

CASUÍSTICA DA DOENÇA DE CAROLI NOS CHUC

CAROLI'S DISEASE CASE STUDY AT CHUC

Filipa Silva¹, Ana Bento², Fernando Oliveira³

¹ Faculdade de Medicina, Universidade de Coimbra, Portugal

² Assistente Hospitalar de Cirurgia Geral

³ Chefe de Serviço de Cirurgia Geral, Diretor de Serviço

Serviço de Cirurgia B do Centro Hospitalar da Universidade de Coimbra

Contactos:

Filipa Silva

E-mail: Lipas_12@hotmail.com

Morada: Rua Aquilino Ribeiro, n.º.1; Bairro Senhor dos Aflitos; 6420-023 Trancoso, Portugal.

RESUMO

Introdução: A Doença de Caroli é uma doença congênita rara em que há dilatação das vias biliares intra-hepáticas devido a uma malformação do prato ductal biliar. O diagnóstico surge muitas vezes como diagnóstico de exclusão. Os exames *gold standard* para o diagnóstico são a CPRE e a CPT, mas a CPRM tem sido utilizada com mais frequência. O tratamento inclui terapêutica de suporte, endoscópica e cirúrgica.

Objetivos: Realizar um estudo retrospectivo dos doentes diagnosticados e tratados por esta doença nos CHUC comparando os resultados com a literatura internacional recente.

Métodos: Análise retrospectiva dos exames histopatológicos hepáticos realizados nos CHUC entre 2000 e 2012.

Resultados: Foram estudados onze doentes com o diagnóstico histológico confirmado de Doença de Caroli. Foram obtidas informações relativas à caracterização dos doentes, quadro clínico, diagnóstico da doença, tipo de doença, localização, exames complementares de diagnóstico e tratamento.

Conclusões: Neste estudo verificou-se um atraso no tratamento destes doentes em virtude do diagnóstico tardio. A importância do reconhecimento precoce da doença resulta no tratamento atempado e redução da morbidade e mortalidade.

PALAVRAS-CHAVE: Doença de Caroli; Síndrome de Caroli; dilatação das vias biliares intra-hepáticas; colangites recorrentes.

ABSTRACT

Introduction: Caroli's disease is a rare congenital disorder in which the intrahepatic bile ducts dilate due to a biliary ductal plate malformation. It is often a diagnosis of exclusion. The gold standard tests are the CPT and the CPRE, but the CPRE has been used more frequently. The treatment includes supportive, endoscopic and surgical therapy.

Objectives: Conduct a retrospective study of patients diagnosed and treated for this disease at CHUC, comparing the results with actual international literature.

Methods: Retrospective analysis of liver histopathological examinations performed at CHUC between 2000 and 2012.

Results: Eleven patients with confirmed histologic diagnosis of Caroli's disease were studied. Information concerning to characterization of patients, clinical presentation, diagnosis, type of disease, location, diagnostic procedures and treatment were obtained.

Conclusions: In this study occurred a delay in treatment for these patients due to the late diagnosis. The importance of early recognition of this disease lies in the timely treatment and reduction of morbidity and mortality.

KEYWORDS: Caroli's disease; Caroli's syndrome; dilatation of the intrahepatic bile ducts; recurrent cholangitis.

INTRODUÇÃO

A doença de Caroli (DC) é uma patologia hepática colestática que se caracteriza pela dilatação das vias biliares intra-hepáticas. Foi descrita pela primeira vez em 1906 ^[1], e nomeada posteriormente em 1958 por Jacques Caroli ^[2]. É uma doença rara, que afecta 1 em cada 1.000.000 pessoas, mas cuja prevalência parece ter vindo a aumentar, em parte devido à melhoria da capacidade do diagnóstico imagiológico ^[3]. Parece afectar de igual modo homens e mulheres ^[4].

Trata-se de uma doença congénita, de dominância autossómica recessiva, causada por uma malformação do prato ductal biliar que origina uma remodelação dos canais biliares intra-hepáticos de maiores dimensões ^[5], resultando numa destruição inflamatória destes canais, que sofrem posteriormente dilatação e ectasia, podendo esta ser difusa ou localizada.

Parada et al. identificaram uma translocação desequilibrada entre os cromossomas três e oito no parênquima hepático e afirmaram que esta descoberta poderia estar relacionada com o desenvolvimento de colangiocarcinoma ^[6]. Existe uma predisposição dos doentes com DC para o aparecimento de colangiocarcinoma num risco estimado de cem vezes superior ao da população em geral ^[3].

A DC manifesta-se, frequentemente, por episódios repetitivos de colangite ou dor abdominal isolada. A colangite é uma complicação da doença, mas nalguns casos pode constituir a sintomatologia inicial, podendo nas formas severas desencadear a formação de abscessos hepáticos ou sépsis. Além disso, a presença frequente de hepatolitíase nestes doentes pode predispor a estase biliar aumentando o risco de colangite.

A função hepática inicialmente é normal, mas degrada-se progressivamente, devido às colangites recorrentes e à obstrução biliar, culminando em cirrose hepática secundária ^[4].

Ao exame físico poderá ser observada hepatomegália e icterícia. Analiticamente os marcadores de lesão hepática, como a fosfatase alcalina (FA), a gama-glutamil-transpeptidase (gGT), as transaminases glutâmico oxalacética (TGO) e glutâmico pirúvica (TGP) poderão estar aumentados.

Apesar da DC existir desde o nascimento a maioria dos doentes só apresenta sintomatologia após os vinte e cinco anos de idade em consequência da estase biliar, litíase intra-hepática e a ocorrência de colangites de repetição.

Quando existe envolvimento da doença em todos os níveis da árvore biliar (ductos biliares interlobares e ductos biliares principais intra-hepáticos) existe também uma fibrose hepática congénita difusa, que é responsável por ocorrer hipertensão portal em 20% a 50% dos casos com DC. Estes casos são denominados como Síndrome de Caroli (SC) ou simplesmente identificados como doente com DC associada a fibrose hepática congénita ^[3]. Os doentes com SC apresentam uma clínica mais precoce e muitos associam hipertensão portal, hiperesplenismo e varizes esofágicas. Alguns doentes apresentam doença renal associada que pode variar desde ectasia tubular até doença poliquística renal infantil.

Devido ao início fruste da clínica, à progressão silenciosa e à raridade da doença, o diagnóstico é difícil de fazer e muitas vezes tardio, o que conduz a complicações graves e mortalidade elevada. É necessário realizar um diagnóstico precoce e um tratamento atempado.

MATERIAL E MÉTODOS

Foi realizado um estudo retrospectivo de todos os exames histopatológicos hepáticos realizados nos CHUC entre 2000 e 2012, num total de 7994. Identificaram-se e selecionaram-se os doentes com diagnóstico histológico confirmado de DC. As peças para estudo histológico foram obtidas através de biópsia ou estudo da peça operatória dos doentes operados. Foram

revisados os processos clínicos de treze doentes identificados sendo dois deles excluídos desta casuística por registos incompletos no processo e impossibilidade de nova recolha de dados.

As variáveis analisadas foram: dados demográficos do doente, sinais e sintomas, patologias associadas, exames complementares de diagnóstico realizados, patologias associadas, intervenções terapêuticas e procedimentos cirúrgicos realizados. A recolha de todos estes elementos foi feita através dos registos clínicos dos doentes selecionados.

O diagnóstico da doença foi feito através dos parâmetros clínicos, exames de imagem e resultados histopatológicos. O diagnóstico de colangite recorrente baseia-se na presença de dor a nível do quadrante superior direito do abdómen, febre, icterícia e elevação serológica dos biomarcadores hepáticos.

A presença de outros diagnósticos relacionados como cirrose hepática, hipertensão portal e malignização foram também avaliados.

RESULTADOS

Foram estudados onze doentes (numerados de 1 a 11), oito mulheres e três homens, com o diagnóstico histológico confirmado de DC, com idade média de 39,81 anos e idades extremas de 23 e de 60 anos. A incidência da doença neste centro hospitalar é de cerca de 1,6 casos em cada 1000 pessoas.

Quadro Clínico. A doença era sintomática em 100% dos casos reportados, sendo o quadro clínico mais frequente as colangites de repetição (8/11 doentes, 72,7%). A dor abdominal no hipocôndrio direito como sintoma isolado surgiu em cerca de 18% dos doentes (2/11 doentes) e a icterícia como sinal isolado em 9% (1/11 doentes).

<i>Nº. do Doente</i>	<i>Sintomatologia</i>
<i>1</i>	<i>Colangites de repetição</i>
<i>2</i>	<i>Colangites de repetição e cólicas biliares</i>
<i>3</i>	<i>Icterícia</i>
<i>4</i>	<i>Colangites de repetição</i>
<i>5</i>	<i>Colangites de repetição</i>
<i>6</i>	<i>Colangites de repetição</i>
<i>7</i>	<i>Colangites de repetição</i>
<i>8</i>	<i>Dor abdominal</i>
<i>9</i>	<i>Colangites de repetição</i>
<i>10</i>	<i>Dor abdominal e vômitos</i>
<i>11</i>	<i>Colangites de repetição</i>

Tabela 1. Sumário da apresentação clínica dos doentes.

Antecedentes Patológicos. No que diz respeito aos antecedentes patológicos relevantes o **doente número 1** apresentava ovários poliquísticos associados a hipertensão portal com cirrose biliar secundária. Estas patologias estavam presentes desde a infância tendo sido por isso submetido, no passado, a oforectomia direita e a cirurgia de Kasai. O **doente número 2** tinha diabetes e litíase vesicular, tendo sido submetido a colecistectomia. O **doente número 3** apresentava SC associada a hipertensão portal. Os **doentes números 4 e 7** tinham apenas diabetes. O **doente número 8** além de diabetes apresentava também hipercolesterolemia e diverticulose do cólon. Os **doentes números 5, 6 e 9** não tinham nenhuma patologia associada. O **doente número 10** apresentava prolapso da válvula mitral e o **doente número 11** era portador de uma valvulopatia tricúspide e de um quisto hidático. Em nenhum caso havia doença renal associada.

<i>Variável</i>	<i>Nº. de Doentes</i>
<i>Diabetes Mellitus</i>	<i>4</i>
<i>Ovários poliquísticos</i>	<i>1</i>
<i>Litíase vesicular</i>	<i>2</i>
<i>Antecedentes Patológicos</i>	
<i>Prolapso válvula mitral</i>	<i>1</i>
<i>Valvulopatia tricúspide</i>	<i>1</i>
<i>Hipertensão Portal</i>	<i>2</i>

Tabela 2. Sumário dos antecedentes patológicos presentes nos doentes selecionados.

Resultados Laboratoriais. Os marcadores da função hepática (TGO e TGP) encontram-se elevados em dez dos onze doentes. Quatro dos doentes tinham pelo menos um dos marcadores elevados e seis apresentavam elevações de ambos. Quanto aos marcadores de colestase (FA, gGT e Bilirrubina Total) pelo menos um deles estava aumentado em todos os doentes, três tinham pelo menos dois dos marcadores elevados e cinco com elevação dos três.

<i>Variável</i>	<i>Nº. de Doentes</i>	<i>%</i>	
<i>TGO</i>	8	72,7	
<i>TGP</i>	7	63,6	
<i>Laboratório (elevação dos biomarcadores hepáticos)</i>	<i>TGO e TGP</i>	6	54,5
	<i>FA</i>	6	54,5
	<i>gGT</i>	8	72,7
	<i>Bilirrubina total</i>	10	90,9

Tabela 3. Sumário dos resultados laboratoriais.

Localização da doença. A distribuição anatómica da DC era unilateral na maioria dos doentes incluídos (8/11; 72,7%), sendo que o lado esquerdo do fígado foi o mais afectado (6/8; 75%). Na doença localizada à esquerda, dois dos doentes apresentam envolvimento dos segmentos II e III. Em 27,3% dos casos a doença era difusa, estando num dos indivíduos mais localizada ao lado esquerdo do fígado.

<i>Variável</i>	<i>Nº. de Doentes</i>	<i>%</i>	
<i>Localização</i>	<i>Difusa</i>	3	27,3
	<i>Localizada</i>	8	72,7
	<i>À esquerda</i>	6	54,5
	<i>À direita</i>	2	18,2

Tabela 4. Sumário da localização da doença.

Exames Complementares de Diagnóstico. A ecografia abdominal foi realizada em 100% dos doentes. A tomografia computadorizada (TC) abdominal, a ressonância magnética (RM) , a colangiopancreatografia por RM (CPRM) e a colangiopancreatografia endoscópica

retrógrada (CPRE) foram realizados, respectivamente, em 72,7%; 27,3%; 63,6% e 54,5% dos casos.

O **doente número 1** realizou uma ecografia, uma TC e uma RM abdominais, sendo colocado o diagnóstico de colangite esclerosante secundária. O **doente número 2** realizou uma ecografia e uma TC abdominais, uma CPRM e uma CPRE terapêutica tendo-se concluído que o diagnóstico seria uma DC dos segmentos hepáticos II e III. O **doente número 3** realizou uma ecografia e uma TC abdominais identificando-se um SC. O **doente número 4** efetuou uma ecografia e uma TC abdominais seguidas de uma CPRM com diagnóstico de DC. O **doente número 5** fez uma ecografia e uma RM abdominais e uma CPRE tendo-se identificado uma dilatação da via biliar esquerda. O **doente número 6** realizou uma ecografia abdominal, uma CPRM e uma CPRE identificando-se litíase nos segmentos hepáticos II, III e IV. O **doente número 7** realizou uma ecografia e uma TC abdominais, uma CPRM e uma CPRE terapêutica após identificação de uma icterícia obstrutiva. O **doente número 8** fez uma ecografia e uma TC abdominais seguidas de uma CPRM identificando-se ectasia das vias biliares intra-hepáticas associada a litíase intra-hepática. O **doente número 9** realizou uma ecografia e uma TC abdominais, uma CPRM e CPRE terapêutica identificando-se achados sugestivos não só de DC mas também de colangite esclerosante primária. O **doente número 10** efetuou uma ecografia abdominal e uma CPRM identificando alterações sugestivas de DC. Por último, o **doente número 11** realizou uma ecografia, uma TC e uma RM abdominais seguidas de uma CPRE terapêutica tendo-se colocado o diagnóstico de equinocose hepática.

<i>Variável</i>		<i>Nº. de Doentes</i>	<i>%</i>
<i>ECD</i>	<i>Ecografia abdominal</i>	<i>11</i>	<i>100</i>
	<i>TC abdominal</i>	<i>8</i>	<i>72,7</i>
	<i>RM</i>	<i>3</i>	<i>27,3</i>

<i>CPRM</i>	7	63,6
<i>CPRE diagnóstica</i>	6	54,5

Tabela 5. Sumário dos exames complementares de diagnósticos efetuados.

Diagnóstico pré-operatório. O diagnóstico definitivo só obteve concordância com o diagnóstico pré-operatório em cerca de 46% dos casos. O diagnóstico pré-operatório foi obtido pela associação da informação clínica e dos exames complementares realizados e o diagnóstico definitivo foi obtido após estudo da peça operatória.

<i>Diagnóstico pré-operatório</i>	<i>Diagnóstico definitivo</i>
<i>(Doente nº. 1) Colangite esclerosante primária</i>	<i>Doença de Caroli difusa</i>
<i>(Doente nº. 2) Doença de Caroli segmentar</i>	<i>Doença de Caroli bilobular à esquerda</i>
<i>(Doente nº. 3) Fibrose hepática congénita / Doença de Caroli</i>	<i>Síndrome de Caroli difuso</i>
<i>(Doente nº. 4) Doença de Caroli</i>	<i>Doença de Caroli lobular à direita</i>
<i>(Doente nº. 5) Dilatação da via biliar esquerda</i>	<i>Doença de Caroli bilobular à esquerda</i>
<i>(Doente nº. 6) Litíase intra-hepática dos segmentos II, III, IV</i>	<i>Doença de Caroli difusa</i>
<i>(Doente nº. 7) Icterícia obstrutiva</i>	<i>Doença de Caroli segmentar à esquerda</i>
<i>(Doente nº. 8) Ectasia vias biliares intra- hepáticas</i>	<i>Doença de Caroli segmentar à esquerda</i>
<i>(Doente nº. 9) Doença de Caroli / Colangite esclerosante primária</i>	<i>Doença de Caroli segmentar à esquerda</i>
<i>(Doente nº. 10) Doença de Caroli</i>	<i>Doença de Caroli segmentar à esquerda</i>
<i>(Doente nº. 11) Equinococose hepática</i>	<i>Doença de Caroli segmentar à direita</i>

Tabela 6. Comparação entre o diagnóstico pré-operatório e definitivo de cada um dos doentes.

Tratamento Médico. Os tratamentos prévios à cirurgia, efectuados em dez dos onze doentes, consistiram em antibioterapia em 63,6% dos doentes (7/11), CPRE terapêutica em 36,4% (4/11) e administração de ácido ursodesoxicólico num doente.

<i>Variável</i>		<i>Nº. de Doentes</i>	<i>%</i>
<i>Tratamento Médico</i>	<i>Antibioterapia</i>	7	63,6
	<i>CPRE diagnóstica e terapêutica</i>	4	36,4
	<i>Ácido Ursodesoxicólico</i>	1	9,1
	<i>Nenhum</i>	1	9,1

Tabela 7. Sumário dos tratamentos médicos realizados.

Tratamento Cirúrgico. Em dois dos doentes com DC difusa optou-se pelo transplante hepático. Nos restantes doentes optou-se por uma hepatectomia direita (dois doentes) ou esquerda (sete doentes).

<i>Variável</i>		<i>Nº. de Doentes</i>	<i>%</i>
<i>Procedimentos</i>	<i>Transplante hepático</i>	2	18,2
	<i>Cirúrgicos</i>		
	<i>Hepatectomia</i>	9	81,8
	<i>Direita</i>	2	18,2
	<i>Esquerda</i>	7	63,6

Tabela 8. Sumário dos tratamentos cirúrgicos realizados.

DISCUSSÃO

Neste estudo parece haver uma predileção pelo sexo feminino apesar de em outros estudos realizados a relação entre homens e mulheres afectados parecer ser semelhante ^[4]. No que diz respeito à incidência esta parece estar acima do relatado na literatura ^[3].

A DC é caracterizada por dilatações saculares, congénitas e segmentares da vias biliares intra-hepáticas sem outras alterações histológicas a nível hepático ^[7].

Foram descritas duas apresentações diferentes da mesma doença: o tipo simples esporádico e o tipo fibroso. O primeiro está muitas vezes limitado a um dos lobos hepático, sendo maioritariamente afetado o lobo esquerdo, doença segmentar. O segundo tipo envolve todo o fígado e pode estar associado a fibrose hepática crónica ou outras condições como sejam as dilatações dos túbulos colectores renais ou a doença poliquística renal, doença difusa ^[8,9,10]. Neste estudo a localização mais frequente desta doença foi a forma localizada, com maior tropismo para o parênquima hepático esquerdo, o que está de acordo com a literatura.

O SC é uma condição descrita em 1964 ^[11]. As manifestações clínicas surgem em idades mais jovens e a clínica vai depender da lesão predominante ^[12]. Se há ectasia das vias biliares intra-hepáticas a clínica traduz a presença de hepatolítiase, colangite e, ocasionalmente, abscessos hepáticos e sépsis. Se a lesão predominante for a fibrose hepática, clinicamente vão ocorrer sinais e sintomas de hipertensão portal, sendo o mais frequente as hematemeses ^[13]. Pode, ainda, complicar-se de episódios de pancreatite, linfadenopatia portal obstrutiva ou sépsis extra-biliar. Na doença avançada está muitas vezes associada à presença de fibrocolangiomatose, que, frequentemente, é a causa da hipertensão portal. O desenvolvimento de cirrose biliar secundária pode também ocorrer ^[14]. No nosso estudo houve um doente com SC.

A literatura identifica a colangite aguda recorrente como o principal quadro clínico de apresentação da doença em 64% dos doentes ^[15], o que está de acordo com a nossa série, em que

a percentagem de colangites afetava cerca de 72,7% dos doentes. No entanto, é de salientar que a dor abdominal recorrente e a icterícia surgiram em alguns doentes como sintomas isolados.

Os achados laboratoriais são inespecíficos. Tipicamente apresentam elevações da fosfatase alcalina, bilirrubina direta e transaminases. A função hepática encontra-se, inicialmente, bem preservada, mas pode ser afectada pelas lesões hepáticas causadas pelas colangites de repetição ^[15]. No nosso estudo, os marcadores serológicos da função hepática e colestase encontravam-se elevados na maioria dos doentes. A raridade da doença e a sintomatologia inespecífica leva ao baixo índice de suspeição e conseqüentemente à deterioração da função hepática em consequência de lesões motivadas por infeções repetidas.

A DC tem sido associada com outras doenças hereditárias e adquiridas, particularmente com as doenças renais quísticas. Muitos casos de doença renal poliquística autossómica dominante têm sido relatadas em pacientes com DC, havendo menos relatos de doença poliquística autossómica recessiva ^[16, 17]. Na nossa casuística apenas uma doente apresentava cirrose biliar secundária a SC, confirmada histologicamente pela presença de fibrose hepática congénita. Clinicamente apresentava icterícia e sinais de hipertensão portal com ascite moderada. No estudo complementar identificou-se varizes esofágicas e shunt espleno-renal.

O diagnóstico de DC é muitas vezes difícil e surge, frequentemente, como diagnóstico de exclusão ^[18]. Histologicamente, as principais características macroscópicas e microscópicas são a presença de dilatações das vias biliares, não-obstrutivas, com protusões bulbares intraluminais da parede ductal e extensões vasculares intra-ductais contendo uma parte do portal venoso e canais arteriais hepáticos que atravessam o verdadeiro lúmen e terminam dentro dele ^[19]. O diagnóstico definitivo de DC baseia-se na demonstração de continuidade entre as lesões quísticas e a árvore biliar ^[15]. Todas estas alterações podem ser identificadas através de estudos imagiológicos.

Inserir figura 1

Os exames *gold standard* de diagnóstico são a CPRE e a colangiografia transhepática percutânea (CPT) porque permitem uma boa visualização das vias biliares intra-hepáticas sendo exames de diagnóstico e terapêuticos. Contudo, estes exames acarretam um risco acrescido ao poderem precipitar um episódio de colangite ^[20]. É um exame que necessita de experiência para a sua realização pois tem um índice de morbimortalidade que não é desprezável. A ecografia e a TC são capazes de identificar quistos hepáticos e, por vezes, pode ser visível a presença de litíase intra-hepática. No entanto, existem limitações quanto à diferenciação de quistos hepáticos sendo, muitas vezes, difícil o diagnóstico diferencial com a doença poliquística do fígado ^[3]. A TC pode mostrar *dot signs* centrais em pacientes portadores de DC que correspondem a feixes fibromusculares presentes na veia porta e no ramo da artéria hepática formando saliências a nível das dilatações saculares. A presença deste sinal na TC é um achado patognomónico da DC e pode, também, ser visível na ecografia ^[21].

Inserir figura 2

Por outro lado, pequenas séries têm demonstrado uma boa acuidade da CPRM na detecção e classificação dos quistos do colédoco ^[22]. A natureza não invasiva desta técnica conjuntamente com a capacidade em detectar anomalias do parênquima hepático e complicações tem aumentado o seu uso como exame inicial de diagnóstico ^[20]. Por permitir a visualização de toda a via biliar e parênquima hepático a CPRM é, também, capaz de identificar a extensão e a severidade da doença ^[23]. Esta técnica, também, parece ser útil na detecção de colangiocarcinoma em doentes com quistos do colédoco, mostrando os estudos uma taxa de detecção de 87% ^[22].

Do nosso estudo depreende-se que o primeiro exame a realizar é uma ecografia abdominal na suspeita de qualquer patologia que possa envolver o fígado e vias biliares devido à facilidade de acesso no nosso hospital e ao facto de ser um exame sem riscos e de baixo custo. Seguidamente as alternativas colocam-se entre a TC abdominal e CPRM. A CPRE tem a vantagem de ser diagnóstica e terapêutica. Apesar do risco há vantagens na sua utilização devido ao benefício terapêutico [24, 25]. No nosso hospital há uma grande experiência na realização de CPRE por uma equipa diferenciada de Gastroenterologistas, tendo sido realizada a seis dos onze doentes, quatro dos quais com intervenção terapêutica.

O diagnóstico diferencial para os doentes que apresentam uma clínica semelhante à da DC é amplo e inclui patologias como a colangite esclerosante primária (CEP), colangite piogénica recorrente (CPR), doença poliquística hepática, quistos do colédoco, papilomatose biliar e dilatação biliar ocasionalmente obstrutiva. A CEP e as colangites piogénicas podem estar associadas a dilatações dos canais biliares, estenose, cálculos intra-hepáticos e malignidade. No entanto, na CEP as dilatações raramente são saculares e é mais comum serem isoladas e fusiformes. Além disso, em 70% dos doentes caucásianos esta patologia coexiste com doença inflamatória intestinal [15]. Pacientes com doença poliquística podem apresentar não só quistos hepáticos mas também renais. Uma diferença entre este tipo de quistos daqueles presentes na DC é que estes, raramente, comunicam com os canais biliares. Além disso, estes doentes apresentam, habitualmente, canais biliares intrinsecamente normais. O diagnóstico de CPR é o mais difícil de excluir porque estes doentes podem desenvolver sépsis e têm dilatações intra e extra-hepáticas das vias biliares. Caso as dilatações sejam saculares favorecem o diagnóstico de DC pois são pouco frequente na CPR. Relativamente aos quistos do colédoco, tanto estes como aqueles presentes na DC resultam de anomalias genéticas dos canais biliares. No entanto, enquanto na DC estão presentes dilatações segmentares intra-hepáticas da árvore biliar, os quistos do

colédoco ocorrem a nível do canal biliar comum ^[26]. A DC é classificada como tipo V na classificação de Todani para os quistos do colédoco.

Nesta série o diagnóstico diferencial fez-se maioritariamente com CEP, dilatações das vias biliares, litíase hepática, icterícia obstrutiva e um caso de equinococose hepática.

Alguns autores estimam que o risco de transformação maligna se situa entre os 5 e os 25% ^[3, 10, 27, 28]. O desenvolvimento de colangiocarcinoma parece estar mais relacionado com a inflamação constante e as lesões provocadas a nível do epitélio biliar do que com a estase biliar ^[29]. No entanto, o mecanismo fisiopatológico exato permanece, ainda, desconhecido. Em muitos doentes, a morbimortalidade está relacionada com as complicações, infecções e malignidade, podendo culminar na morte cinco a dez anos após o aparecimento das colangites ^[4]. Nesta série não se verificou a presença de transformação maligna.

Na terapêutica destes doentes recorre-se ao ácido ursodesoxicólico para o alívio dos sintomas dolorosos, tentando corrigir quantitativamente as alterações da bÍlis, prevenindo a formação e favorecendo a dissolução de cálculos de colesterol, mas o seu efeito parece ser pouco relevante à analgesia, antibioterapia e no tratamento das complicações relacionadas com a hipertensão portal ^[30].

O tratamento pré-operatório mais frequente é o da colangite, com recurso à antibioterapia administrada em sete dos doentes (63,6%). Procedimentos de drenagem através de CPRE ou CPT são importantes e a esfínterectomia pode ajudar na drenagem biliar e na remoção dos cálculos diminuindo assim as episódios de colangite ^[15].

O momento ideal para o tratamento cirúrgico é, ainda, discutível porque o tempo e a gravidade da doença variam substancialmente de doente para doente. As indicações para a sua realização incluem a falência do tratamento médico, suspeita de malignidade ou presença de sintomas associados à fibrose hepática crónica ^[10].

A escolha de um procedimento cirúrgico em detrimento de outro varia com a localização e extensão da doença, associação com doença hepática crônica ou doença renal e risco de malignização [31]. Na doença segmentar o tratamento cirúrgico de eleição é a hepatectomia parcial [3]. Quando há envolvimento bilobar e na ausência de fibrose hepática ou cirrose, as resseções hepáticas extensas estão indicadas [10, 32]. Nos casos de localização bilateral, mas sem envolvimento do parênquima ou hipertensão portal, a anastomose bilio-digestiva com *clearance* ductal poderá ser uma opção após o tratamento conservador ineficaz [25, 32-35], apesar do risco de desenvolvimento a longo prazo de colangiocarcinoma [3]. No entanto, no estudo desenvolvido por Lendoire *et al.*, os doentes submetidos a anastomose bilio-digestiva mostraram função hepática normal sem fibrose progressiva durante um seguimento de nove anos, sendo a incidência de colangiocarcinoma similar a outras séries publicadas [3, 10]. Outros autores propõem a realização de transplante hepático, mas esta parece ser a opção mais adequada em doentes com colangites recorrentes, refractárias a medidas conservadoras, cirrose biliar secundária, fibrose hepática congénita associada a hipertensão portal e, especialmente, em casos de envolvimento bilateral [11].

Durante este estudo a hepatectomia foi a abordagem cirúrgica preferida, uma vez que a apresentação mais frequente da doença foi a localizada. A hepatectomia esquerda é mais frequente que a direita, já que a DC localizada ocorre, na maioria dos casos, à esquerda. Nos casos de doença difusa a opção cirúrgica adoptada foi o transplante hepático.

CONCLUSÕES

A DC é uma entidade pouco frequente já que durante doze anos apenas treze casos foram diagnosticados. No entanto, comparativamente ao relatado na literatura, a incidência neste estudo parece estar aumentada. Todavia, importa referir que o atraso de diagnóstico deve-se à falta de experiência clínica com esta patologia, em que a clínica passa, muitas vezes, despercebida e os exames imagiológicos não estão, em muitos hospitais, facilmente disponíveis.

Neste estudo verificou-se um atraso no tratamento definitivo destes doentes pois foram tardiamente diagnosticados. A maioria dos doentes apresentava histórias de colangites de repetição tratadas conservadoramente sem que o doente tivesse sido submetido a qualquer estudo. A raridade da doença e a sintomatologia inespecífica conduz a um atraso diagnóstico e a um estabelecimento de lesões hepáticas irreversíveis.

O tratamento definitivo é a resseção da região hepática com doença devendo estes doentes serem referenciados para um hospital com experiência em cirurgia hepática e transplantação.

CONFLITO DE INTERESSES

Os autores declaram não haver conflito de interesses.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- [1] Vachell H, Stevens W. Case of intrahepatic calculi. *Br Med J* 1906; 1:434-436.
- [2] Caroli J, Couinaud C, Soupault R, P. Porcher, J. Etévé. (A new disease, undoubtedly congenital, of the bile ducts: Unilobar cystic dilation of the hepatic ducts). *Sem Hop* 1958;34:496/SP.
- [3] Kassahun WT, Kahn T, Wittekind C, Mossner J, Caca K, Hauss J, et al. Caroli's disease: liver resection and liver transplantation. Experience in 33 patients. *Surgery* 2005; 138:888-898.
- [4] Habib S, Shakil O, Couto O, Demetris A, Fung J, Marcos A, et al. Caroli's Disease and Orthotopic Liver Transplantation. *Liver Transplantation* 2006;12:416-421.
- [5] Desmet VJ. Congenital dilatation of the intrahepatic bile ducts: Variations on the theme "ductal plate malformation". *Hepatology* 1992; 16:1069.
- [6] Parada LA, Hallen M, Hagerstrand I, Tranberg KG, Johansson B. Clonal chromosomal abnormalities in congenital bile duct dilatation (Caroli's disease). *Gut* 1999; 45: 780-782.
- [7] Sherlock S, Dooley J. *Diseases of the liver and biliary system*. Ninth edition. Oxford. Blackwell; 1993, pp. 552-553.
- [8] Jeha GS, Tatevian N, Heptulla RA. Congenital hypothyroidism in association with Caroli's disease and autosomal recessive polycystic kidney disease: patient report. *J Pediatr Endocrinol Metab* 2005; 18:315-318.
- [9] Waters D, Dorney F, Gruca M, Martin H, Howman-Giles R, Kan A, et al. Hepatobiliary disease in cystic fibrosis patients with pancreatic sufficiency. *Hepatology* 1995;21:963-969.
- [10] Bockhorn M, Malagó M, Lang H, Nadalin S, Paul A, Saner F, et al. The Role of Surgery in Caroli's disease. *American College of Surgeons* 2006, June, 6;202:928-932.
- [11] Millwala F, Segev D, Thuluvath P. Caroli's Disease and outcomes After Liver Transplantation. *American Association for the Study of Liver Diseases*, 2008; 14:11-17.

- [12]Caroli J, Corcos V. (Congenital dilatation of the intrahepatic bile ducts). Rev Med Chir Mal Foie 1964;39:1.
- [13]Summerfield JA, Nagafuchi Y, Sherlock S, et al. Hepatobiliary fibropolycystic diseases. A clinical and histological review of 51 patients. J Hepatol 1986; 2:141-156.
- [14]Forbes A, Murray L. Cystic disease of the liver and biliary tract. Gut 1991; Supp. S116-122.
- [15]Yonem O, Bayraktar Y. Clinical characteristics of Caroli's disease. World J Gastroenterol 2007 April 7; 13(13): 1930-1933.
- [16]Yonem O, Ozkayar N, Balkanci F, et al.: Is congenital hepatic fibrosis a pure liver disease? Am J Gastroenterol 2006, 101:1253–1259.
- [17]Mousson C, Rabec M, Cercueil JP, et al.: Caroli's disease and autosomal dominant polycystic kidney disease: a rare association? Nephrol Dial Transplant 1997, 12:1481–1483.
- [18]Rompelman S, Hart W, Koopmans R. (Clinical thinking and decision making in practise. 4 times ERCP, 6 times ultrasonography of the upper abdomen and 3 CT-scan for a women with recurrent fever and bacteriemia. J Ned Tijdschr Geneesk 2001; 145:2264-2270.
- [19]Keramidas D, Kapouleas G, Sakellaris G. Isolated Caroli's disease presenting as an exophytic mass in the liver. Pediatr Surg Int 1998; 13: 177-179
- [20]Ananthakrishnan A and Saeian K. Caroli's Disease: Identification and treatment Strategy. Current Gastroenterology Reports 2007, 9:151–155.
- [21]Miller W, Sechtin A, Campbell W and Pieters P. Imaging Findings in Caroli's Disease. AJR 1995;165:333-337.
- [22]Park DH, Kim MH, Lee SK, et al.: Can MRCP replace the diagnostic role of ERCP for patients with choledochal cysts? Gastrointest Endosc 2005, 62:360–366.
- [23]Guy F, Cognet F, Dransart M, Cercueil J, Conciatori L, Krausé D. Caroli's disease: magnetic resonance imaging features. Eur Radiol 2002,12:2730–2736.

- [24]Dagli U, Atalay F, et al. Caroli's disease: 1977-1995 experiences. Eur. J. Gastroenterol. Hepatol. 1998; 10:109-112.
- [25]Naga M, Suleiman D. Endoscopic management of choledochal cyst. Gastrointest Endosc 2004, 59:427-432.
- [26]Lu S, Debian K. Cystic diseases of the biliary tract. In: Yamada T, Alpers DH, Kaplowitz N, Laine L, Owyang C, Powell DW. Textbook of Gastroenterology. Philadelphia: Lippincott Williams and Wilkins, 2003: 2225-2233.
- [27]Dayton M, Longmire W Jr, Tompkins R. Caroli's disease: a premalignant condition? Am J Surg 1983;145:41-48.
- [28]Chapman R. Risk factors for biliary tract carcinogenesis. Annals of Oncology 1999;10:308-311.
- [29]Wang Z, Yan L, Li B, Zeng Y, Wen T, Wang W. Orthotopic liver transplantation for patients with Caroli's disease. Hepatobiliary e Pancreatic Diseases International 2008;7:97-100.
- [30]Habib S, Shaikh O. Caroli's Disease and Liver Transplantation. Liver Transplantation 2007;14:2-3.
- [31]Lendoire J, Raffin G, Grondona J, Bracco R, Russi R, Ardiles V et al. Caroli's Disease: Report of Surgical Options and Long-Term Outcome of Patients Treated in Argentina. Multicenter Study. Journal Gastrointestinal of Surgery 2011; 15:1814-1819.
- [32]Ulrich F, Steinmuller T, Settmacher U, Muller A, Jonas S, Tullius S et al. Therapy of Caroli's Disease by Orthotopic Liver Transplantation. Transplantation Proceedings 2002; 34:2279-2280.
- [33]Madjov R, Chervenkon P, et al. Caroli's disease. Report of 5 cases and review of literature. Hepatogastroenterology 2005; 52:606-609.
- [34]Pimentel M. Enfermedad de Caroli. Rev Chilena de Cirurgia 2004;56:426-433.

[35]Lendoire J, Schelotto B, et al. Bile duct cyst type V (Caroli's disease): surgical strategy and results. HPB (Oxford) 2007; 9:281-284.

LEGENDAS

Figura 1. Peça operatória de um doente com DC.

Figura 2. TC abdominais de dois dos doentes onde são visíveis a presença de múltiplas dilatações das vias biliares intra-hepáticas.

FIGURAS

Figura 1

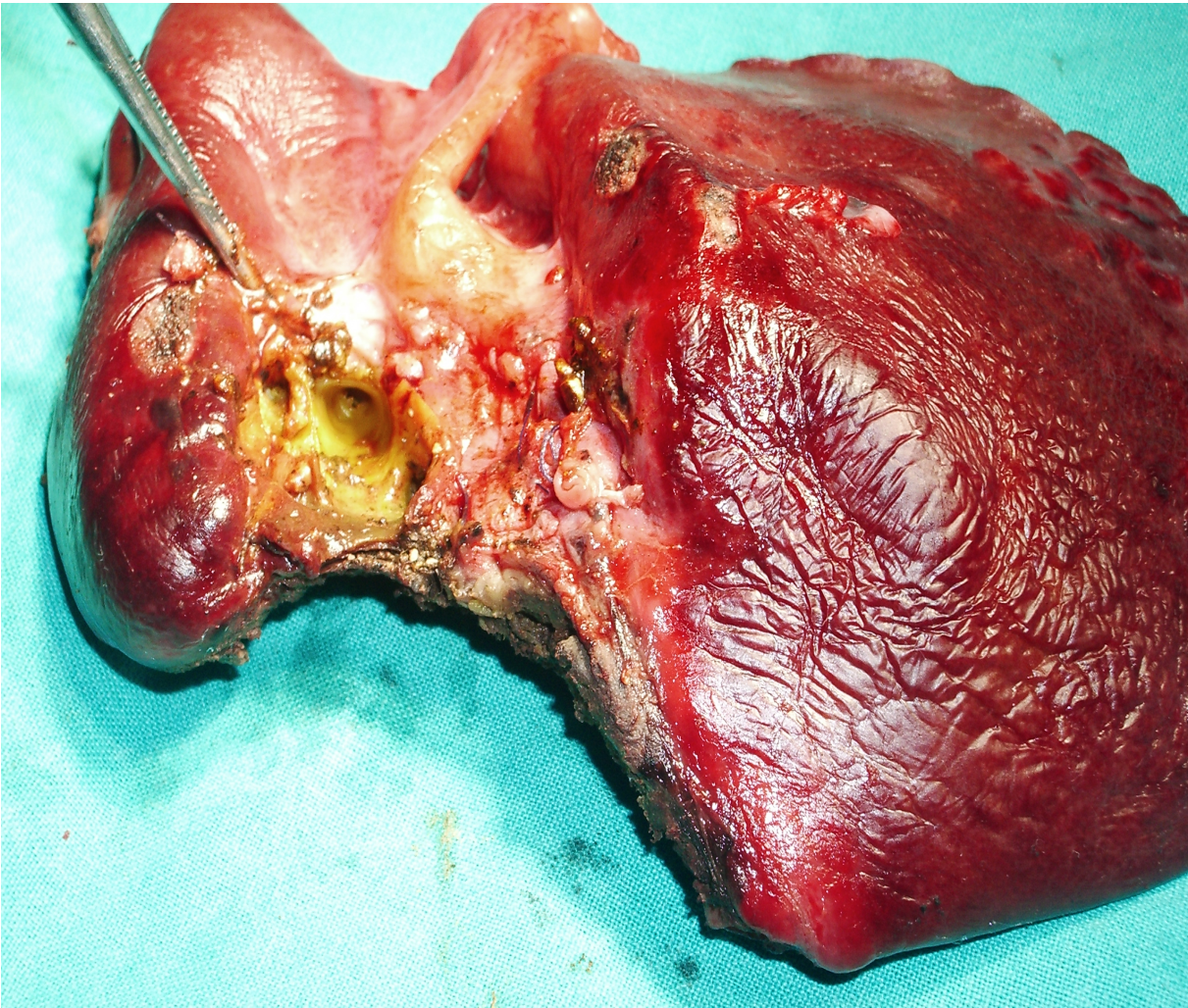


Figura 2

