



Revista Portuguesa
de

irurgia

II Série • N.º 6 • Setembro 2008

Doença de Caroli. Tratamento cirúrgico, ressecções hepáticas e transplantação, experiência de 7 anos

Caroli's Disease: surgical treatment, hepatic resection and transplantation in seven years

A. Bento¹, C. Pinheiro¹, H. Baptista², M. Silva³, E. Furtado², F. Martinho⁴

¹ Interno de Cirurgia Geral, ² Assistente Graduado de Cirurgia Geral,
³ Assistente Graduado de Anatomia Patológica, ⁴ Director de Serviço de Cirurgia Geral
Hospitais da Universidade de Coimbra

RESUMO

Objectivos Foi revista a experiência de tratamento cirúrgico de DC em 7 anos, nos Hospitais Universidade Coimbra (H.U.C.).

Material e Métodos Consultámos os registos dos exames histopatológicos realizados entre Julho de 2000 e Julho de 2007 do Serviço de Anatomia Patológica dos Hospitais da Universidade de Coimbra (H.U.C.).

Feita revisão retrospectiva dos processos clínicos, avaliação de dados demográficos e clínicos, patologias associadas, exames analíticos e radiológicos realizados. Foram analisados diagnósticos prévios, tratamentos médicos efectuados, assim como outras patologias conseqüentes de malformações congénitas dos ductos biliares.

Resultados No período estudado foram operados 8 doentes com DC nos Serviços H.U.C.. Todos eles com diagnóstico confirmado por histopatologia. Tinham idade média 41,2 anos. Apenas um doente não tinha história de colangite prévia. Foram realizadas 6 ressecções hepáticas e 2 transplantes hepáticos. Todos os doentes estão vivos, clínica e analiticamente bem.

Conclusão Ressecção hepática para DC localizada é tratamento de eleição com cura dos doentes. Para a doença difusa, a transplantação hepática é a única opção terapêutica válida com bons resultados a longo prazo.

Palavra chave: Doença de Caroli; Dilatação canais biliares; Colangite

ABSTRACT

Objectives We review seven years of experience of surgical treatment of CD (Caroli Disease) in the HUC (Hospitais da Universidade de Coimbra).

Material and methods Histopathology records from July 2000 to July 2007 were scanned CD. Patient files were retrieved and reviewed for demographic and clinical data, comorbidity and exam results. Previous diagnosis, medical treatments and other data pertaining to congenital biliary tree malformations were sought.

Results Between July 2000 and July 2007, eight patients with histologically confirmed CD were treated in the HUC. The average age was 41,2 years. Seven patients have a history of previous cholangitis. Six patients had hepatic resection and the remaining two had liver transplantation. At present all eight patients are alive and experience clinical improvement.

Conclusion Hepatic resection is the choice treatment for localized CD, and it is potentially curative. However, for diffuse disease liver transplant may be the only option, and it may provide good long term results.

Key words: Caroli disease; biliar tree dilation; cholangitis



A Doença de Caroli (DC) é uma doença autossômica recessiva rara, com uma incidência de cerca de 1 por 1000000 pessoas e foi descrita pela primeira vez em 1958 por Caroli (Caroli e tal, 1958) ^(1,2,5). É caracterizada por dilatações segmentares múltiplas dos canais biliares intra-hepáticos podendo resultar em fibrose hepática peri-portal ⁽¹⁻⁸⁾. A função de síntese hepática inicialmente é normal, mas é degradada progressivamente por lesões causadas por colangites recorrentes e obstrução biliar, levando a cirrose biliar secundária ⁽⁹⁾.

Alguns autores consideram existirem duas formas distintas da mesma doença, uma forma simples, segmentar, com dilatações saculares dos canais biliares intra-hepáticos confinadas a uma parte do fígado, normalmente ao lobo esquerdo (Figura 1 e 2). E uma forma mais difusa com dilatações multifocais associada a fibrose hepática congénita ⁽¹⁻¹¹⁾. Síndrome de Caroli consiste na DC associada a fibrose hepática congénita ⁽³⁾. A doença difusa é por vezes associada a doença poliquística renal ou a dilatações dos túbulos colectores renais, nomeadamente quisto cortical ^(1-7,12). A doença segmentar é mais associada a quistos do colédoco ⁽³⁾.

Metade dos doentes com DC apresentam dilatação fusiforme da via biliar principal, esta dilatação surge provavelmente devido a colangites recorrentes, migração de cálculos biliares e aumento do fluxo biliar ⁽³⁾.

A apresentação clínica da DC é variável, surge normalmente após os 25 anos, com um ou mais dos seguintes sintomas: dor abdominal, febre, icterícia, colangite grave, abscessos hepáticos e septicemia ^(1-4,9). As colangites são bacterianas, causadas por bacilos Gram-negativos, e recorrentes, devido à estase biliar e hepatolitíase ^(6,7). Os doentes com Síndrome de Caroli, têm fibrose hepática progressiva e dinâmica ^(3,7) com consequente hipertensão portal, varizes esofágicas, hiperesplenismo e hematemeses. Até 7% dos doentes com DC podem vir a ter transformação maligna ^(4,12).

Ao exame físico pode existir hepatomegália. Analiticamente não existe nenhum sinal de disfunção hepá-



Figura 1 – Dilatação dos canais biliares intra-hepáticos em peça de hepatectomia esquerda.

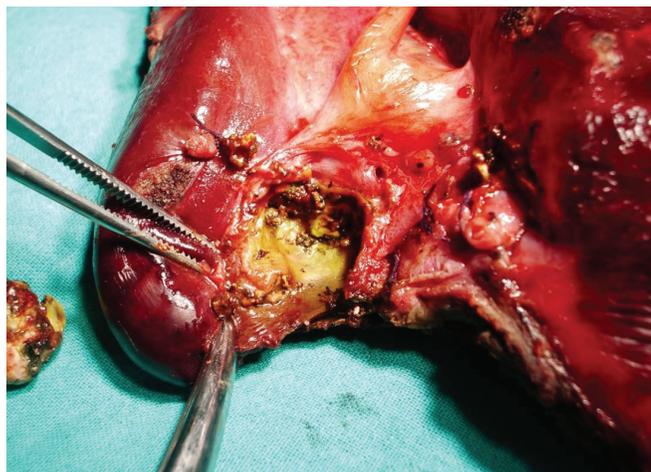


Figura 2 – Litíase intra-hepática.

tica podendo haver elevação serológica dos marcadores de colestase (gama-glutamil-transpeptidase, fosfatase alcalina, bilirrubina). O diagnóstico por vezes é difícil, sendo estabelecido por exames complementares de diagnóstico ^(1,9) tal como tomografia computadorizada (TC) (Figura 3), ressonância magnética (RM), colangiopancreatossnância magnética (CPRM) (Figura 4), ecografia, colangiopancreatografia endoscópica retrógrada (CPRE) e colangiografia transhepática percutânea (CPT) ⁽¹⁾. A biopsia hepática pode ser



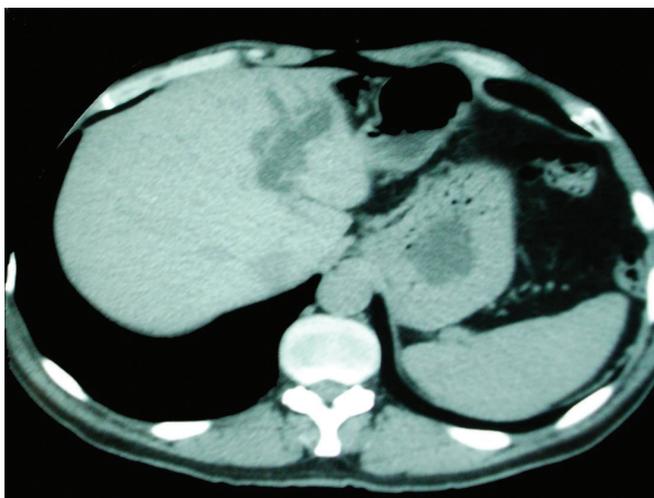


Figura 3 – Imagem de TAC de doente de 53 anos com dilatação das vias biliares intra-hepáticas no lobo hepático esquerdo.

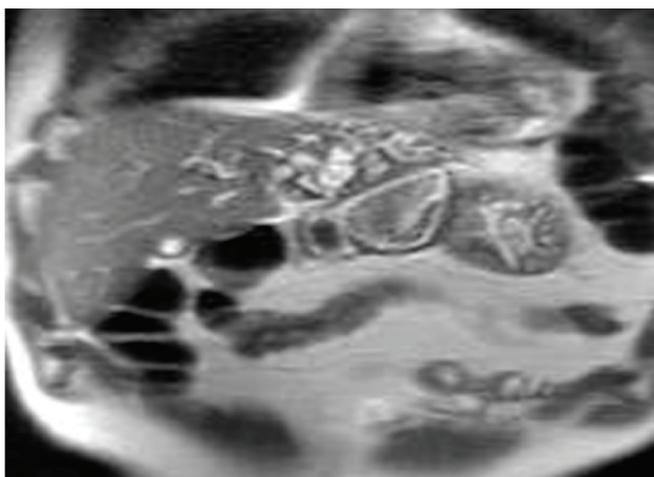


Figura 4 – Imagem de CPRM de doente de 53 anos com DC no lobo hepático esquerdo.

reveladora ⁽⁹⁾. O diagnóstico pode ser feito em doentes assintomáticos por exames de rotina médica ou durante investigação do quadro clínico apresentado por estes doentes. Os exames mostram dilatações dos canais biliares intra-hepáticos, múltiplos quistos biliares em comunicação com a via biliar, estase biliar e hepatolitíase. Os quistos biliares intra-hepáticos na DC devem ser distinguidos, dos quistos hepáticos da doença poliquística renal (estes quistos não estão em comunicação com a via biliar principal) e das dilata-

ções dos canais biliares por obstrução da via biliar principal ⁽¹⁾.

Muitos doentes fazem tratamentos médicos sucessivos. A terapêutica médica consiste em analgesia, antibióticos de largo espectro para os acessos de colangite, ácido ursodesoxicólico e controlo da hipertensão portal ⁽⁹⁾.

A DC tem elevada morbidade e mortalidade.

MATERIAL E MÉTODOS

Consultámos os registos dos exames histopatológicos realizados entre Julho de 2000 e Julho de 2007, do Serviço de Anatomia Patológica dos Hospitais da Universidade de Coimbra (H.U.C.). Seleccionaram-se os doentes com diagnóstico de DC submetidos a cirurgia.

Foram revistos os processos clínicos dos H.U.C. destes doentes, feita avaliação de dados demográficos, da apresentação clínica da doença, dos principais sintomas, das patologias associadas, exames analíticos e radiológicos realizados. Foram analisados diagnósticos prévios, outras patologias consequentes de malformações congénitas dos ductos biliares, nomeadamente, colangites, cirrose e neoplasias, assim como tratamentos médicos efectuados. Avaliaram-se atitudes cirúrgicas efectuadas, complicações pós-operatórias, tempo de internamento e evolução até 2007. Confrontamos os diagnósticos prévios baseados nos resultados imagiológicos com as opções cirúrgicas realizadas e resultados obtidos.

RESULTADOS

No período estudado foram operados 8 doentes com DC nos H.U.C.. Todos eles com diagnóstico confirmado por histopatologia.

Os doentes analisados têm idade média de 41,2 anos, sendo 7 Mulheres (idade entre 24 – 61 anos) e 1 Homem de 53 anos.

Os sintomas inicialmente apresentados foram, dor



abdominal mais localizada no hipocôndrio direito (8 doentes), icterícia (2 doentes), colangite (6 doentes), colangites de repetição (4 doentes), abscesso hepático (1 doente), hipertensão portal e hemorragia digestiva alta (2 doentes).

Analiticamente encontrou-se, elevação de pelo menos um marcador serológico da função hepática (Aspartato aminotransferase e Alanina aminotransferase) em 5 doentes, elevação serológica de marcadores de colestase (gama-glutamil-transpeptidase, fosfatase alcalina, bilirrubina) em 7 doentes.

Como antecedentes patológicos relevantes temos 3 doentes com diabetes, 1 doente com ovário poliquísticos. Por dor no hipocôndrio direito e litíase biliar 1 doente tinha sido colecistectomizado, dois meses antes do diagnóstico de DC..

Em 2 doentes a DC era difusa, a apresentação clínica surgiu com meses de idade, com hipertensão portal, varizes esofágicas, hemorragia digestiva alta. Ambos foram operados: num feita cirurgia de Kasai e noutro shunt espleno-renal. Em 6 doentes a DC era localizada

Procedimentos diagnósticos O estudo e diagnóstico dos doentes foram realizados com a conjugação de vários exames complementares de diagnóstico, nomeadamente Ecografia em 8 doentes, TAC em 6 doentes, CPRM em 6 doentes, CPRE em 2 doentes.

A indicação para cirurgia foi baseada na suspeita de colangiocarcinoma (1 doente), colangites graves (3 doentes), colangite esclerosante (1 doente) e fibrose hepática associada a hematemeses (1 doente) e DC (2 doentes).

Tratamentos prévios à cirurgia Os doentes com colangite receberam tratamentos médicos, com internamento e antibióticos de largo espectro (6 doentes). Todos os episódios de colangite foram graves, 1 doente fez um abscesso hepático com necessidade de drenagem por TAC e 4 doentes apresentaram repetição dos episódios. Em 2 doentes foi realizada CPRE com esfinc-terotomia e extracção de cálculos por icterícia obstru-

Variável	Nº
Localização	
Lobo hepático direito	1
Segmentos hepáticos esquerdos	5
Difusa	2
Sintomas	
Dor abdominal	8
Colangite	6
Icterícia	2
Outras	3
Tratamento médico	
Antibióticos	6
Ác. Ursodesoxicólico	1
Exames complementares de diagnóstico	
Ecografia	8
CPRE diagnóstica e terapêutica	2
CPRM	6
TAC	6

Quadro 1 – resumo de diagnóstico, apresentação clínica, estudo e procedimentos realizados antes da cirurgia

tiva, num deles foi colocada prótese na via biliar principal. Em 1 doente foi prescrito ácido ursodesoxicólico (Quadro 1).

Tratamento cirúrgico A opção de tratamento cirúrgico esteve de acordo com o diagnóstico pré-operatório, foram realizadas 6 ressecções hepáticas e 2 transplantes hepáticos.

Foram feitas 3 hepatectomias esquerdas (segmento II, III, IV) figura 2, 2 lobectomias esquerdas (segmentos II, III), 1 hepatectomia direita. Nos 2 doentes com doença difusa foi realizado transplante hepático.

Nenhum doente apresentou colangiocarcinoma.

Em dois doentes submetidos a hepatectomia foi colocado dreno em T para descompressão da via biliar.

Morbilidade e Mortalidade Todos os doentes operados tiveram alta para o domicílio, não houve mor-



Variável	Nº
Tratamento cirúrgico	
Hepatectomia direita	1
Hepatectomia esquerda	3
Lobectomia esquerda	2
Transplante hepático ortotópico	2
Complicações pós-operatórias	
Infecção da ferida operatória	1
Abcesso sub-frênico	1
Sépsis com múltiplos abscessos intra-abdominais	1
Estenose da via biliar principal	1

Quadro 2 – resumo de tratamento cirúrgico, complicações pós-operatórias e seguimento dos doentes

talidade. O tempo médio de internamento foi de 28,6 dias, variando de 8 dias a 72 dias.

Ocorreram em 4 doentes complicações pós-operatórias, em 1 doente com gravidade. Um doente submetido a hepatectomia direita teve um abcesso sub-frênico direito que foi drenado por TAC. Um doente submetido a hepatectomia esquerda teve múltiplos abscessos intra-abdominais, infecção da ferida operatória, sépsis, pneumonia e insuficiência respiratória. Foi re-operado para drenagem dos abscessos.

Num dos doentes transplantados foi necessária colocação de prótese, por CPRE, na via biliar principal por estenose biliar.

O outro doente transplantado teve hérnia incisional que foi corrigida cirurgicamente.

O seguimento dos doentes é realizado em consultas, 1º mês, 3º mês, 6º mês e depois anualmente com pequenas variações dependentes do serviço em questão. Um doente apenas tem o seguimento de 6 meses, pois foi operado em 2007. Após um ano de cirurgia todos os doentes estavam bem, sem sinais de doença. A cirurgia foi curativa em todos os doentes.

Após quatro anos um dos doentes transplantados teve uma rejeição grave, com resposta rápida e completa ao ajuste da imunossupressão. Quadro 2

DISCUSSÃO

A incidência da DC é igual em homens e mulheres⁽¹²⁾, embora na nossa série sejam bastante mais frequente no sexo feminino.

A doença localizada é mais frequente que a difusa⁽⁴⁾. A localização mais encontrada é no lobo esquerdo do fígado, o que está de acordo com a literatura internacional^(1,2,4).

Os sintomas surgem normalmente entre o primeiro e 25 anos de vida^(1,2,4). Existem descritos alguns casos de apresentações neonatais⁽¹⁰⁾. Muitos doentes surgem com um episódio de colangite grave sem factores precipitantes aparentes⁽²⁾. No nosso estudo apenas um doente apresentava só dor, 6 doentes tinham antecedentes de colangites graves, de repetição, 2 doentes com doença difusa apresentavam hipertensão portal e hematemese. Analiticamente 5 doentes tinham elevação de pelo menos um marcador serológico da função hepática (Aspartato aminotransferase e Alanina aminotransferase) e 7 doentes tinham elevação de pelo menos um marcador de colestase (gama-glutamyl-transpeptidase, fosfatase alcalina, bilirrubina), o que está de acordo com a clínica apresentada dos doentes estudados, nenhum doente se encontrava assintomático.

O diagnóstico de DC é difícil, a suspeição clínica é atrasada pela raridade da doença⁽¹²⁾ e sintomatologia inespecífica. A incidência pode na realidade ser mais elevada que a descrita. Na nossa série apenas dois doentes tinha diagnóstico pré-operatório de DC. Um doente foi colecistectomizado por erro de diagnóstico.

Os diagnósticos diferenciais mais frequentes são colangite esclerosante primária, fibrose hepática, colangite piogénica recorrente, doença poliquística hepática e renal, quisto do colédoco, papilomatose biliar e dilatação biliar obstrutiva^(2,5).

O diagnóstico nos nossos doentes foi feito por exames imagiológicos, 8 doentes fizeram ecografia, 6 doentes TAC e 6 doentes CPRM. Apenas 2 doentes fizeram exame endoscópico (CPRE). Com ecografia e TAC visualizam-se as dilatações quísticas das vias bilia-



res intra-hepáticas e a litíase intra-hepática, sendo a TAC mais sensível. A CPRM utilizando contraste tem mais especificidade para o estudo de toda a árvore biliar e detecção de qualquer lesão intra-hepática ^(2,13), complementando assim a TAC. A CPRE pode ser utilizada como exame complementar contrastado para estudo da via biliar, mas é mais importante no tratamento da colangite aguda e icterícia obstrutivas, com redução da mortalidade ^(3,12); sendo um exame invasivo deve evitar-se a sua utilização como exame complementar de diagnóstico ^(2,7). A CPT sendo também invasiva e não dando informação adicional deve ser substituída pela CPRM.

Está demonstrado que nos doentes que têm episódios de colangite recorrentes, estas são graves, de difícil tratamento, podem complicar com abscessos hepáticos, abscessos extra-hepáticos, septicemia e amiloidose secundária ⁽¹⁾. Um doente teve abscesso hepático e sépsis por colangite. Alguns doentes evoluem para cirrose biliar secundária, com as consequências que daí advêm, hipertensão portal, varizes esofágicas e insuficiência hepática. Muitos doentes chegam a ter 10 a 20 episódios de colangite, outros 1 a 2 por ano. Estes doentes têm mau prognóstico, muitos deles morrem 5 a 10 anos após o primeiro episódio ⁽¹⁾. Por outro lado está descrito que estes doentes têm uma maior incidência de neoplasias intra-hepáticas, 7% ou mais dependendo das séries apresentadas ⁽¹⁻⁵⁾. Existem várias teorias que tentam explicar este fenómeno: a inflamação crónica, a predisposição genética (admitindo-se existirem subgrupos de DC com essa predisposição) e a estase biliar podendo a bília ser carcinogénica ⁽⁴⁾. Assim sendo é lícito falar em cirurgia profilática em doentes com sintomatologia, mesmo que mais ligeira, com doença localizada, uma vez que a cirurgia tem pequena mortalidade.

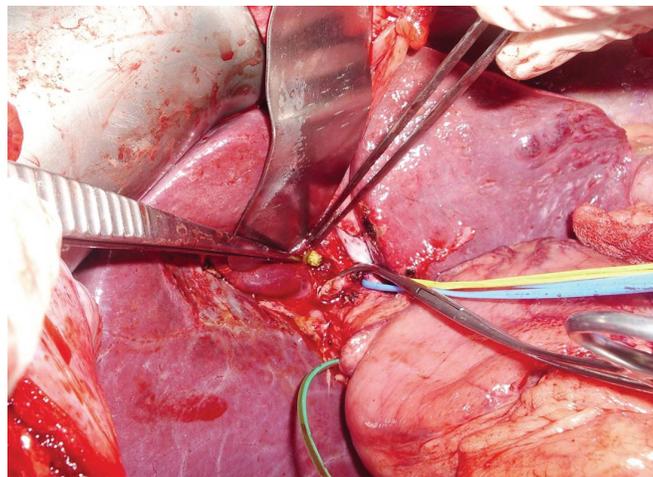


Figura 5 – Hepatectomia esquerda por DC. Secção do ramo esquerdo da via biliar com identificação de cálculo intra-hepático.

Muitos autores consideram que o tratamento médico com Ácido Ursodesoxicólico deve ser preconizado, estabiliza a sintomatologia e diminui a morbidade e a mortalidade ⁽⁴⁾. Existem séries apresentadas que demonstram a dissolução dos cálculos biliares e a prevenção do seu aparecimento com tratamento com ácido ursodesoxicólico ^(4,12). Apenas um doente foi tratado previamente à cirurgia com ácido ursodesoxicólico e sem sucesso. A prevenção da colangite bacteriana recorrente é difícil, sendo a administração periódica de antibióticos ineficaz em muitos doentes ⁽¹⁾.

A cirurgia é a única opção terapêutica curativa para a DC. Nesta série todos os doentes estão vivos e clinicamente bem, sem sinais de recidiva. A ressecção hepática para DC localizada é o tratamento de eleição com cura dos doentes (Figura 5). Para a doença difusa, a transplantação hepática é a única opção terapêutica válida com bons resultados a longo prazo ^(2,3,4,6,7,12,14).



BIBLIOGRAFIA

1. L.H. Blumgart, et al. Surgery of the Liver, Biliary tract, and Pancreas. Fourth Edition vol. 2; 1016-1029
2. Woubet Tefera Kassahum MD, Thomas Kahn MD, et al. Caroli's disease: Liver resection and liver transplantation. Experience in 33 patients. *Surgery* 2005; 138(5): 888-897
3. Ozlem Yonem, Yusuf Bayraktar. Clinical characteristics of Caroli's syndrome. *World Gastroenterology* 2007 April 7; 13(3):1934-1937
4. Maximilian Bockhorn MD, Massimo Malagó, et al. The Role of Surgery in Caroli's Disease. *American College of Surgeons* 2006 June 6; 202: 928-932
5. Angela D. Levy, Charles A. Rohrmenn, et al. Caroli's Disease: Radiologic Spectrum with Pathologic Correlation. original Report, www.ajronline.org 2002.
6. Laurent De kerckhove, Martine De Meyer, et al. The place of liver transplantation in Caroli's disease and syndrome. *European Society of Organ Transplantation* 2006; 19: 381-388
7. Miquel Sans, Antoni Rimola, et al. Liver transplantation in patients with Caroli's disease and recurrent cholangitis. *Transpl Int* 1997; 10: 241-244
8. Eddie K. Abdalla, Christopher E., et al. Monolobar Caroli's disease and Cholangiocarcinoma, case report. *HPB Surgery* 1999; 11: 271-277
9. Shahid Habid, Obaid Shakil, et al. Caroli's disease and Orthotopic Liver Transplantation. *Liver Transplantation* 2006; 12:416-421
10. M.SGRO, S. Rossetti, et al. Caroli's disease: prenatal diagnosis, postnatal outcome and genetic analysis. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2004; 23: 73-76
11. L. N. Mohan, P.G. Thomas, et al. Liver Atrophy associated with monolobar Caroli's Disease. *HPB Surgery* 1991; 4:203-207
12. Man Mohan Harjai, R. K. Bal. Caroli Syndrome. *Pediatr Surg Int* 2000; 16: 431-432
13. Parlak Erkan, Akdogan Meral, et al. Cystic dilatation of both extrahepatic bile ducts in a patient with primary sclerosing cholangitis. *The Turkish Journal of Gastroenterology* 2000; 11(4)
14. Basil J., FRCS, Benjamin I., et al. Surgical Strategy for Cystic Disease of the liver in a Western Hepatobiliary. *World Journal of Surgery* 2002; 26:462-469
15. Renato VW Bach, Ricardo V. Carvalho, e tal. Caroli's disease as an hepatic exophytic mass: a case report. *Revista Brasileira* 2002; 48(1): 103-05

Ana Bento. Tel. 966343661 - bento.md@gmail.com
Av. João de Deus Ramos nº 165 1º A
3030-328 Coimbra

