

Dilataciones quísticas congénitas de las vías biliares (primera parte). Vías biliares intrahepáticas

Congenital bile duct cystic dilatation (part 1). Intrahepatic bile ducts

Gustavo Nari , José Layún , Daniela Mariot , Lucas Viotto , Eugenia De Elias , Flavia López 

Servicio de Cirugía
General del Hospital
Tránsito Cáceres de
Allende. Córdoba.
Argentina

Los autores declaran no
tener conflictos
de interés.

Conflicts of interest
None declared.

Correspondencia
Correspondence:
Gustavo Nari
E-mail:
gusnari@hotmail.com

RESUMEN

La enfermedad de Caroli es una enfermedad infrecuente que requiere un alto índice de sospecha para su diagnóstico. Puede afectar un segmento hepático, un lóbulo o todo el hígado; suele generar episodios repetidos de colangitis. Existe una amplia gama de propuestas terapéuticas que oscilan desde el tratamiento médico hasta el trasplante de hígado. En este trabajo presentamos 3 casos, realizamos una revisión de la literatura y proponemos una ampliación de la clasificación de Alonso-Lej modificada por Todani que, a nuestra manera de ver, tiene implicaciones a la hora de seleccionar un tratamiento.

■ **Palabras clave:** enfermedad de Caroli, clasificación, tratamiento.

ABSTRACT

Caroli's disease is a rare condition, and its diagnosis requires high level of suspicion. The disease may affect one segment, one lobe or the entire liver, and may result in repeated episodes of cholangitis. The disease can be managed using different therapeutic approaches ranging from medical treatment to liver transplantation. In this paper we report 3 cases with review of the literature and propose a modification of the classification by Alonso-Lej modified by Todani which we believe may be useful to guide treatment.

■ **Keywords:** Caroli disease, classification, treatment.

Recibido | Received
19-01-21
Aceptado | Accepted
25-03-21

ID ORCID: Gustavo Nari, 0000-0002-2559-5704; José Layún, 0000-0003-2723-0765; Daniela Mariot, 0000-0002-1470-8400; Lucas Viotto, 0000-0003-0594-7063; Eugenia De Elias, 0000-0003-4619-4149; Flavia López, 0000-0003-2125-175X.

Introducción

Las dilataciones quísticas congénitas de las vías biliares intrahepáticas son poco frecuentes¹⁻⁷. La primera descripción de esta patología fue realizada por Jacques Caroli en 1958 y la caracterizó como una causa infrecuente de colestasis intrahepática⁷⁻⁹. Posteriormente se sumaron otros casos que se asociaban a fibrosis y a otras taras orgánicas¹⁰. La asociación con la dilatación de fibrosis principalmente se menciona en la literatura como síndrome de Caroli o enfermedad de Grumbach. Las dilataciones pueden ser saculares o tubulares⁸. La enfermedad puede afectar un segmento, un lóbulo o todo el hígado, puede tener una clínica solapada o en oportunidades, aparatosa. Las propuestas terapéuticas implican tratamientos médicos, mininvasivos y quirúrgicos⁴.

El objetivo de este trabajo es presentar 3 casos de enfermedad de Caroli, revisar las diferentes alternativas terapéuticas y proponer una modificación de la clasificación clásica de Alonso Lej modificada por Todani^{11,12}.

Caso 1

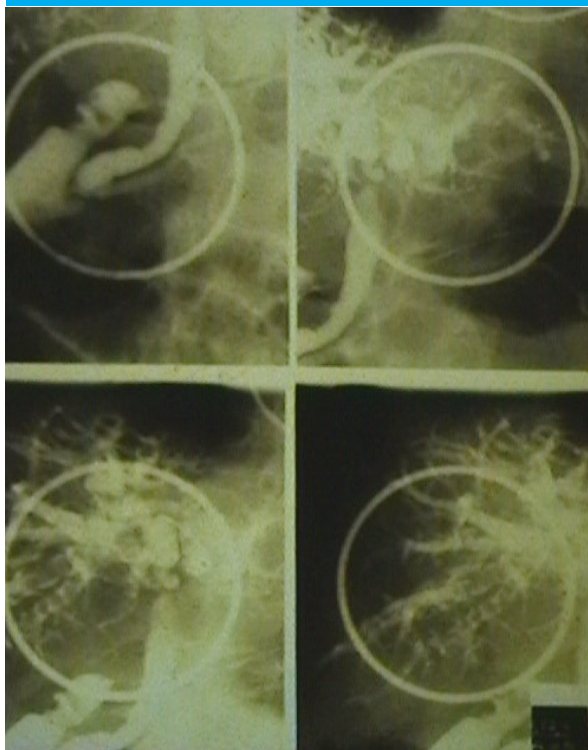
Hombre, 57 años de edad, que ingresa en Traumatología por fractura de cadera. Debuta con dolor en hipocondrio derecho, náuseas y vómitos, ictericia, coluria y fiebre. La ecografía abdominal muestra una vesícula biliar de tamaño pequeño, de paredes normales, alitiásica. La vía biliar extrahepática de 6 mm y dilatación de la vía biliar intrahepática con probable hepatolitiasis. La colangiopancreatografía retrógrada endoscópica (CPRE) revela enfermedad de Caroli de tipo tubular y difusa con litiasis intrahepática (Fig. 1).

Se inicia tratamiento médico con antibióticos, vitamina K y ácido ursodesoxicólico con remisión total del cuadro clínico y de laboratorio. El paciente fallece por infarto 18 días después.

Caso 2

Mujer, 45 años de edad, originaria de Chile, que ingresa para cirugía por miomatosis uterina múltiple. Refiere lobectomía hepática izquierda por enfermedad de Caroli sintomática en otro centro y que, a pesar de la cirugía, había continuado con síntomas de menor intensidad y frecuencia. La ecografía informa cambios en la arquitectura de lo que correspondería al segmento IV. La CPRE informa enfermedad de Caroli sacular de segmento IV. Se le realiza histerectomía y se le instaura tratamiento sintomático con ácido ursodesoxicólico con buena respuesta. Se le propone tratamiento quirúrgico de la enfermedad hepática residual a lo que la paciente se niega y queda en control con buena evolución después de 2 años de tratamiento.

■ FIGURA 1



Colangiopancreatografía retrógrada endoscópica (CPRE) donde se observa enfermedad de Caroli bilobar de tipo tubular con litiasis intrahepática

Caso 3

Hombre, de 52 años con antecedentes de eno- lismo crónico de 17 años de evolución y antecedentes de episodios de dolor abdominal, ictericia y fiebre en el último año. Asociado a la clínica, el paciente presenta un patrón de laboratorio colestásico. Una ecografía informa litiasis vesicular con leve dilatación de la vía biliar intrahepática izquierda. La colangiorresonancia magnética nuclear (CRMN) informa enfermedad de Caroli de tipo tubular unilobar izquierda. Se inicia tratamiento con antibióticos y ácido ursodesoxicólico con buena respuesta. Es intervenido un mes después del primer ingreso efectuándosele una seccionectomía lateral izquierda y se le da de alta a las 48 horas. El paciente es controlado durante 3 años con buena evolución, sin abandonar la ingesta de alcohol.

Discusión

Caroli describe dos formas de esta enfermedad, en una de las cuales existe asociación con fibrosis hepática; esta última se conoce en la actualidad como síndrome de Caroli o enfermedad de Grumbach^{4,7,10}. Hasta 1984 se habían descripto 162 casos y se afirma que la incidencia sería de 1 en 1 millón de nacimientos, y ambos sexos estarían afectados por igual⁵. Esta

es una enfermedad congénita de tipo autosómico recesivo, aunque algunos autores sostienen que hay casos de tipo dominante^{4,8}. El defecto congénito consistiría en una alteración en la remodelación de la placa ductal en la fase de la embriogénesis cuando se desarrollan los conductos intrahepáticos, causando fibrosis y posterior dilatación; esto habría podido comprobarse en alrededor del 93% de los pacientes³. La fibrosis suele iniciarse en el hilio y progresa hacia la periferia, por lo que la extensión de la enfermedad podría estar en relación directa con el sitio hasta donde se produce la alteración de la placa y que justificaría las diferentes formas de la enfermedad (segmentaria, lobar, difusa, etc.)³⁻⁵.

En la enfermedad de Caroli se encuentran afectados habitualmente los conductos biliares intrahepáticos mayores; cuando a esta afección se agrega la de los conductos interlobulillares, se genera fibrosis y nos encontramos ante el síndrome de Caroli. Por otra parte, la enfermedad de Caroli suele estar asociada a la presencia de poliquistosis renal y esto se debe en parte a que ambas enfermedades comparten determinantes genéticos. Se han asociado los defectos genéticos a dos genes, el PKHDI, que codifica la fibrocistina, y el MDR3, que codifica la proteína que transporta a la lecitina⁴.

En lo que se refiere a la clínica de presentación, el dolor de tipo recurrente acompañado de ictericia y en algunas oportunidades fiebre, como aconteció en 2 de nuestros pacientes, suele ser la presentación más común; la asociación elevada de litiasis intrahepática, como ocurrió en uno de los casos presentados, favorece la aparición de la colangitis que a veces es la que domina el cuadro clínico. En aquellos pacientes con síndrome de Caroli y fibrosis severa, los pacientes pueden debutar con síntomas de insuficiencia hepática y hemorragia digestiva por hipertensión portal⁴⁻⁹. La ecografía y la tomografía mostrarán dilatación quística de la vía biliar a veces asociada a litiasis intrahepática; en la tomografía suele aparecer el signo del "punto central", que se considera patognomónico de la enfermedad de Caroli⁵. Son los estudios colangiográficos los que nos permitirán arribar a un diagnóstico de certeza como ocurrió con nuestros pacientes. Por su carácter no invasivo, la CRMN es el estudio de elección, aunque es la CPRE el estudio de mayor sensibilidad y posibilidad terapéutica⁵. La colangiografía transparietohepática (CTPH) también puede utilizarse, aunque consideramos que es un estudio de excepción. Los diagnósticos diferenciales más habituales son los quistes de colédoco tipo IV, la colangitis esclerosante primaria y la enfermedad poliquística hepática⁵.

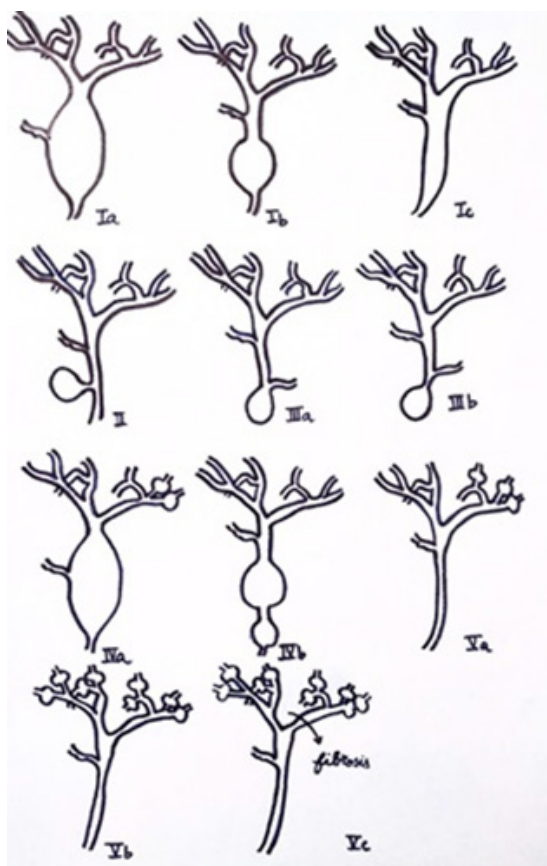
Al igual que en las dilataciones congénitas extrahepáticas, la enfermedad de Caroli (EC) tiene una mayor incidencia de colangiocarcinoma; esta asociación rondaría el 7%, factor importante a la hora de definir las conductas terapéuticas¹³. Estas conductas oscilan entre el tratamiento médico con ácido ursodesoxicólico, que hemos utilizado en los tres pacientes con buena respuesta, y el trasplante ortotópico de hígado.

La modificación de Todani incorporó la enfermedad de Caroli. Hace algunos años proponíamos una modificación sobre la base de las posibilidades terapéuticas⁹ y en la actualidad proponemos la división del tipo V de esa clasificación en 3 subtipos de acuerdo con si se trata de una EC segmentaria o lobar (Va), una EC difusa o bilobar (Vb) o el síndrome de Caroli (Vc) (Fig. 2).

Esta división nos permite proponer un algoritmo terapéutico (Fig. 3), que incorpora desde el uso de la resección hepática hasta el tratamiento médico y el trasplante.

Finalmente, en aquellos pacientes tipo Va, con enfermedad limitada, la resección hepática de la zona afectada ofrece una solución de características definitivas^{5,7,9}. El empleo de la ERCP con limpieza de la vía biliar en los pacientes con litiasis intrahepática ayuda a disminuir el número de episodios de colangitis recurrente. El abordaje quirúrgico de urgencia durante un episodio de colangitis tiene una morbilidad que puede llegar al 80% y una mortalidad entre el 20 y 40 %⁵. Tanto la ERCP como el ácido ursodesoxicólico y la antibioticoterapia son, a nuestro entender, puentes para llegar a un tratamiento definitivo que, en los tipos Vb y Vc con trastornos importantes de la función hepática, es el trasplante

■ FIGURA 2

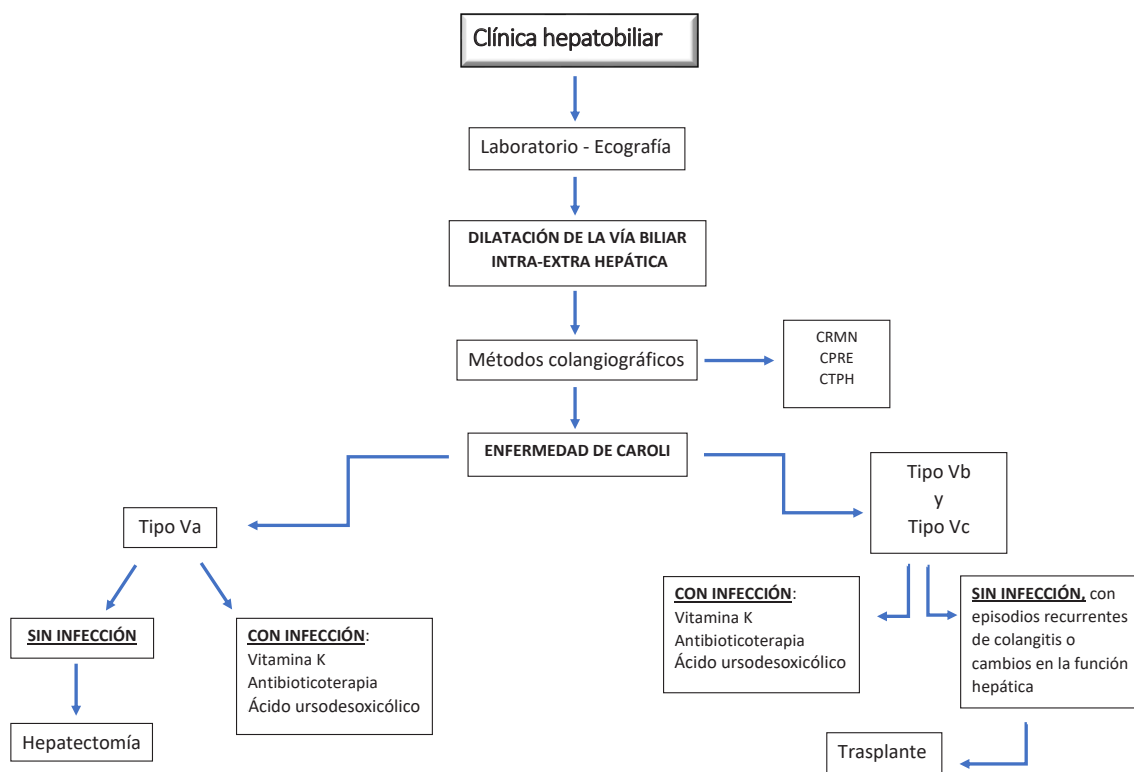


Clasificación de Alonso Lej modificada por Todani, que incorpora como tipo V la enfermedad de Caroli y la subdivisión de ésta en tres subtipos.

ortotópico de hígado tal como lo sugieren diferentes autores y que tendría una supervivencia a 1, 3 y 5 años de 79,9%, 72,4% y 72,4%, respectivamente^{7,14}.

En conclusión, se requiere un alto índice de sospecha para lograr el diagnóstico, pero el abordaje terapéutico ofrece múltiples alternativas.

■ FIGURA 3



Algoritmo diagnóstico-terapéutico propuesto según la modificación de la clasificación. CRMN, colangio resonancia magnética; CPRE, colangio-pancreatografía retrógrada endoscópica; CTPH, colangiografía transparietohepática

■ ENGLISH VERSION

Introduction

Congenital cystic dilatation of the intrahepatic bile ducts is rare¹⁻⁷. Jacques Caroli described this condition for the first time in 1958 as an uncommon cause of intrahepatic cholestasis⁷⁻⁹. Subsequently, other cases associated with fibrosis and other organic defects were incorporated¹⁰. When combined with congenital hepatic fibrosis, it is known as Caroli's syndrome or Grumbach's disease. Dilatation can be saccular or fusiform⁸. The disease may affect one segment, one lobe or the entire liver, and the clinical presentation can be insidious or with many symptoms and signs. The therapeutic approaches involve medical

treatment, minimally invasive procedures and surgery⁴.

The aim of this study is to report 3 cases of Caroli's disease, review the different therapeutic options and suggest a modification of the classic Alonso-Lej classification modified by Todani^{11,12}.

Case 1

A 57-year-old male patient was admitted in the department of Orthopedic Surgery due to hip fracture. Thereafter, he presented pain in the right hypocondriac region, nausea and vomiting, dark urine and fever. The abdominal ultrasound showed a small gallbladder, with

normal walls and absence of gallstones. The size of the extrahepatic bile duct was 6 mm and the intrahepatic bile duct was dilated with probable stones inside. The endoscopic retrograde cholangiopancreatography (ERCP) demonstrated Caroli's disease with diffuse and fusiform cystic dilatation and intrahepatic lithiasis (Fig. 1).

Treatment with antibiotics, vitamin K and ursodeoxycholic acid was initiated, with complete remission of symptoms and normalization of the laboratory tests. The patient died due to myocardial infarction 18 days later.

Case 2

A 45-year-old Chilean woman with multiple uterine fibroids was admitted for scheduled surgery. She had a history of left hepatectomy due to symptomatic Caroli's disease in other center but continued with mild symptoms. The ultrasound revealed changes in the architecture of what would correspond to segment IV. The ERCP reported saccular Caroli's disease of segment IV. The patient underwent hysterectomy and received symptomatic treatment with ursodeoxycholic acid, with favorable response. We recommended surgical

treatment of the residual liver disease, but the patient refused. She evolved with favorable outcome after 2 years of treatment.

Case 3

This patient was a 52-year-old man with a history of chronic alcoholism over the past 17 years and episodes of abdominal pain, jaundice and fever within the past year. The laboratory tests were consistent with cholestasis. The ultrasound reported gallstones with mild dilation of the left intrahepatic bile duct. The magnetic resonance cholangiopancreatography (MRCP) reported Caroli's disease with fusiform dilatation of the intrahepatic bile ducts of the left liver lobe. Treatment with antibiotics and ursodeoxycholic acid was initiated, with favorable response. One month after the first hospitalization he underwent left lateral hepatic sectionectomy and was discharged 48 hours later. The patient was followed-up for 3 years with favorable outcome, but did not give up drinking.

Discussion

Caroli describes two types of this disease; one is associated with hepatic fibrosis and is currently known as Caroli's syndrome or Grumbach's disease^{4,7,10}. Until 1984, 162 cases of Caroli's disease had been reported. The estimated incidence of Caroli's disease is 1 in 1,000,000 newborns. Males and females are equally affected⁵. Caroli's disease is an autosomal recessive disorder, although some authors described cases of dominant type^{4,8}. The congenital defect results from a malformation in the remodeling of the embryonic ductal plate at the differentiation level of the intrahepatic ducts, causing fibrosis and dilatation in about 93% of the patients³. Fibrosis usually begins at the hilum and progresses to the periphery of the liver so that disease extent could be directly related to the level of the remodeling process of the ductal plates which would justify the different forms of the disease (segmental, lobar, diffuse, etc.)³⁻⁵.

Caroli's disease is characterized by involvement of larger intrahepatic bile ducts, but when the entire intrahepatic biliary tree is involved, fibrosis develops and the condition is designated Caroli's syndrome. The disease may be associated with polycystic kidney disease as both conditions share genetic determinants and have been associated with two genes: PKHD1 gene encoding fibrocystin, and MDR3 gene encoding the transmembrane transporter lecithin⁴.

The most common clinical presentation

■ FIGURE 1



Endoscopic retrograde cholangiopancreatography showing diffuse Caroli's disease with fusiform cystic dilatation and intrahepatic lithiasis.

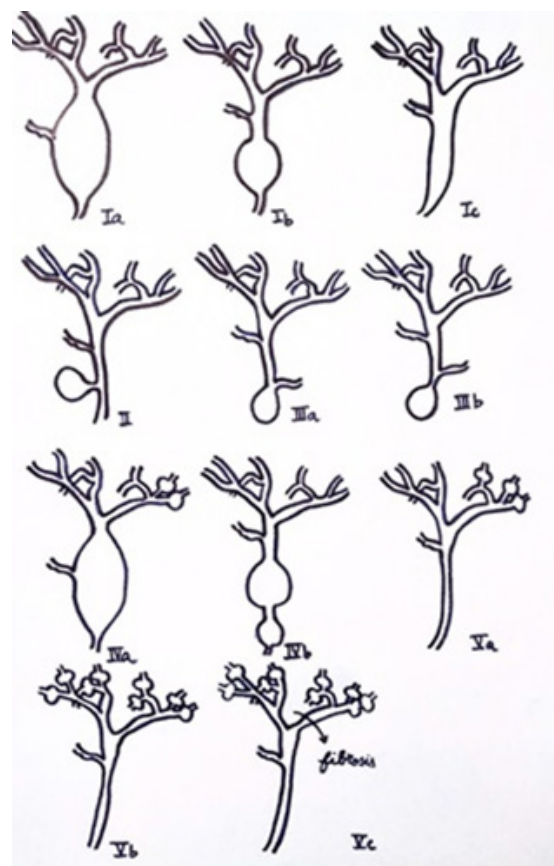
is recurrent pain accompanied by jaundice and sometimes with fever, as in 2 of our patients. The high association of intrahepatic lithiasis, as in one of the cases presented, leads to the development of cholangitis, which is sometimes the predominant presentation. Patients with Caroli's syndrome and severe fibrosis may present with symptoms of liver failure and gastrointestinal bleeding due to portal hypertension⁴⁻⁹. Ultrasound and computed tomography scan will demonstrate cystic dilatation of the bile ducts, sometimes associated with intrahepatic lithiasis. Computed tomography usually shows the "central dot" sign, which is considered the pathognomic finding of Caroli's disease⁵. Cholangiography provides an accurate diagnosis of Caroli's disease, as it happened with our patients. Due to its noninvasive nature, MRCP is the method of choice, but ERCP has the greatest sensitivity and offers therapeutic options⁵. Percutaneous transhepatic cholangiography (PTHC) may be indicated, but we consider its use exceptional. The most common differential diagnoses are type IV choledochal cysts, primary sclerosing cholangitis and polycystic liver disease⁵.

Caroli's disease is associated with a higher incidence of cholangiocarcinoma, similarly to congenital dilatation of the extrahepatic bile duct; this association is about 7% and constitutes an important factor when defining the therapeutic management¹³. Treatment strategies range from ursodeoxycholic acid, which we have used in the 3 patients with favorable response, to orthotopic liver transplantation. The modification by Todani incorporated Caroli's disease to the classification. A few years ago, we suggested a modification based on the therapeutic options⁹. Now, we propose a categorization of type V cysts of this classification into 3 subtypes according to the extent of Caroli's disease, in type Va (segmental or lobar), Vb (diffuse, with involvement of both hepatic lobes) or Vc (Caroli's syndrome) (Fig. 2).

This subclassification can guide the therapeutic approach using an algorithm we have created (Fig. 3), which incorporates liver resection, medical treatment, and liver transplantation.

Finally, in patients with type Va cysts (segmental disease), liver resection of the area compromised provides a definitive solution^{5,7,9}. The use of ERCP with bile duct clearance in patients with intrahepatic

■ FIGURE 2

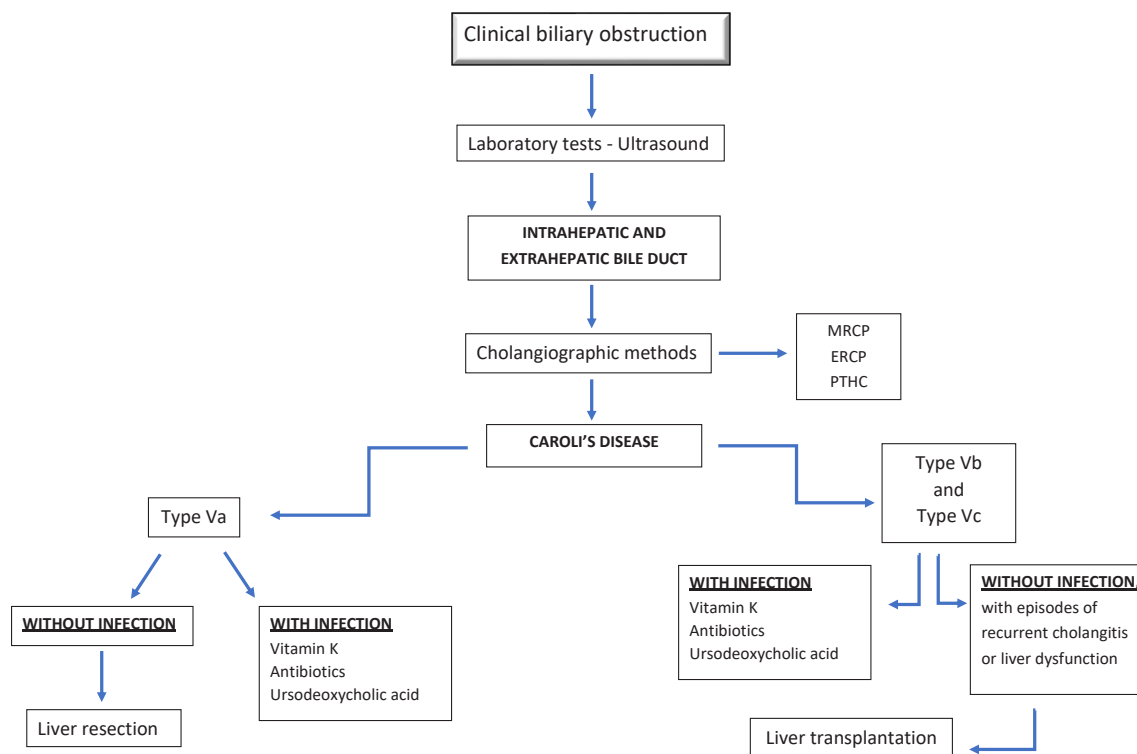


Alonso-Lej classification modified by Todani, incorporating Caroli's disease as type V cysts with three subtypes.

lithiasis reduces the number of episodes of recurrent cholangitis. Morbidity and mortality in emergency surgery during an episode of cholangitis may reach 80% and 20-40%, respectively⁵. In our opinion, ERCP, ursodeoxycholic acid and antibiotic therapy are bridges to a definitive treatment which is orthotopic liver transplantation in types Vb and Vc with significant liver dysfunction, as different authors have suggested, with survival rates at 1, 3 and 5 years of 79.9%, 72.4% and 72.4%, respectively^{7,14}.

In conclusion, the diagnosis of Caroli's disease requires high level of suspicion, and the therapeutic approach provides multiple options.

■ FIGURA 3



Diagnostic and therapeutic algorithm proposed based on the modified classification. MRCP, magnetic resonance cholangiopancreatography; ERCP, endoscopic retrograde cholangiopancreatography; PTHC, percutaneous transparietohepatic cholangiography

Referencias bibliográficas /References

- Oria A. Enfermedad de Caroli. Un dilema terapéutico en una patología mal definida. Acta Gastroenterol Latinoam. 1998;28:227-8.
- Burt M, Chambers S, Chapman B, Strack M, Throughton M. Two cases of Caroli's disease: diagnosis and management. J Gastroenterol Hepatol. 1995; 9:194-7.
- Zhang D, Ji Z, Shen X, Liu H, Pan B, et al. Caroli's Disease: a report of 14 patients and review of the literatura. J Dig Dis. 2012; 13:491-5.
- Bruguera M, Ríos E. Enfermedad de Caroli. Gastroenterol Hepatol. 2006; 29:462-6.
- Yonem O, Bayraktar Y. Clinical characteristics of Caroli's disease. World J Gastroenterol. 2007; 13:1930-33.
- Issar P, Issar S. Caroli's disease. Indian J Gastroenterol. 2013. DOI 10.1007/s12664-013-0403-5
- Moslim M, Gunasekaran G, Vogt D, Cruise M, Morris-Stiff G. Surgical management of Caroli's disease: single center experience and review of the literature. J Gastrointest Surg. 2015; 19(11):2019-27. DOI 10.1007/s11605-015-2918-9
- Nari G, Prenna J, Moreno E, Oliva F, Olivares S. Enfermedad de Caroli: presentación de un caso y revisión de la literatura. Acta Gastroenterol Latinoam. 1998;28:209-11.
- Nari G, Nassar M, Moreno E, Ponce O. Dilatación quística congénita de las vías biliares. Cir Gen. 2001; 23:168-71.
- Caroli J, Corcos V. Dilatation congenitale des voies biliaires intrahepatiques. Rev Med Chir Mal Foie. 1964; 39:1-7.
- Alonso-Lej F, Rever W, Pessagno D. Congenital choledochal cyst, with a report of and analysis of 94 cases. Int Abstr Surg. 1959;108:1-9.
- Todani T, Watanabe Y, Narusue M, Tabuchi K, Okajima K. Congenital Bile Duct Cysts. Classification, operative procedures and review of thirty-seven cases including cancer arising from choledochal cyst. Am J Surg. 1977;134:263-9.
- Visser B, Suh I, Way L, Kang S. Congenital choledochal cyst in adults. Arch Surg. 2004; 139:855-62.
- Romine M, White J. Role of transplant in biliary disease. Surg Clin N Am. 2019;99:387-401.