenoma, one of the most important complications of glycogenosis type Ia, in a child with eredo-colateral antecedents, in the presence of a hepatic steatosis, rendering the morphological microscopic particularities of the diseases.

**Key words:** Von-Gierke's disease, glycogenosis type Ia, hepatic adenoma

## ACTUALITATE

Maladia de depozitare a glicogenului tip Ia (von Gierke) este una dintre bolile metabolice ereditare foarte rare cu o incidență de 1 la 50000-100000 de nașteri vii [1]. Glicogenoza tip I face parte din categoria maladiilor cu deficiența enzimatică a glucozo-6-fosfatazei cu dereglarea metabolismului glucozei. Există o legătură puternică între GSD-urile și adenoamele hepatocelulare, cu predilecție pentru tipurile I, III, IV [2].

Adenoamele hepatocelulare (AHC) cu sursa de formare în hepatocite, reprezintă tumori cu evoluție benignă, având o rată de răspândire de 3-4 la 100000 populație [3]. Evoluarea adenomului hepatocelular are loc pe un fon nefavorabil determinat de dereglările hormonale sau/și metabolice, ca rezultat al dezechilibrului hormonal, androgenic, obezitate, afecțiune virală, alcoolism, cât și susceptibilitate genetică a liniei germinale [4, 5, 6]. Majoritatea surselor denotă impactul aplicării contraceptivelor orale în predominanța feminină [7, 8].

Totodată, analiza literaturii de profil în populația pediatrică exprimă o limitare considerabilă a adenomului hepato-celular. În grupul copiilor, adenomul hepatocelular se întâlnește cu o frecvență variabilă de la 2% la 4% printre tumorile hepatice cu și fără asociere a glicogenozelor, mucopolizaharidozelor, anemiei Fanconi etc., [9, 10, 11]. Spectrul de patologii asociate clinic este unul divers prezentat în studiul efectuat de Hahn E. et al. (2020), inclusiv în prezența maladiilor cu depozitare [12]. Adenoamele hepatice sunt atestate în aproximativ 16-75% la pacienții cu GSD tip I până la 15 ani [13], fiind multiple și spre deosebire de etiologia hormonală, acestea apar fără predominanță de sex, cu control metabolic și regresie [14]. Trevor Lesse și coaut. (1988) au constatat în 4 cazuri din 24 pacienți evaluarea adenoamelor realizate pe fondalul maladiei de depozitare a glicogenului (glicogenoze) [15].

Conform datelor de literatură, evoluția clinicii poate fi asimptomatică sau cazuri cu epizoade de dureri abdominale, ca rezultat al hemoragiilor în parenchimul tumoral sau hemoragiei intraabdominale. Totodată,

impactul adenoamelor în starea sănătății copiilor și populației în vârstă este dependentă de formarea a două complicații severe cum ar fi: hemoragia intratumorală și transformarea malignă [16].

Conform relatărilor [17], modificările histologice sunt cele mai evidente din partea lobului drept al ficatului a pacientelor de sex feminin și prezentarea clinică de obicei poate suspecta o (AHC) în cazul durerilor pronunțate ca rezultat al hemoragiilor intratumorale sau rupturilor [18]. Autorii atenționează, că (AHC) manifestă predominant forma solitară de răspândire, pe când multiple focare sunt observate la copii cu predispoziție cum ar fi glicogenoza [19].

În contextul celor expuse, incidența scăzută a patologiei de depozitare a glicogenului asociat cu adenomul hepatic la copii, numărul de cazuri și particularitățile morfologice raportate în literatura de specialitate într-un număr infim de redus au justificat efectuarea unei revizuirii a diagnosticului morfopatologic în elucidarea particularităților morfologice la subiectul abordat.

**Scopul studiului:** Studiul de față relevă cauzistica și evaluarea profilului morfologic hepatocelular al adenomului hepatic, atestat ocazional la vârsta de 11 ani, asociat glicogenozei tip Ia (von Gierke), în contextul diagnosticului și evidenței acestor afecțiuni la copii.

## MATERIAL ȘI METODE

Drept material de studiu au servit datele din registrele Serviciului de Anatomie patologică și Citopatologie a IMSP IMȘIC pe o perioadă de la 1982-2022 în evaluarea incidenței glicogenozei și datele anamnestice și paraclinice, de autopsie furnizate din fișa medicală și procesul de investigație morfopatologică nr. 87/2022 a pacientului P-za, vârsta 11 ani cu diagnosticul stabilit de Boala von Gierke, tip Ia, cu evoluție gravă, asociat cu adenom hepatic stabilit la autopsie. Examinările histologice sau efectuate în baza probelor tisulare prelevate în cadrul autopsiei conform protocolului aprobat prin ordinul 722 al MS R. Moldova, corespunzător protocoalelor acceptate în practica anatomopatologică internațională.

lă. Metodologia histologică a inclus histoprocarea probelor, utilizarea metodelor de colorație uzuale - hematxilina-eozină (testul H&E) și teste histochemice cu tricrom Mason (testul HC - tcr. Mason) în evaluarea componentei conjunctive stromale și aplicarea selectivă a colorației cu Carmin Best în testarea glicogenului intra-citoplasmatic hepatocelular.

## REZULTATE

Evaluarea datelor de registratură a Serviciul Centralizat de Anatomie patologică, profil pediatric a IMSP IMȘC, pe o perioadă de 40 ani (1982-2022) a atestat o incidență de 0,006% a glicogenozelor congenitale diagnosticate intravital (din 162532 pacienți) și 0,024% post-mortem (din 12810 autopsii). În structura deceselor au fost diagnosticate cu 0,008% Boala Pompe, forma juvenilă și 0,016% Boala von Gierke.

**Prezentare de caz.** Pacientul P-za, vârsta 11 ani, internat de urgență în stare gravă în RTI chirurgicală, IMSP IMȘC cu o perioadă de spitalizare de 22z/p cu DZ. Ciroză hepatică decompensată, etiologie metabolică genetică, Glicogenoza von Gierke

**Istoricul.** Conform datelor clinico-anamnestice, copilul este constatat bolnav de la naștere cu predominarea simptomatologiei dereglărilor digestive prin vomă, dereglări biochimice și persistarea hepatomegaliei. De la vârsta de 2 ani este stabilită maladia von Gierke (glicogenoza tip Ia) confirmat prin date de laborator - Na 133 mmol/l, Chlorid 90 mmol/l, trigliceride 2030 mg/dl (norma 150 mg/dl), colesterol 291 mg/dl (norma m.p. 200 mg/dl), alpha-1 antitripsin 0,76 g/l (norma 0,9 g/l), lactat 8,3 mmol/l (norma 2,2 mmol/l), acid uric mărit; biotinaza în plasmă crescută 11,5 nmol/min/ml (norma 3-8); glicogenoză tip I; Imagistice - ultrasonografie de abdomen: hepatomegalie, splenomegalie, nefromegalie; Molecular genetice: copil heterozigot cu mutația 326 C>T și 966 C>G. Mutația 326 C>T este atribuită pentru Glicogenoza tip Ia ("Alexmed", Munchen, 2013). Pe parcursul perioadei infantile, starea copilului fără dinamică pozitivă cu progresarea dereglărilor circulatorii, mărirea abdomenului pe contul hepatomegaliei progresive, instalarea statutului retardat staturo-ponderal, retardului mintal, vocabular, receptivitate scăzută. La examinarea anamnezei eredo-colaterale se determină copilul decedat cu diagnosticul genetic de glicogenoză.

**Examen obiectiv.** La internare, copilul cu un statut hipotrofic, deficit ponderal de 30%, starea apreciată gravă cu predominarea simptomatologiei gastro-intestinale și a maladii von Gierke și complicațiilor asociate manifestate prin: vome repetate, dispnee mixtă, ortopnee, dureri abdominale, apatie, neliniște. Tegumente palide, uscate cu turgor scăzut, vizualizarea rețelei vasculare colaterale pe suprafața abdomenului, ultimul mărit în dimensiuni, palpator ficatul (+5) cm sub rebordul costal drept, iar splina (+4) cm sub rebordul costal stâng.

**Examen paraclinic.** La analiza rezultatelor biochimice

se denotă următoarele date: Na (139-149 mmol/l, indici de referință: 135-145 mmol/l); K (2,2-2,8 mmol/l, indici de referință: 3,5-5,1 mmol/l); Calciu (0,47-2,23 mmol/l, indici de referință: 2,2-2,55 mmol/l); Cl (102,0-112,0%, indici de referință: 41-53%); glucoza (1,2-9,6 mmol/l, indici de referință: 3,89-5,83 mmol/l); lactat (9,1-19,0 mmol/l, indici de referință: 0,9-1,9 mmol/l); ALAT (91,70 U/L, indici de referință: 1-49 U/L); ASAT (154,0 U/L, indici de referință: 1-46 U/L); bilirubina totală (101 mmol/l, indici de referință: 1-17 mmol/l); bilirubina conjugată (14,5 mmol/l, indici de referință: 1-5,1 mmol/l). Datele de USG prezintă: ficatul: lobul drept - 124mm, lobul stâng - 60mm; lobul stâng prezintă o formațiune imagistică cu dim: 7x5mm corespunzătoare hemangiomului; splina: 80/32mm; rinichiul dr: 102/43 mm, rinichiul stâng: 106/47 mm. Datele renghenologice: hepatomegalie cu abdomen mărit în dimensiuni, voalat cu aerație intestinală neuniformă (fig. 1).

**Constatări ale autopsiei.** La examenul macroscopic, hipotrofie cu deficit ponderal respectiv menționat, tegumentele palide cu o nuanță ușoară icterică în lipsa unor stigme sau anomalități congenitale. Examenul intern atestă o anemie generalizată a complexului organic, în prim plan semnificativ a predominat hepatomegalia, ficatul fiind mărit în dimensiuni cu valori de 29x21x20x10cm, greutatea 2359,0g. (norma de vârstă 800-880g), dur-elastic la palpate, cu margini rotunjite. În secțiune parenchimul hepatic moderat pestriț, gălbui, lipicios cu un aspect nediferențiat de o nuanță nesemnificativă cafeniu-roșietică. La limita dintre lobul drept și stâng al ficatului, în zona subcapsulară sa atestat o formațiune

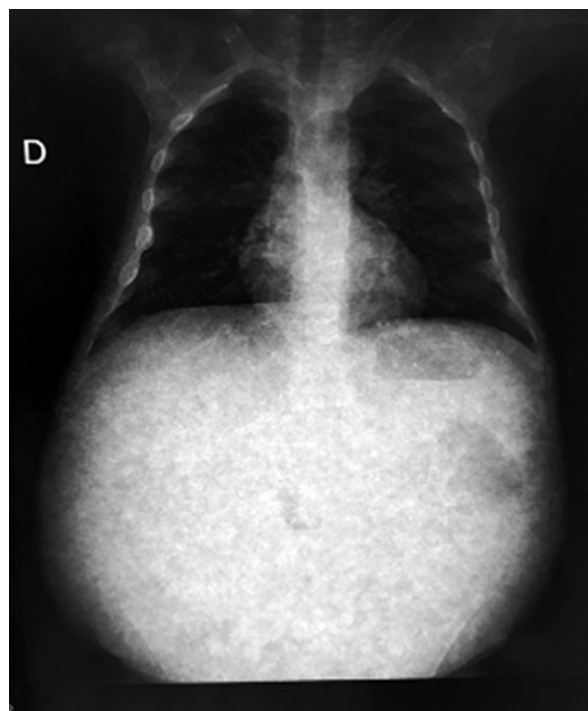
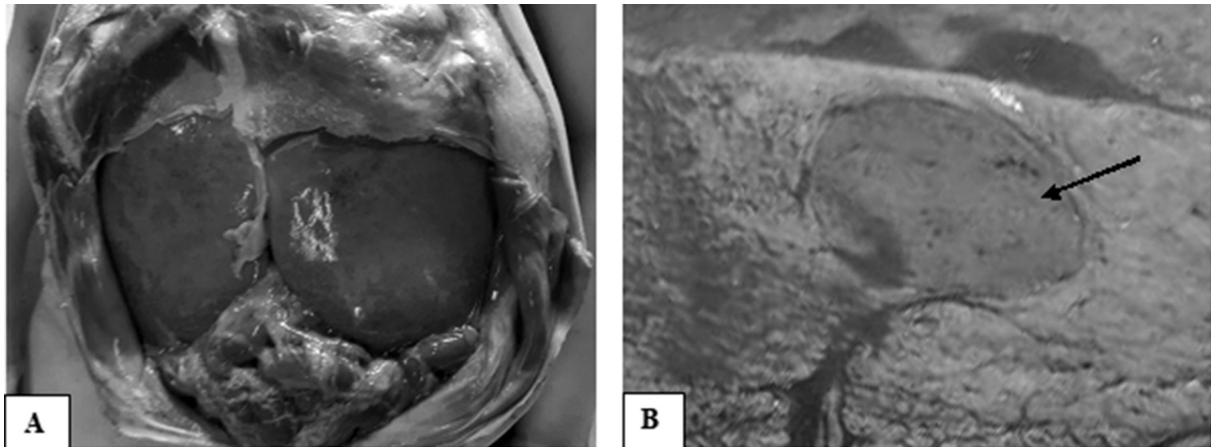


Figura 1. Renghenologie. Hepatomegalie cu abdomen voalat. Aerație intestinală neuniformă.





**Figura 2. Aspectul macroscopic anatomic de ansamblu și în secțiune a ficatului.**  
**a) Hepatomegalie exprimată; b) Formațiune nodulară intrahepatică**

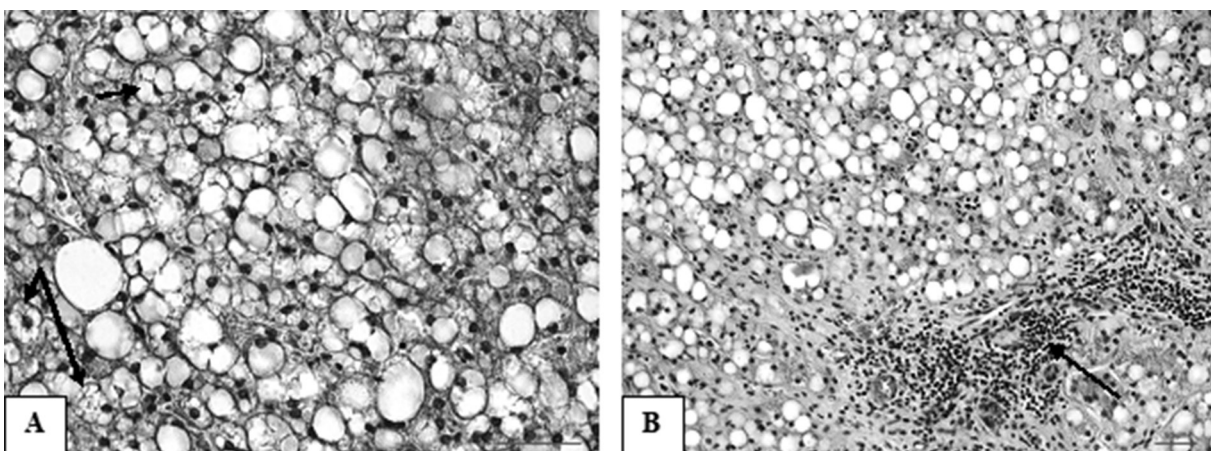
cu diametru de 1,6cm, pală cafeniu-surie, cu margini de delimitare prin prezența unei pseudocapsule, sugestiv unui adenom (fig. 2).

Sistemul cardio-vascular a atestat o dilatare miogenă a ventriculilor fără deviații de la parametrii de normă vârstnică. Sistemul digestiv gastro-intestinal, extenzie și balonarea moderată, diverticol al sigmei, mezadenită reactivă.

Din partea sistemului reno-ureteral sa atestat prezența măririi în volum bilaterală a rinichilor cu predilecție ușoară a celui din stânga înregistrând dimensiunile: dreptul 10,4x4,6x4,0 cm, greutatea = 135,0g., stângul 16,3x5,4x4,4cm, greutatea = 167,0 g) cu o diferențiere a structurii ușor atenuată.

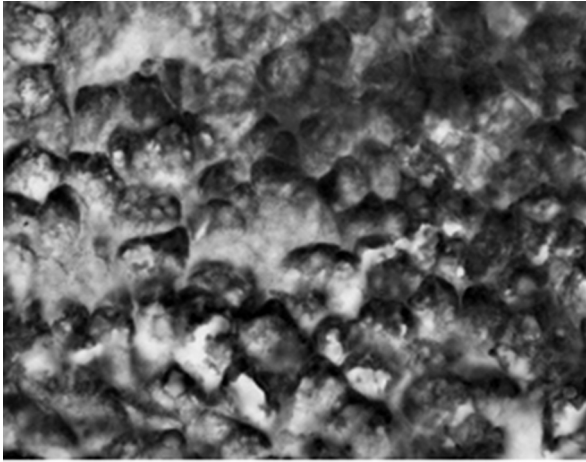
**Constatările microscopice.** Explorările histologice efectuate prin testul H&E a probelor tisulare a atestat cele mai semnificative modificări din partea ficatului, rinichilor, ce și documentează prezența maladii prin depozitare glicogenică în organele parenchimotoase, (fig. 3, 4, 5, 6), forma mixtă hepato-renală ce caracterizează boala von Girke. Particularități caracteristice menționate și de alții autori [29].

Explorările microscopice ale parenchimei ficatului a atestat dereglări arhitectoriale, componenta hepatocelulară în testul H&E, perifocal capsulei adenomului și în majoritatea probelor sa prezentat prin aspectul dezorganizat, trabecular disomplexat, caracteristic steatozei hepatice micro-macroveziculare cu caracter difuz de răspândire, comprimarea și anemizarea capilarelor sinusoide, absența celulelor Kupffer. Majoritatea hepatocitelor prezentau depozitare de glicogen contribuind astfel la atestarea unei citoplasme semitransparente, microgranulare cu caracter de aglomerare intracitoplasmatică, sau hepatocite intumescente cu citoplasma în aspect spumat, care în testul H&E relevă cuiburile de stocarea a glicogenului, fiind o caracteristică nu mai puțin semnificativă în glicogenoza hepatică (fig. 3a, 4a). Compartimentul portal sa caracterizat prin prezența unui infiltrat limfocitar focal cu caracter discret de răspândire, mult mai slab manifestat sau absent în parenchimul hepatic, manifestat prin prezența limfocitelor discrete stocate în sinusoidale comprimate (fig. 3b). În probele din zonele periferice prin aplicarea colorantului cu utilizarea testului carmină Best sa obținut



**Figura 3. Particularități a componentei hepatocelulare a) Hepatocite cu steatoză hepatică și depozitare microgranulate restante, persistarea hepatocitelor spumoase cu reflexive a stocării de glicogen; b) Infiltrat limfocitar focal portal. Test H&E: x200 (a), x400 (b).**

Prin utilizarea testului HC - tcr.Mason sa obținut o mai certă exprimare a componentei fibrilare conjunctive portale și periportale. În majoritatea probelor hepatice



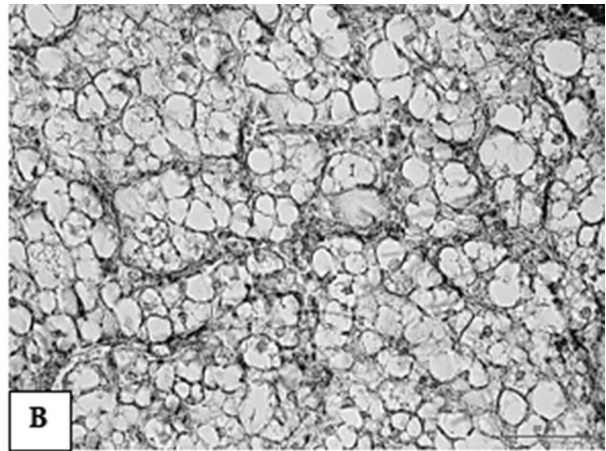
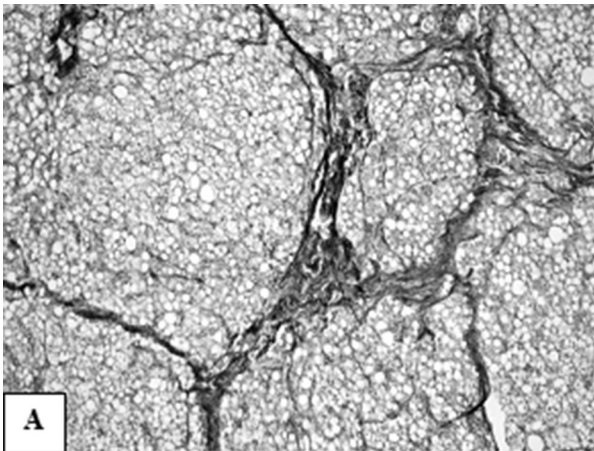
**Figura 4. Aspectul microgranular și focal a depozitului de glicogen intracitoplasmatic hepatocelulare. Colorația: Carmin Best, x400.**

prezența glicohenului (colorat în roșu) în aglomerări granulare și microfocale cu concentrare distribuitivă variabilă (fig.4)

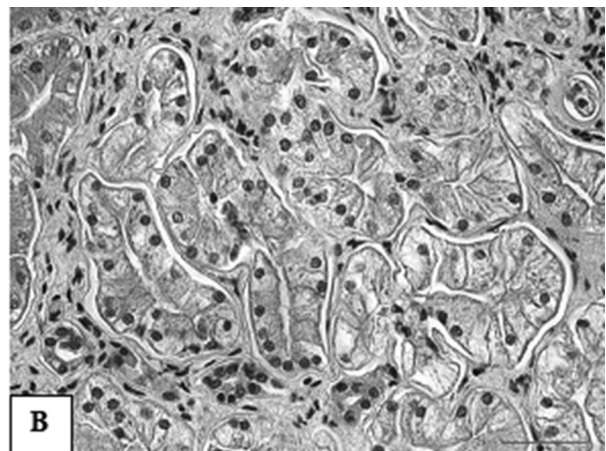
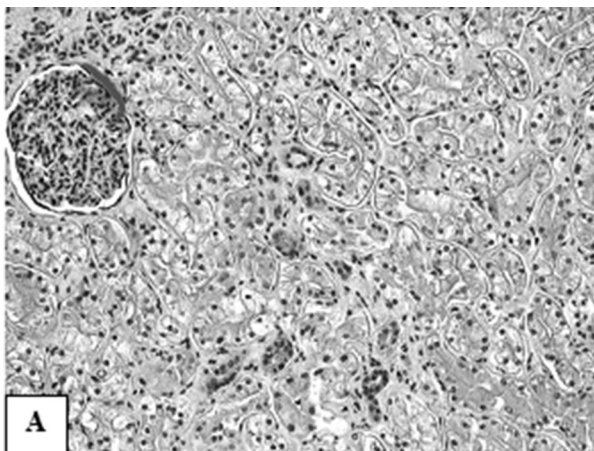
sa prezentat cu caracter slab de fibroză prin colagenizare fină, inclusiv și din partea parenchimului hepatic. Totodată, în unele arii cu caracter marginal, adiacent formațiunii nodulare incapsulate (adenomului), componenta conjunctivă perilobulară și portală sa manifestat mult mai accentuată, focar cu formarea unor structuri pseudolobulare (fig. 5a). La nivelul parenchimului hepatic regiunilor menționate sa atestat o colagenizare ușor sporită din partea spațiilor Disse (fig. 5b).

La nivelul parenchimului renal, nefroepiteliului tubilor contorți cu predelecție la cei proximali, nefroepiteliul prezinta o citoplasmă microgranulară dispersată cu epitelii prismatic înalt, tubi contorți măriți în dimensiuni, membrană bazală îngroșată. Corpusculul renal mărit în dimensiuni cu glomerul vascular anemizat, spațiul urinar intact (fig. 6).

Examinarea probelor din nodului de tip adenoma apreciat macroscopic de la interferența lobului drept și stâng al ficatului (fig. 2b), la microscopie sa confirmat particularitățile structurale ale unui adenom hepatic cu hepatocite dezorganizate în trabecule, depozitări fine de glicogen intracitoplasmatic cu caracter granular dispers, hepatocite mărite în dimensiuni, steatoză hepatică

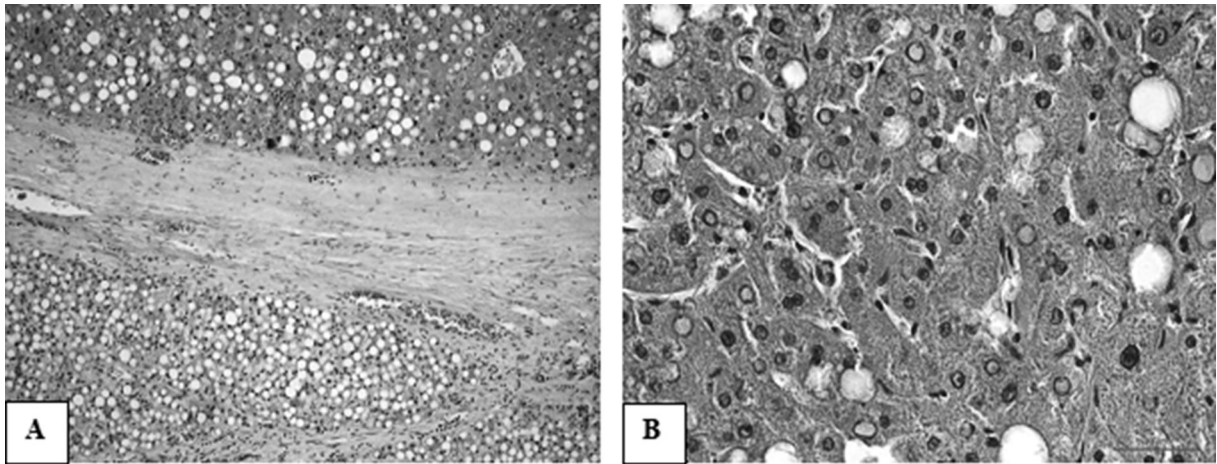


**Figura 5. Țesut hepatic: a) Fibroză conjunctivă colagenică perilobulară cu pseudolobul hepatic; b) colagenizarea fibrilară a spațiilor Disse. Testului HC - tcr. Mason, x100(a), - x200(b).**

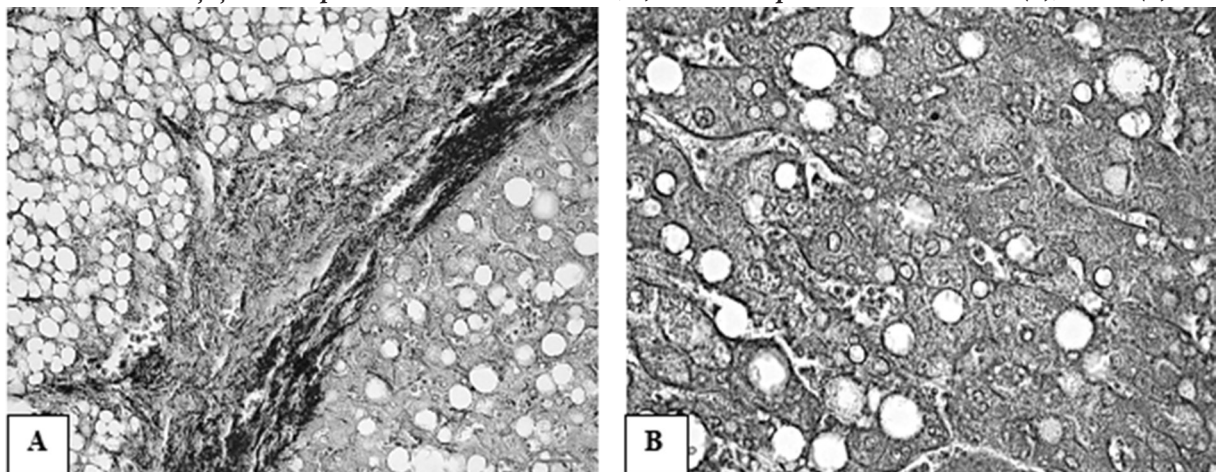


**Figura 6. Țesut renal: a) Rinichi: distrofia nefroepiteliului cu predelecția segmentului proximal și distal al nefronului; corpuscul renal cu glomerul vascular anemizat, spațiu urinar intact; b) depozitare de glicogen cu nefroepiteliu înalt prismatic, citoplasmă semitransparentă, microgranulară cu membrană bazală îngroșată. Test H&E, x200(a), - x400(b).**





**Figura 7. Adenomul hepatic în boala von Girke: a) Zona de interferență conjunctivă fibroasă a adenomului hepatocelular nodular și țesutul hepatocelular nonadenomatos; b) adenom hepatic. Test H&E. x100 (a), - x400 (b)**



**Figura 8. Zona de frontieră și parenchimul adenomului: a) Capsulă conjunctivă fibroasă cu caracter de diferențiere pronunțată la suprafața adenomului hepatic; b) Colagenizare subtotală, fină parenchimotoasă capilaro-sinusoidală intraadenomatoasă. testului HC - tcr.Mason, x100 (a), - x400 (b).**

micro-macroveziculară, hepatocite cu heterocromatină accentuată în prezența unei atipii celulare slab exprimate, patul vascular capilaro-sinusoidal anemizat, infiltrat discret slab exprimat de caracter limfocitar (fig. 7). Formațiunea nodulară cu caractere de delimitare de țesutul hepatocitar printr-o capsulă conjunctivă fibroasă, vascularizată (fig. 7a). Componenta conjunctivă fibroasă prin colorația (tricrom Masson) sa prezentat la nivelul capsulei structurizată fasciculară colagenică, accentuată din partea adenomului (fig. 8a) și slabă exprimată la nivelul parenchimului structurii adenomului hepatic (fig. 8b). Așadar, prin actuală lucrare am căutat să evaluăm și să reflectăm incidența glicogenozei și a unor tipuri atestate prin diagnosticul morfologic la copii pe o perioadă de 40 ani, cu reflectarea și raportarea particularităților clinico-morfologice ale unui caz cazuistic de boală von Gierke (Glicogenoză congenită tip Ia) asociat cu adenom hepatic, stabilit prin teste uzuale și histochimice.

## DISCUȚII

În literatura de specialitate autohtonă din ultimii 5 ani la subiectul abordat – glicogenozele sau bolile de dipo-

zitare a glicogenului, inclusiv la copii, nu am întâlnit careva date statistice. În conformitate cu datele de registratură a Serviciului Centralizat de Anatomie patologică și Citopatologie a IMSP IMC, Glicogenozile diagnosticate, confirmate prin diagnosticul morfologic constituie o incidență de 0,006% în diagnosticul intra-vital prin puncție-bioprie și incizională a ficatului și o frecvență de 0,024% atestată în decese. O cazuistică în perioada de evaluare și analiză a constituit-o cazul raportat în actuala lucrare - boala von Gierke asociat cu adenomul hepatic în evoluție la vârsta de 11 ani.

Maladia de depozitare a glicogenului, glicogenoză tip Ia este o tulburare ereditară rară cu dereglarea metabolismului carbohidraților, ca rezultat al deficitului enzimatic al glucozei-6-fosfatazei, implicate în procesul de gliconeogeneză și glicogenoliză, fiind descrisă pentru prima dată de von Gierke în 1929 [20; 29]. Acest deficit enzimatic contribuie la efecte clinice și biochimice ca hipoglicemie cu acumularea glicogenului în hepatocite, contribuind astfel la disfuncția organului. Maladia este destul de rară fiind raportată în datele de literatură cu o incidență de 1 la 50000-100000 de nașteri vii [1], manifestările precoce fiind exprimate de hipoglicemie

cu hepatomegalie pe parcursul primului an de viață, de comun cu așa manifestări biochimice ca acidoza lactică, hiperlipedemia etc., glomeruloscleroză renală, adenome hepatice, date ce nu contrazic rezultatelor obținute în studiul dat. Conform relațiilor de literatură, maladia von Gierke are o asociere cu tumorile hepatice, în particular cu cele adenomatoase [21]. Legătura puternică dintre GSD-urile cu AHC indică asocierea adenomului hepatocelular la glicogenoza tip Ia întâlnită în 16-75% și de obicei, se prezintă în formă multiplă, fiind ecografic determinate către vârsta de 15 ani [22]. Vârsta medie de prezentare a (AHC) la copii este de 14 ani, fiind determinată mult mai precoce, inclusiv în perioada prenatală [23]. Ca și la adulți, adenomul hepatic la copii se prezintă predominant sub formă de leziune solitară, pe când în cazul predispozițiilor (glicogenozelor), leziunile sunt de obicei multiple [24], particularitate ce nu sa prezentat în cazul dat. Particularitățile histologice constatate în adenomul hepatic este unul divers, care conform clasificării moleculare prin secvențierea ARN, secvențierea întregului exon și a genomului au fost elucidate următoarele subtipuri clinico-morfologice: HHCA (HNF1A – adenom hepatocelular inactiv); IHCA (adenom hepatocelular inflamator); bex3HCA (adenom hepatocelular mutant Beta-catenin (exon 3)); bex7,8HCA (adenom hepatocelular mutant Beta-catenin (exon 7/8)); shHCA (adenom hepatocelular activat) [25]. Conform datelor atestate în studiul dat, particularitățile histologice au fost cu caractere încadrate în subtipul HHCA, manifestate în particular prin steatoză hepatică, proces inflamator de caracter focar exprimat, atipie celulară absentă [26]. Transformarea malignă a adenomul hepatic evoluează în 4,2% de adenom hepatic în populația matură, date stabilite într-o meta-analiză de autori [27]. În același timp, transformarea malignă în populația pediatrică este un fenomen rar, ca cazuistică fiind descrisă în asociere cu glicogenoza tip I [28].

## CONCLUZII

Studiul dat elucidează evoluarea asimptomatică a unui adenom hepatic ca una dintre cele mai importante complicații în cazul glicogenozei tip Ia la un copil cu antecedente eredo-colaterale în prezența unei steatoze hepatice cu reflectarea particularităților microscopice ale morfologiei afecțiunilor prin metode uzuale și histochimice.

## BIBLIOGRAFIE

1. Rooks J. B., Ory H. W., Ishak K. G., Strauss L. T., Grensman J. R., Hill A. P., Tyler C. W. Epidemiology of hepatocellular adenoma. The role of oral contraceptive use. *JAMA* 1979; 242:644-648.
2. Schady D. A., Roy A., Finegold M. J. Liver tumors in children with metabolic disorders. *Transl Pediatr* 2015; 4: 290-303.

3. Rooks J. B., Ory H. W., Ishak K. G. et al. Epidemiology of hepatocellular adenoma. The role of oral contraceptive use. *JAMA* 1979; 242:644-648.
4. Seo J. M., Lee S. J., Kim S. H., Park C. K., Ha S. Y. Hepatocellular carcinoma arising from hepatocellular adenoma in a hepatitis B virus-associated cirrhotic liver. *Clin. Radiol*, 2012; 67: 329-333.
5. Tonorezos E. S., Barnea D., Abou-Alfa J., Bromberg J., D Angelica M., Sklar C. A., Shia J., Oeffinger K. C. Hepatocellular adenoma among adult survivors of childhood and young adult cancer. *Pediatr Blood Cancer* 2017; 64.
6. Resnick M. B., Kozakewich H. P., Perez-Atayde. Hepatic adenoma in the pediatric age group. Clinicopathological observations and assessment of cell proliferative activity. *Am. J. Surg. Pathol* 1995; 19:1181-1190.
7. Edmondson H. A., Henderson B., Benton B. Liver-cell adenomas associated with use of oral contraceptives. *N Engl J Med* 1976; 294: 470-472.
8. Svrcek M., Jeannot E., Arrive L. et al. Regressive liver adenomatosis following androgenic progestin therapy withdrawal: a case report with a 10-year follow-up and a molecular analysis. *Eur J Endocrinol* 2007; 156: 617-621.
9. Resnick M. B., Kozakewich H. P., Perez-Atayde. Hepatic adenoma in the pediatric age group. Clinicopathological observations and assessment of cell proliferative activity. *Am. J. Surg. Pathol* 1995; 19:1181-1190.
10. Vaithianathan R., Philipchandran, Selvambigai G., Jayaganesh P. Spontaneous hepatocellular adenoma in paediatric group – case report. *J. Clin Diagn Res* 2013; 7:2962-2963.
11. Franchi-Abella S., Branchereau S. Beningn hepatocellular tumors in children: focal nodular hyperplasia and hepatocellular adenoma. *Int J Hepatol* 2013; 2013: 215064.
- [12] Elan Hahn, Juan Putra. Hepatocellular adenoma in the pediatric population: Molecular classification and clinical associations. *World journal of gastroenterology*. 2020 may, 21; 26(19): 2294-2304.
13. Rake J. P., Visser G., Labrune P. et al. Glycogen storage disease type I: diagnosis, management, clinical course and outcome. Results of the European Study on Glycogen Storage Disease typ I (ESGSD I). *Eur J Pediatr* 2002; 161 Suppl 1: S20-S34.
14. Khanna R., Verma S. K. Pediatric hepatocellular carcinoma. *World J Gastroenterol* 2018; 24: 3980-3999.
15. Trevor Leese, Oliver Farges, Henri Bismuth. Liver cell adenomas. A 12-year surgical experience from a specialist hepato-biliary unit. *Ann Surg*. 1988 Nov; 208(5)^558564.
16. Nault J. C., Couchy G., Balabaud C. et al. Molecular classification of hepatocellular adenoma associates with risk factors, bleeding and malignant transformation. *Gastroenterology* 2017; 152:880-894.

17. Wheeler D. A., Edmondson H. A., Reynolds T. B. Spontaneous liver cell adenoma in children. *Am J Clin Pathol* 1986; 85:6-12.
18. van Aalten S. M., de Man R. A., Usermans J. N., Terkivatan T. Systematic review of haemorrhage and rupture of hepatocellular adenomas. *Br. J Surg* 2012; 99:911-916.
19. Chiorean L., Cui X. W., Tannapfel A. et al. Benign liver tumors in pediatric patients – Review with emphasis on imaging features. *World J Gastroenterol* 2015; 21: 8541-8561.
20. Ishak K. G., Sharp H. L., Schwarzenberg S. J. Metabolic errors and liver disease. In: MacSween RNM, Burt A. D., Portmann B. C., Ishak K. G., Scheuer P. J., Anthony P. R. eds. *Pathology of the liver*. 4ed. London, England: Churchill Livingstone; 2002: 155-256.
21. Fujiyama S., Sato K, Sakai M, Sato T, Tashiro S., Arakawa M. A case of type Ia glycogen storage disease complicated by hepatic adenoma. *Hepato-Gastroenterology*. 1990; 37: 432-435.
22. Rake J. P., Visser G., Labrune P. et al. Glycogen storage disease type I: diagnosis, management, clinical course and outcome. Results of the European Study on Glycogen Storage Disease typ I (ESGSD I). *Eur J Pediatr* 2002; 161 Suppl 1: S20-S34.
23. Franchi-Abella S., Branchereau S. Benign hepatocellular tumors in children: focal nodular hyperplasia and hepatocellular adenoma. *Int J Hepatol* 2013; 2013:215064.
24. Chiorean L., Cui XW, Tannapfel A., et al. Benign liver tumors in pediatric patients – Review with emphasis on imaging features. *World J Gastroenterol* 2015; 21:8541-8561.
25. Nault JC, Couchy G., Balabaud C. et al. Molecular classification of hepatocellular adenoma associates with risk factors, bleeding and malignant transformation. *J Gastroenterol* 2017; 152:880-894.
26. Dhingra S., Fiel MI. Update on the new classification of hepatic adenomas: clinical, molecular and pathologic characteristics. *Arch Pathol Lab Med* 2014; 138:1090-1097.
27. Stoot JH, Coelen RJ, De Jong MC, De Jong CH. Malignant transformation of hepatocellular adenomas into hepatocellular carcinomas: a systematic review including more than 1600 adenoma cases. 2010; 12:509-522.
28. Bianchi L/ Glycogen storage disease I and hepatocellular tumors. *Eur J Pediatr* 1993; 152.
29. Zota Ie., Vataman V. Accumulation diseases (the-saurismoses or storage diseases). In: *General Morphatology*//sub ed. Academician a AȘ R.Moldova, Anestiadi V. Chișinău 2014, 236 p.