

ENFERMEDAD DE CAROLI A PROPÓSITO DE DOS CASOS

M. Tercero-Lozano, I. Del Castillo-Codes, R. Martínez-García, J. Ismail-Shukri, E. Baeyens-Cabrera

Unidad de Aparato Digestivo. Complejo Hospitalario de Jaén. Jaén. España.

Introducción

La enfermedad de Caroli (EC), o ectasia comunicante de las vías biliares intrahepáticas, es una malformación congénita poco frecuente, caracterizada por múltiples dilataciones saculares o quísticas de las vías biliares intrahepáticas. Fue descrita por primera vez por Caroli et al¹, en 1958, como una entidad clínica consistente en colangitis, litiasis intrahepática y abscesos hepáticos. Posteriormente, se han descrito dos variedades, una forma pura o enfermedad de Caroli (tipo 1) y otra forma compleja, asociada a fibrosis hepática congénita, también llamada síndrome de Caroli (tipo 2). La forma compleja es mucho más frecuente que la forma pura. La dilatación quística puede ser difusa, afectando a todo el hígado o estar limitada a una parte del mismo. La asociación con quistes renales y coledocales se aprecia más frecuentemente en la forma compleja.

Caso Clínico

CASO 1: Mujer de 39 años con antecedentes personales de insuficiencia renal crónica (IRC) estadio III de probable origen glomerular, en seguimiento por nefrología y apendicectomía en la infancia. Ingresa por dolor en hipocóndrio derecho, fiebre y coluria de 24 horas evolución. A la exploración destacaba fiebre de 38° C y tinte subictérico de piel y mucosas.

En analítica realizada presentaba serie roja normal, serie blanca con 92 % polimorfonucleares (PMN) y coagulación normal. Bioquímica con bilirrubina total de 2,76 mg/dl, GOT de 77 U/L, GPT de 200 U/L, GGT de 730 U/L y fosfa-

tasa alcalina (FA) de 224 U/L. Serología (virus de las hepatitis A, B y C, hidatidosis y virus de la inmunodeficiencia humana) y autoanticuerpos (antinucleares, antimitocondriales, microsomaes contra hígado y riñón, y antimúsculo liso) negativos, e inmunoglobulinas (IgG, IgA, IgM) normales. En la ecografía abdominal (**Figura 1**) destacaban múltiples imágenes quísticas, más llamativas en lóbulo hepático derecho (LHD), algunas de ellas con imágenes hiperecogénicas en el interior sugerentes de cálculos intraluminales. Leve dilatación de conductos hepáticos derecho e izquierdo y colédoco, con disminución de calibre progresivo distal sin visualizar imágenes intraluminales. Riñón derecho con leve disminución del espesor parenquimatoso, alteración de su ecoestructura y leve dilatación del sistema excretor. Riñón izquierdo de tamaño y ecoestructura normal. En la colangio-RNM se observaban imágenes similares a las ecográficas, con dilatación segmentaria sacular arrosariada de la vía biliar intrahepática (más evidente en el lado derecho), sin afectación extrahepática ni de vesícula biliar y dilatación uretero-pielo-calicial de riñón derecho.

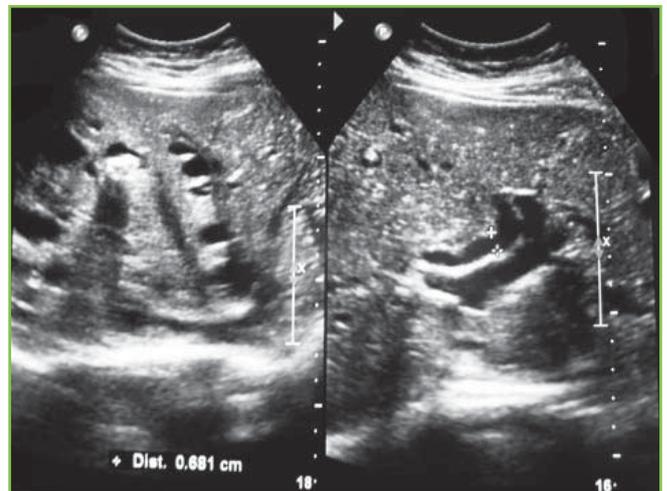


Figura 1

Ecografía abdominal: hígado con múltiples imágenes quísticas, algunas de ellas con ecos intraluminales.

CORRESPONDENCIA

Mercedes Tercero Lozano

mercetercero@hotmail.com



Figura 2

Ecografía abdominal: hígado con múltiples imágenes quísticas.

Con el diagnóstico de colangitis en el contexto de EC se procedió a tratamiento antibiótico de amplio espectro, con buena evolución clínica por parte de la paciente, con desaparición de la fiebre y del dolor abdominal, y mejoría de las cifras analíticas. Al alta se pauta tratamiento médico con ácido ursodesoxicólico y norfloxacino, quedando pendiente de revisión en nuestras consultas.

CASO 2: Mujer de 61 años trasplantada renal por IRC secundaria a poliquistosis hepatorenal, con nefropatía crónica del injerto. Asociaba hipertensión arterial, e hiperparatiroidismo secundario. Ingresó por fiebre y dolor hipocondrio derecho, junto con náuseas y vómitos de varios días de evolución. En la analítica destacaba una serie roja con hemoglobina de 8,4 gr/dl, hematocrito de 24,3 %, VCM 80,9 fl y HCM 27,8 pg. Serie blanca con 13500 leucocitos /mm³ y 97 % PMN. Bioquímica con urea de 74 mg/dl, creatinina de 1,9 mg/dl, GOT 74 U/L, GPT 61 U/L, GGT 730 U/L, FA 199 U/L y bilirrubina total 1,9 mg/dl. Serología de virus hepatitis A, B y C negativa y marcadores tumorales con CEA, Ca 19,9, Ca 125, Ca 15,3 y Alfafetoproteína normales. En la ecografía abdominal (**Figura 2**) y la colangio-RNM se observaba dilataciones quísticas vías biliares intrahepáticas del lóbulo izquierdo, con múltiples imágenes litiásicas en interior. Nefromegalia bilateral con múltiples formaciones quísticas que reemplazan el parénquima renal e injerto renal en FID.

Se procedió a tratamiento antibiótico de amplio espectro con buena respuesta clínica y analítica. Actualmente, la paciente se encuentra en tratamiento con ácido ursodesoxicólico, siguiendo revisiones periódicas en nuestras consultas.

Discusión

La EC es el resultado de un defecto en la remodela-

ción de la placa ductal en la fase de la embriogénesis en que se desarrollan los conductos biliares intrahepáticos de mayor calibre. Esto se asocia, en grado variable, a persistencia de las estructuras biliares embrionarias, fibrosis y dilatación ductal. El remodelado de la placa ductal empieza en el hilio y se extiende a la periferia, por lo que hay un espectro de alteraciones morfológicas que depende del nivel en el que se altera el desarrollo embrionario². La EC es el resultado de la afección de los conductos intrahepáticos mayores, y el síndrome de Caroli aparece cuando, además, están involucrados los pequeños conductos interlobulillares, lo que causa una fibrosis hepática que coexiste con la dilatación quística de las vías biliares intrahepáticas característica de la EC.

Aunque se cree que el quiste de colédoco se origina por una anomalía de la unión biliopancreática y no de la placa ductal, esta malformación puede presentarse en asociación con la EC³. La placa ductal y la diferenciación tubular renal comparten determinantes genéticos, por lo que no es infrecuente la asociación de EC con riñón poliquístico o ectasia tubular renal⁴. Como la forma habitual de poliquistosis renal, la EC se transmite con una herencia autosómica recesiva. Sin embargo, del mismo modo que existe una forma de poliquistosis renal de transmisión autonómica dominante, en algunos casos de EC también hay una penetrancia familiar que sugiere una herencia dominante^{3, 4}. La EC podría estar relacionada con una mutación del gen ABC B4 (ATP-binding cassette), denominado también MDR3 (multidrug-resistance-3), que codifica para una proteína cuya función es el transporte activo de fosfatidilcolina (lecitina) a través de la membrana canalicular de los hepatocitos⁵. Su déficit determina la ausencia de fosfolípidos en la bilis, lo cual acelera la precipitación del colesterol biliar, y la formación de barro biliar y cálculos tanto en la vesícula como en los conductos biliares⁶.

La principal manifestación de la EC son las crisis de dolor abdominal recurrente, usualmente debido a hepatolitiasis, debido al estancamiento biliar. Otra manifestación frecuente de la EC son las crisis de colangitis, que pueden conducir a la formación de abscesos intrahepáticos y sepsis de origen biliar. La colangitis puede ser de aparición espontánea, pero con más frecuencia aparece después de exámenes cruentos del árbol biliar, como la CPRE o intervenciones quirúrgicas (hepatoyeyunostomía o coledocoyeyunostomía) que han permitido la entrada de gérmenes intestinales en el interior del árbol biliar. Los pacientes con EC asociada a fibrosis hepática congénita pueden presentar algunas de las consecuencias de la hipertensión portal, como ascitis y hemorragia digestiva por varices esofágicas⁷. Los procesos inflamatorios de repetición pueden llevar al desarrollo de un colangiocarcinoma, hecho que ocurre entre un 7-14 % de los pacientes con EC⁸.

Los síntomas de la enfermedad pueden aparecer durante la infancia o en la edad adulta; es muy raro que su inicio sea posterior a los 55 años, si bien hay descritos algunos casos en la 7ª y 8ª décadas de la vida^{9, 10}. Generalmente, el diagnóstico de la causa de estos síntomas suele hacerse años después del inicio del cuadro clínico. El examen físico suele mostrar hepatomegalia. Si existe fibrosis hepática congénita, es frecuente detectar una esplenomegalia como consecuencia de la

hipertensión portal. En las pruebas hepáticas, la única anomalía suele ser la elevación de las enzimas de colestasis (gamma-glutamil transpeptidasa [GGT] y fosfatasa alcalina [FA]), con aumentos, en general, poco marcados de la aspartato aminotransferasa (AST) y la alanina aminotransferasa (ALT)⁷.

El diagnóstico se establece mediante técnicas de imagen, como la ecografía abdominal, o la Tac con contraste, siendo la colangio-RNM el mejor método diagnóstico. La observación, en una ecografía abdominal o en una tomografía computarizada, de imágenes de áreas quísticas dentro del hígado, especialmente si contienen imágenes de litiasis en su interior, es altamente sospechosa. Actualmente la colangio-RNM es la prueba de elección no invasiva para la valoración del árbol biliar, quedando reservadas la CPRE o CPTH para casos muy dudosos por el alto riesgo de colangitis bacterianas ascendentes¹¹. El diagnóstico diferencial de la EC se plantea con la colangitis esclerosante primaria, la colangitis recurrente, la enfermedad poliquística hepática, los quistes coledocales y la papilomatosis biliar⁷.

El tratamiento de la EC viene dado por su presentación anatómica y la severidad y frecuencia de los episodios de colangitis, desde el uso de ácido ursodesoxicólico, la profilaxis antibiótica continua y seguimiento para las formas más leves, aunque con pobres resultados⁷. En los dos casos presentados anteriormente, nuestros pacientes mejoraron con tratamiento antibiótico amplio espectro; y actualmente permanecen asintomáticos siguiendo tratamiento de mantenimiento con ácido ursodesoxicólico. En los individuos en quienes se ha efectuado el diagnóstico de EC en el curso de la exploración de una colestasis asintomática, puede ensayarse la administración profiláctica de ácido ursodesoxicólico, que suele mejorar e incluso normalizar las pruebas hepáticas. Ros et al demostraron que la bilis de una elevada proporción de pacientes con EC presenta una sobresaturación de colesterol, lo que justifica este tratamiento, que ejerce, además de un efecto disolutivo de la litiasis de colesterol, un aumento del flujo biliar que facilita la movilización de los microcristales y del barro biliar presente en las áreas dilatadas. En pacientes con EC poco avanzada pero con litiasis intrahepática sintomática, el tratamiento prolongado con ácido ursodesoxicólico puede detener el crecimiento de los cálculos o disolverlos, reducir la frecuencia de los cólicos biliares y normalizar las alteraciones bioquímicas hepáticas¹².

La lobectomía, o el trasplante hepático, son las opciones terapéuticas para las formas más complicadas, según el grado anatómico de afección y su asociación a fibrosis portal y/o hipertensión portal. Si la enfermedad afecta a un segmento o segmentos o la totalidad de un lóbulo, la resección hepática es el tratamiento de elección. Las ventajas de la hepatectomía son la resolución definitiva del problema, eliminando los episodios de colangitis y el riesgo de malignización. La resección está especialmente indicada cuando la EC es monolobar, y existen cambios fibróticos o atrofia en el parénquima hepático¹³. El drenaje de la vía biliar con prótesis biliares y/o esfinterotomías por CPRE ha sido descartado, ya que favorece de forma importante los episodios de colangitis bacterianas recurrentes. Este procedimiento sólo debe ser considerado como un tratamiento intermedio ante una futura actitud quirúrgica.

En aquellos casos en los que se asocia fibrosis portal o afección difusa con episodios recurrentes de colangitis, se ha planteado el trasplante hepático, con buenos resultados. Finalmente, en aquellos pacientes con enfermedad renal asociada, la decisión de trasplante hepatorenal vs trasplante hepático solo es todavía controvertida siendo objeto de numerosos debates^{8, 14}. El seguimiento de por vida de estos pacientes es obligatorio a fin de diagnosticar precozmente una degeneración neoplásica en el hígado residual afecto.

BIBLIOGRAFÍA

1. Caroli J, Soupault R, Kossakowski J, Plocker L, Paradowska M. La dilatation polykystique congénitale des voies biliaires intrahépatiques. *Sem Hop Paris*. 1958; 34:488-95.
2. Desmet VJ. Congenital diseases of intrahepatic bile ducts: variations on the theme "ductal plate malformation". *Hepatology*. 1992; 16:1069-83.
3. 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.
4. D'Agata IDA, Jonas MM, Pérez-Atayde AR, Guay-Woodford LM. Combined cystic disease of the liver and kidney. *Semin Liver Dis*. 1994; 14:215-28.
5. Higgins CF. ABC transporters: from microorganisms to man. *Annu Rev Cell Biol*. 1992; 8:67-113.
6. Jacquemin E, Cresteil D, Manouvrier S, Boute O, Hadchouel M, Smit JJM, et al. Homozygous disruption of the murine mdr2 P-glycoprotein gene leads to a complete absence of phospholipid from bile and to liver disease. *Cell*. 1993; 75:451-62.
7. Yonem O, Bayraktar Y. Clinical characteristics of Caroli's disease. *World J Gastroenterol* 2007; 13(13): 1930-1933.
8. De Kerckhove L et al. The place of liver transplantation in Caroli's disease and syndrome. *Transpl Int*. 2006 May; 19(5):381-8.
9. Samitas E, Caos A. Successful short-term medical management of an elderly man with Caroli's disease. *Am J Gastroenterol*. 1990;85:1019-21.
10. Karaa et al. A Case of Late Onset Caroli's Disease in a 75 Year Old Woman. *Am J Gastroenterol*. 2008; 103 (Supplement 1):S289-S290.
11. Asselah T, Ernst O, Sergent G, L'hermine C, Paris JC. Caroli's disease: a magnetic resonance cholangiopancreatography diagnosis. *Am J Gastroenterol* 1998; 93:109-110.
12. Ros E, Navarro S, Bru C, Gilabert R, Bianchi L, Bruguera M. Ursodeoxycholic acid treatment of primary hepatolithiasis in Caroli's syndrome. *Lancet*. 1993; 342:404-6.
13. Medrano-Caviedes R, Artigas V, Sancho FJ, Marín-Hargreaves G, Rodríguez M, Trías M. Curative partial hepatectomy in adult Caroli's disease. *Cir Esp*. 2007 Apr; 81(4):218-21.
14. Habib S, Shaikh OS. Caroli's disease and liver transplantation. *Liver Transpl*. 2008 Jan; 14(1):2-3.