

DOENÇA DE CAROLI: REVISÃO DE LITERATURA

CAROLI'S DISEASE: LITERATURE REVIEW

ANA RITA OLIVEIRA **PASSOS**^{1*}, ARIEL DA SILVA **LESSA**¹, ERIC ALMEIDA **SANTOS**¹, LUCAS ASSUNÇÃO DUTRA **SOUZA**¹, TALLES EDUARDO COSTA ALVES **LADEIRA**¹, LÉA RACHE **GASPAR**²

1. Acadêmico (a) do curso de graduação do curso de Medicina da Faculdade de Medicina do Vale do Aço (IMES); 2. Professora de Pediatria do curso de Medicina da Faculdade de Medicina do Vale do Aço (IMES).

* IMES – Rua João Patrício Araújo, 179, Veneza I, Ipatinga, Minas Gerais, Brasil. CEP: 35164-251. anaritaoliveirapassos@gmail.com

Recebido em 01/11/2017. Aceito para publicação em 08/11/2017

RESUMO

A doença de Caroli é uma malformação congênita rara, caracterizada pela presença de dilatações saculares, segmentares ou difusas das vias biliares intra-hepáticas. Frequentemente a doença de Caroli permanece assintomática nos primeiros vinte anos de vida e as principais manifestações observadas são dor abdominal no quadrante superior direito, febre, calafrios e icterícia. Os exames de imagem como ultrassom abdominal, tomografia computadorizada, colangiopancreatografia retrógrada endoscópica e a colangiografiatranshepática percutânea são importantes aliados para confirmação diagnóstica. A relevância da DC se deve a elevada morbimortalidade e o conseqüente impacto na qualidade de vida de seus portadores. Paralelamente, tem se demonstrado em publicações recentes, aumento do número de casos diagnosticados, provavelmente, pelo acesso a exames que auxiliam a identificação dos portadores da doença. Esta revisão bibliográfica tem como objetivo estudar os últimos avanços científicos no conhecimento da etiologia e diagnóstico da doença.

PALAVRAS-CHAVE: Doença de Caroli, Ciliopatias, Colangite.

ABSTRACT

Caroli's disease is a rare congenital malformation, characterized by the presence of saccular, segmental or diffuse dilations of the intrahepatic biliary tract. Often Caroli's disease remains asymptomatic in the first twenty years of life and the main manifestations observed are abdominal pain in the upper right quadrant, fever, chills and jaundice. Imaging tests such as abdominal ultrasound, computed tomography, endoscopic retrograde cholangiopancreatography, and percutaneous cholangiografiatranshepatic imaging are important allies for diagnostic confirmation. The relevance of CD is due to high morbidity and mortality and the consequent impact on the quality of life of its patients. At the same time, it has been demonstrated in recent publications, an increase in the number of cases diagnosed, probably, by the access to tests that help the identification of the patients with the disease. This bibliographic review aims to study recent scientific advances in the knowledge of the etiology, and diagnosis.

KEYWORDS: Caroli's disease, Ciliopathies, Cholangitis.

1. INTRODUÇÃO

A Doença de Caroli (DC), inicialmente descrita por Jacques Caroli em 1958 como doença hereditária incomum e caracterizada por múltiplos segmentos císticos ou dilatações saculares não obstrutivas das vias biliares intra-hepáticas^{1,2}. Essa entidade clínica apresenta como quadro clínico: colangite, litíase biliar intra-hepática, abscessos hepáticos, sepse e amiloidose^{3,4}.

A DC é uma malformação congênita que apresenta incidência de 1 para cada 1.000.000 de indivíduos e prevalência crescente, provavelmente pela melhoria do diagnóstico da doença pelo avanço dos exames de imagens^{1,5}. A transmissão ocorre, na maioria dos casos, de forma hereditária, por padrão autossômico recessivo e em alguns casos por herança autossômica dominante^{3,6,7}. Não há predominância de gênero⁸.

Dentre as teorias propostas para explicar a patogênese da DC, a mais factível até o momento, postula a existência de anomalia no desenvolvimento embriológico da placa ductal, em diferentes níveis da árvore biliar intra-hepática, que originaria a malformação nesta região^{9,10}.

A DC apresenta associação com as doenças renais policísticas autossômica recessiva (DRPAR) em 30% dos pacientes e com a doença policística autossômica dominante, em 8 casos, descritos pela literatura¹¹.

Os ductos biliares intra-hepáticos comprometidos na Doença de Caroli são os de tamanho médio e grande, enquanto que na Síndrome de Caroli (SC) são os de tamanho médio e microscópico. A Síndrome de Caroli se observa fibrose hepática congênita, com manifestação clínica de hipertensão portal e tem prevalência de 1 a cada 6.000 a 40.000 recém nascidos^{2,12,13,14,15}.

O objetivo do presente artigo é realizar uma revisão atualizada sobre a DC.

2. MATERIAL E MÉTODOS

Pesquisa bibliográfica na qual foi realizada busca de artigos da literatura nacional e internacional em banco de dados de Ciência em Saúde como Lilacs, IBECs, Medline, Cochrane, Scielo, e Pubmed. As palavras-chave utilizadas foram: “Doença de Caroli”,

“Cisto das vias biliares”, “Colangite recorrente”, “Síndrome de Caroli” e “Ciliopatias”. A partir da pesquisa nos bancos de dados, foram selecionados 28 artigos, incluindo os de maior relevância, maior rigor científico, e menor tempo de publicação. Foram excluídos nesta seleção, os artigos mais antigos e os estudos com amostras muito pequenas. Após leitura e análise das publicações, foram incluídas as informações mais relevantes e pertinentes à Doença de Caroli.

3. DESENVOLVIMENTO

Clinicamente a doença pode permanecer assintomática nos primeiros vinte anos ou apresentar uma forma oligossintomática ao longo da vida do paciente^{16,17,18}. A apresentação clínica mais frequente é a estase biliar decorrente das dilatações e suas complicações: litíase biliar e infecção secundária devido ao retardo do fluxo biliar^{6,19}. A clínica comumente observada é a da colangite recorrente, em 64% dos casos, caracterizada por dor abdominal situada no quadrante superior direito, febre, calafrios e icterícia^{3,19,20,21}.

Normalmente, durante o primeiro episódio de colangite bacteriana da DC não há presença de fatores precipitantes, como realização de exame do ducto biliar, que constitui risco para a precipitação do quadro²².

A anormalidade observada nesta síndrome ocorre durante o desenvolvimento embrionário do sistema porto-biliar, que resulta numa má formação da placa ductal, originada pela proliferação excessiva e ramificação anormal dos ductos intra-hepáticos, associada à mutação do gene PKHD1^{2,23}. A severidade da malformação e o nível de acometimento da árvore porto-biliar irá determinar o espectro de anomalias, incluindo fibrose hepática congênita (ductos microscópicos), síndrome de Caroli (ductos biliares microscópicos e médios) e doença de Caroli (ductos médios e grandes). Alguns autores acreditam que DC e SC são apenas fases diferentes de uma mesma doença².

As complicações frequentes associadas a DC e a SC são a colangite recorrente, a colelitíase, os abscessos intra-hepáticos e a dor abdominal persistente²⁴. São citadas ainda: hepatolitíase, cirrose biliar secundária, sepse, hipertensão portal, amiloidose secundária, pancreatite e colangiocarcinoma^{1,2}. A incidência do colangiocarcinoma é em torno de 7-24%, e o prognóstico é reservado^{1,14}. O diagnóstico é realizado em qualquer idade, porém, é mais comum que ocorra entre a segunda e quarta década de vida¹⁰. A propedêutica laboratorial é pouco expressiva na ausência das crises de colangite. Se observa nesta situação, apenas um discreto aumento de gama glutamil transferase e da fosfatase alcalina²¹.

A conclusão diagnóstica é baseada principalmente nos exames de imagem mostrando as dilatações saculares dos ductos biliares intra-hepáticos⁶. A visualização das comunicações entre os cistos e a árvore biliar para diagnóstico da DC, pode ser realizada

por métodos mais invasivos, como o colangiopancreatografia endoscópica retrógrada (CPRE) e colangiografia transhepática percutânea (PTHC). Esses exames são muito sensíveis para a identificação e caracterização da anatomia da árvore biliar, mas menos usados atualmente, devido ao risco de colangite ascendente¹.

O tratamento da DC é multidisciplinar e irá depender da localização da anormalidade biliar e das características clínicas^{1,25}. As abordagens radiológicas endoscópicas e intervencionistas são úteis no manejo inicial de estenoses e para doença com poucas alterações das vias biliares. A DC pode se apresentar de forma difusa ou segmentar, mas a apresentação mais frequente (80%) é a unilobar, preferencialmente do lobo esquerdo¹. Quando as dilatações estão localizadas em um segmento ou lobo, o tratamento consiste na segmentectomia ou lobectomia, respectivamente, da região afetada^{21,26}. O tratamento definitivo para formas difusas de DC é a ressecção dos segmentos acometidos e, na SC, com fibrose, o transplante hepático ortotópico é o tratamento de escolha¹. Conduta conservadora, como descompressão da via biliar deve ser considerada em alguns casos²⁶.

4. DISCUSSÃO

A colangite recorrente é a manifestação mais comum e a principal causa de morbidade e mortalidade, além de contribuir para o aparecimento de colangiocarcinoma. A expectativa de vida após o primeiro episódio de colangite é de 5-10 anos, que torna o prognóstico mais reservado em pacientes com clínica de episódios^{1,14}.

A SC se inclui em um grupo de distúrbios referidos como ‘ciliopatias’, grupo heterogêneo de distúrbios decorrentes de anormalidades ciliares, estruturas que funcionam como transdutor de sinal entre os espaços extra e intracelular e estão envolvidos no desenvolvimento, morfogênese de tecido e homeostase. Os colangiócitos e o epitélio tubular renal são as células mais afetadas na doença humana²⁷.

A ultrassonografia abdominal utilizada como o método de escolha para a avaliação inicial de pacientes com suspeita de DC, é também realizada como diagnóstico pré-natal²². O achado heterogêneo típico revelado por US abdominal na DC e SC é um parênquima hepático hiperecogênico, com conteúdo anecóico intra-hepático, áreas císticas e feixes fibrovasculares. Revelam também evidências de manifestações de hipertensão portal, como esplenomegalia e ascite^{1,21,22}. Na tomografia computadorizada são visualizadas estruturas císticas hipodensas de variados tamanhos que se comunicam com o sistema biliar²⁶. Um achado neste exame altamente sugestivo de DC é o sinal do ponto central, que consiste no achado de diversas imagens hipodensas, com conteúdo mais hiperdenso em seu interior^{6,21,26}.

O uso do ácido urso desoxicólico é útil no tratamento da litíase hepática primária, reduzindo a

frequência de complicações causadas pela colelitíase²⁵. Nos episódios de colangite bacteriana, o tratamento com antibiótico deve ser instituído, no entanto, o resultado não é previsível em todos os casos, uma vez que em alguns pacientes a administração periódica de antibióticos é eficaz enquanto que em outros pacientes não há efetividade do medicamento²⁸.

5. CONCLUSÃO

A DC, apesar de rara, é responsável por piora na qualidade de vida do paciente portador da doença, e é causa de morbimortalidade. Devido a sua gravidade, o diagnóstico precoce é de suma importância, e o profissional da saúde deve estar atento aos principais sinais e sintomas da doença.

É importante ressaltar que a partir do estabelecimento do diagnóstico, um bom vínculo médico-paciente deve ser formado, uma vez que esses pacientes deverão ser acompanhados por toda a vida.

REFERÊNCIAS

- [1] Moslim MA, Gunasekaran G, Vogt D, Cruise, M, *et al.* Surgical management of caroli's disease: single center experience and review of the literature. *Journal of Gastrointestinal Surgery* 2015; 19(11):2019-27.
- [2] Shenoy P, Zaki SA, Shanbag P, *et al.* Caroli's syndrome with autosomal recessive polycystic kidney disease. *Saudi Journal of Kidney Diseases and Transplantation* 2014, 25(4):840.
- [3] Acioli MA, Costa LRG, Henriques MSM. Diffuse Caroli's disease with atypical presentation: a case report. *Annals of Gastroenterology* 2014, 27:79-81.
- [4] Jang MH, Lee YJ, Kim H. Intrahepatic cholangiocarcinoma arising in Caroli's disease. *Clinical and molecular hepatology* 2014, 20(4):402.
- [5] Grieb D, Feldkamp A, Lang T, *et al.* Caroli disease associated with vein of Galen malformation in a male child. *Pediatrics* 2014, 134(1):e284-e288.
- [6] Conde SRDS, Souza FDS, Lobato ETV, *et al.* Síndrome de Caroli: relato de caso clínico. *Rev. para. Med* 2010, 24(1):33-7.
- [7] Karim ASMB. Caroli's disease. *Indian Pediatrics* 2004, 41:848-50.
- [8] Wang ZX, Li YG, Wang RL, *et al.* Clinical classification of Caroli's disease: an analysis of 30 patients. *HPB* 2015, 17(3):278-83.
- [9] Sato Y, Ren XS, Nakanuma, Y. Caroli's Disease: current knowledge of its biliary pathogenesis obtained from an orthologous rat model. *International Journal of Hepatology* 2012, 22:1-10.
- [10] Aguilar LT, Moreno LS, Pulido LB, *et al.* Liver transplantation consequential to Caroli's syndrome: a case report. *Transplantation proceedings* 2008, 40(9):3121-2.
- [11] Lorenzo, AJ, Noone D. Renal Cystic Disease and Liver Abnormalities: Polycystic Kidney and Hepatic Disease and the Association with Caroli Disease. *Journal of the American College of Surgeons* 2015, 220(5):976-7.
- [12] Agustsson AI, Cariglia N. Caroli's disease, case report and review of the literature. *Laeknabladid* 2007, 93(9):603-5.
- [13] Carmo JWC, Gama CTN, Abelha MR, *et al.* Lobectomia esquerda no tratamento da doença de caroli. *Relato de caso. Rev. Med. Res* 2008, 10:168-71.
- [14] Gu DH, Park MS, Jung CH, *et al.* Caroli's disease misdiagnosed as intraductal papillary neoplasm of the bile duct. *Clinical and molecular hepatology* 2015, 21(2):175-9.
- [15] Hemelis FL, Ávila Arostegui D, Arredondo Bruce A, *et al.* Hemobilia como forma inusual de presentación en la enfermedad de Caroli. *Revista Médica Electrónica* 2013, 35(5):509-15.
- [16] Yonem O, Bayraktar Y. Clinical characteristics of Caroli's disease. *World J Gastroenterol* 2007, 13(13):1930-1933.
- [17] Ferro S, Salazar M, Marinho RT, Glória H, *et al.* Doença de Caroli segmentar em homem de 73 anos. *Jornal Português de Gastreterologia* 2007, 14(1):22-5.
- [18] Guimarães Filho A, Carneiro Neto LA, Palheta MS, *et al.* Doença de Caroli complicada com abscesso hepático: relato de caso. *Radiol Bras* 2012, 45(6):362-4.
- [19] Csendes A, Cardemil G, Carreño L, *et al.* Resultados del tratamiento quirúrgico en pacientes con enfermedad de Caroli. *Revista chilena de cirugía* 2008, 60(1):10-6.
- [20] Lendoire J, Schelotto PB, Rodríguez JA, *et al.* Bile duct cyst type V (Caroli's disease): surgical strategy and results. *Hpb* 2007, 9(4):281-4.
- [21] Usurelu S, Bettencourt V, Valência L, *et al.* Apresentação clínica da doença de Caroli. *Revista de Saúde Amato Lusitano* 2013, 33:21-3.
- [22] Medrano-Caviedes R, Artigas V, Sancho FJ, *et al.* Hepatectomía parcial curativa en la enfermedad de Caroli del adulto. *Cirugía Española* 2007, 81(4):218-21.
- [23] Obusez EC, Udayasankar U. Autosomal Recessive Polycystic Kidney Disease with Caroli Syndrome. *The Journal of urology* 2015, 193(2):679-80.
- [24] Badura J, Król R, Kurek A, *et al.* Left-hemihepatectomy as a method of treatment of locally limited Caroli disease. *Polish Journal of Surgery* 2013, 85(11):663-5.
- [25] Tzoufi M, Rogalidou M, Drimtzia E, *et al.* Caroli's disease: Description of a case with a benign clinical course. *Annals of Gastroenterology: Quarterly Publication of the Hellenic Society of Gastroenterology* 2011, 24(2):129-33.
- [26] Vachha B, Sun MR, Siewert B, *et al.* Cystic lesions of the liver. *American Journal of Roentgenology* 2011, 196(4):W355-66.
- [27] Rock N, Mcln V. Liver involvement in children with ciliopathies. *Clinics and research in hepatology and gastroenterology* 2014, 38(4):407-14.
- [28] Araújo GF, Oliveira SH, Santos OJ, *et al.* Síndrome de Caroli: Um Estudo Familiar. *Revista do Hospital Universitário* 2001, 3:47-51.