

## Enfermedad de Caroli

M. Bruguera y E. Ros

Servei d'Hepatologia y Unitat de Lípids. Institut Clínic de Malalties Digestives i Metabòliques. Hospital Clínic. Departament de Medicina. Universitat de Barcelona. Barcelona. España.

### INTRODUCCIÓN

La enfermedad de Caroli (EC), o ectasia comunicante de las vías biliares intrahepáticas, es una enfermedad congénita caracterizada por múltiples dilataciones saculares o quísticas de las vías biliares intrahepáticas. Fue descrita por primera vez por Caroli et al<sup>1</sup>, en 1958, como una entidad clínica consistente en colangitis, litiasis intrahepática y abscesos hepáticos. En 1964, el propio Caroli, junto con Corcos, extendió sus observaciones acerca de esta enfermedad indicando la existencia de 2 tipos distintos: uno en el que las dilataciones saculares de las vías biliares intrahepáticas se asocian a fibrosis hepática congénita, que cursa clínicamente con hipertensión portal, y otro sin fibrosis<sup>2</sup>. Algunos autores utilizan la denominación *enfermedad de Caroli* cuando las dilataciones biliares son la única anomalía detectable y *síndrome de Caroli* cuando se asocia fibrosis hepática congénita.

### ETIOPATOGENIA

La EC es el resultado de un defecto en la remodelación 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 embrionario<sup>3</sup>. 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 coléodo se origina por una anomalía de la unión biliopancreática y no de la placa ductal, esta malformación puede presentarse en asociación con la EC<sup>4</sup>. 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 renal<sup>5</sup>. 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 autosómica dominante, en algunos casos de EC también hay una penetrancia familiar que sugiere una herencia dominante.

A pesar de las claras evidencias de que la EC tiene una base genética, no se han llevado a cabo estudios específicos de detección de los defectos moleculares que pudieran explicarla. En los casos asociados con poliquistosis renal autosómica recesiva, puede estar involucrado el defecto molecular de la enfermedad renal, causada por mutaciones del gen *PKHD1*, que codifica para la fibrocistina, una proteína estructural de los cilios. Las alteraciones de la fibrocistina causan disfunción ciliar, que se considera el principal mecanismo patogénico de la cistogénesis. La proliferación celular excesiva que caracteriza el epitelio biliar quístico se asocia a una disregulación del factor de crecimiento epidérmico (EGF) y probablemente también a la de los receptores estrogénicos<sup>6</sup>. Se desconoce si esta última anomalía puede estar involucrada en la asociación de EC con colestasis del embarazo, más frecuente de lo que podría esperarse, por la escasa frecuencia de ambas enfermedades en la población.

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 hepatocitos<sup>7</sup>. 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 biliares<sup>8</sup>. Se

Correspondencia: Dr. M. Bruguera.  
 Servicio de Hepatología. Hospital Clínic.  
 Villarroel, 170. 08036 Barcelona. España.  
 Correo electrónico: bruguera@clinic.ub.es

Recibido el 22-3-2006; aceptado para su publicación el 24-3-2006.

han encontrado defectos del gen *MDR3* en un subtipo de colestasis intrahepática familiar, en algunos casos de colestasis del embarazo, y en algunos pacientes con litiasis biliar de colesterol<sup>9</sup>.

Con respecto a las mutaciones del *MDR3* y la litiasis biliar, de modo notable Rosmorduc et al<sup>10</sup> describieron a 6 pacientes con mutaciones del gen *MDR3* en heterocigosis que cursaban con colestasis y barro o microcálculos en las vías biliares intrahepáticas, cuya bilis estaba sobresaturada con colesterol, en parte por una profunda deficiencia de fosfolípidos biliares<sup>8</sup>. Lucena et al<sup>11</sup> describieron a una mujer con una mutación *MDR3* y cirrosis biliar con antecedentes de colelitiasis en la juventud y colestasis del embarazo. Aunque en estos casos no se mencionan defectos de las vías biliares intrahepáticas, la presentación clínica con litiasis y barro intrahepático es característica de pacientes en fases tempranas de la EC<sup>12</sup>, por lo que es plausible que la deficiencia de *MDR3* esté involucrada en la hepatolitiasis típica de esta enfermedad. Otra evidencia a favor de esta etiología es la observación de deficiencia de fosfolípidos en la bilis hepática y reducción del ARNm de *MDR3* en el tejido hepático en una serie japonesa de pacientes sometidos a resección parcial hepática por hepatolitiasis<sup>13</sup>. Los estudios genómicos, aún pendientes, probablemente contribuirán a un mejor conocimiento de la etiopatogenia de la EC.

## MANIFESTACIONES CLÍNICAS

En la EC, las dilataciones quísticas del árbol biliar dificultan el flujo normal de la bilis, cuya estasis facilita la precipitación de sólidos. Si la estasis biliar coexiste con una bilis sobresaturada con colesterol, precipitan cristales de colesterol, mientras que en presencia de infección bacteriana se forman precipitados amorfos de bilirrubinato cálcico<sup>14</sup>. En fases tempranas de la enfermedad, los cálculos presentes en las vías biliares intrahepáticas suelen ser de colesterol, como se demuestra indirectamente por el frecuente hallazgo de numerosos cristales de colesterol en el examen microscópico del sedimento de la bilis obtenida por intubación duodenal<sup>12</sup>. En cualquier caso, es muy frecuente la formación de barro biliar y cálculos intrahepáticos, de colesterol, pigmentarios o mixtos, que son, en gran parte, los causantes de la semiología de obstrucción biliar.

La manifestación habitual de la EC es el dolor abdominal en forma de crisis de presentación recurrente, usualmente debido a la litiasis intrahepática, a veces a litiasis vesicular asociada, y otras a episodios de pancreatitis aguda, por paso de cálculos intrahepáticos a la vía biliar principal y enclavamiento en la unión coledocopancreática<sup>12</sup>. Obviamente, en estos casos puede haber ictericia de intensidad variable.

Otra manifestación frecuente de la EC son las crisis de colangitis, que pueden conducir a la formación de abscessos intrahepáticos. La colangitis puede ser de aparición espontánea, pero con más frecuencia aparece después de exámenes cruentos del árbol biliar, como la colangiografía retrógrada endoscópica, o intervenciones quirúrgicas, como hepatoyeyunostomía o coledocoyeyunostomía, que han permitido la entrada de gérmenes intestinales en el interior del árbol biliar. Usualmente, la colangitis está causada por gérmenes gramnegativos<sup>15</sup>.

Los pacientes con EC asociada a fibrosis hepática congénita pueden presentar algunas de las consecuencias de la hipertensión portal, como una hemorragia digestiva por rotura de varices esofágicas.

Los síntomas de la enfermedad pueden aparecer durante la infancia o en la edad adulta; incluso se ha descrito a 2 pacientes que se diagnosticaron en la séptima y la octava décadas de la vida, respectivamente<sup>16,17</sup>. 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 (gammaglutamil transpeptidasa [GGT] y fosfatasa alcalina [FA]), con aumentos, en general, poco marcados de la aspartato aminotransferasa (AST) y la alanina aminotransferasa (ALT).

## DIAGNÓSTICO

El diagnóstico de la EC es esencialmente radiológico (revisado en Levy y Bohrmann<sup>18</sup>). 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<sup>19,20</sup> (fig. 1). Para demostrar que las cavidades quísticas están comunicadas con el árbol biliar puede efectuarse una colangiografía por resonancia magnética (fig. 2) o una gammagrafía hepática con derivados del ácido iminodiacético<sup>21</sup>. Con fines exclusivamente diagnósticos, no debe efectuarse una colangiografía retrógrada endoscópica, que sería la exploración más



Fig. 1. Tomografía computarizada. Imágenes quísticas intrahepáticas con litiasis en el interior de las cavidades quísticas.

directa, para evitar la contaminación bacteriana de las vías biliares, difícil de erradicar en presencia de zonas con estasis biliar.

De acuerdo con la topografía de las dilataciones de las vías biliares, la EC puede clasificarse en difusa, cuando afecta los conductos biliares de ambos lóbulos hepáticos, o monolobular, si se localizan en un solo lóbulo hepático, generalmente el izquierdo, lo que ocurre en, al menos, una cuarta parte de los casos<sup>16</sup>. Las vías biliares que se afectan preferentemente son los conductos segmentarios, por lo que no es previsible obtener una representación de éstos si efectúa una punción-biopsia hepática, que sólo será informativa en caso de EC asociada a fibrosis hepática congénita.

Para sospechar el diagnóstico de EC es muy importante valorar la existencia de imágenes de litiasis intrahepática en la ecografía abdominal, dispuestas de forma lineal (fig. 3), lo que sugiere que están situadas en el interior de

la vía biliar. Estas imágenes se observan en pacientes en los que no se distinguen imágenes quísticas, porque las dilataciones de las vías biliares son de pequeño tamaño. No pocas veces estas imágenes ecográficas son mal interpretadas como granulomas calcificados; sin embargo, la presencia de dolor biliar y/o colestasis anictérica es altamente sospechosa de que existan cálculos intrahepáticos.

## HISTORIA NATURAL

Los pacientes con colangitis recurrente rebelde al tratamiento antibiótico pueden fallecer por una sepsis o por complicaciones de una amiloidosis secundaria<sup>22</sup>. Los pacientes con EC pueden desarrollar un colangiocarcinoma, complicación temible que afecta a entre el 7 y el 14% de los casos<sup>23,24</sup> y se atribuye al efecto carcinogénico de la exposición repetida del epitelio ductal a concentraciones elevadas de ácidos biliares secundarios y desconjugados por la acción bacteriana<sup>25</sup>. Por desgracia, no disponemos de ningún método para detectar el desarrollo de un colangiocarcinoma en una etapa inicial que pudiera permitir la indicación de un trasplante hepático. En nuestra experiencia, el tratamiento ininterrumpido con ácido ursodesoxicólico (AUDC), en casos tempranos<sup>12</sup>, o el trasplante ortotópico de hígado, en casos avanzados<sup>26-28</sup>, cambian favorablemente la historia natural de la enfermedad.

## TRATAMIENTO

El objetivo fundamental del tratamiento consiste en prevenir la aparición de colangitis o tratar eficazmente los casos que ya hayan presentado esta complicación. Otros objetivos importantes son evitar los ataques de dolor biliar y/o pancreatitis derivados del paso de cálculos al colédoco y la subsiguiente obstrucción de la vía biliar principal o pancreática.

### Tratamiento de la colangitis

En los pacientes con EC monolobular, la mejor decisión es la hepatectomía parcial, con la consiguiente eliminación de los segmentos patológicos del árbol biliar y la resolución definitiva del problema, tanto la infección como el riesgo de desarrollar un colangiocarcinoma<sup>16,28</sup>. En los casos con afección diseminada deben utilizarse antibióticos, betalactámicos, aminoglucósidos y quinolonas. Si la fiebre reaparece después de abandonar el tratamiento antibiótico, hecho nada infrecuente, debe procederse a un tratamiento continuado y pensar en alguna actuación más radical.

Las medidas para conseguir un drenaje de la bilis retenida e infectada han sido eficaces en pocos casos. Las intervenciones quirúrgicas habitualmente no consiguen un drenaje eficaz y tienen una alta mortalidad. En algún paciente con afección bilobular se ha efectuado, con éxito, una resección parcial de las áreas más afectadas<sup>29</sup>. El trasplante hepático se ha utilizado con éxito en pacientes



Fig. 2. Colangiografía retrógrada. Litiasis intrahepáticas (cabezas de flecha) en un árbol biliar con dilataciones saculares.

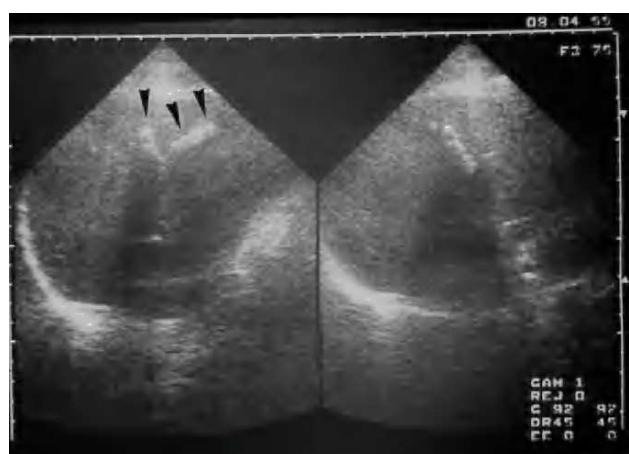


Fig. 3. Ecografía abdominal. Litiasis intrahepáticas con disposición lineal (flechas).

con colangitis recurrente y, probablemente, es el tratamiento de elección en esta situación<sup>26-28</sup>.

### Tratamiento del dolor abdominal

Si los episodios dolorosos remedian los cólicos biliares típicos y existe litiasis vesicular, debe considerarse la conveniencia de efectuar una colecistectomía laparoscópica. Cuando la vesícula no está ocupada y existe hepatolitiasis, es preferible ensayar la administración de AUDC en dosis de 15-20 mg/kg/día. Ros et al<sup>12</sup> 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 disolvente 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 AUDC puede detener el crecimiento de los cálculos o disolverlos, reducir la frecuencia de los cólicos biliares y normalizar las alteraciones bioquímicas hepáticas. Nuestra experiencia con 20 pacientes portadores de una EC poco avanzada, que comenzaron con un dolor abdominal o pancreatitis por movilización de cálculos intrahepáticos de pequeño tamaño y con un seguimiento de 6 a 20 años, demuestra que el tratamiento ininterrumpido con AUDC a dosis iniciales de 20 mg/kg y de mantenimiento de 10 mg/kg tiene una notable eficacia para erradicar los síntomas de dolor biliar o los ataques de pancreatitis, prevenir episodios de colangitis, mejorar o normalizar las pruebas de función hepática y, en definitiva, detener la evolución de la enfermedad y evitar, quizás, el desarrollo de un colangiocarcinoma. La litiasis intrahepática también puede tratarse mediante litotricia colangioscópica percutánea transhepática, si se dispone de esta técnica superespecializada.

### Tratamiento de la obstrucción biliar

Si ha ocurrido una obstrucción del coléodo por litiasis debe intentarse una esfinterotomía endoscópica con extracción de los cálculos<sup>30</sup>. En caso de que el paciente no hubiera presentado con anterioridad crisis de colangitis, la técnica debe efectuarse con cobertura antibiótica para minimizar la introducción de una infección en la vía biliar<sup>31</sup>. La recidiva de coledocolitiasis obstructiva en pacientes con esfinterotomía previa puede tratarse, con buenas posibilidades de éxito, mediante litotricia con ondas de choque, evitando así la manipulación de la vía biliar y el subsiguiente riesgo de infección.

### Tratamiento de la hipertensión portal

Los pacientes con EC y fibrosis hepática congénita están expuestos a sangrar por una rotura de las varices esofágicas. Si esto ocurre, deben aplicarse las medidas habituales

de hemostasia primaria, con reposición de la volemia y administración de somatostatina. En caso de hemorragia recidivante, hay que plantearse la opción de colocar un cortocircuito portosistémico intrahepático transyugular (TIPS) o efectuar una derivación portosistémica quirúrgica, que no comporta el riesgo de inducir una encefalopatía portocava, como ocurre en los pacientes cirróticos ya, que, en estos pacientes, la función hepática suele estar conservada. En los pacientes con antecedente de hemorragia por varices, debe proponerse la prevención secundaria del sangrado mediante bloqueadores beta y mononitrato de isosorbida.

### Tratamiento de los casos asintomáticos

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 AUDC, que suele mejorar e incluso normalizar las pruebas hepáticas. En caso contrario, puede asumirse que el tratamiento es ineficaz y abandonarlo, para seguir con controles clínicos y ecográficos periódicos.

### CONCLUSIÓN

La EC es una enfermedad biliar de probable transmisión autosómica recesiva, de presentación infrecuente pero no excepcional. Su origen se encuentra en defectos embrionarios en la placa ductal, que conducen a dilataciones saculares de las vías biliares intrahepáticas, asociadas o no a fibrosis hepática congénita, y coexisten con frecuencia con otras anomalías genéticas biliares o renales. Se desconocen sus bases moleculares. Cursa con colestasis biológica asintomática o con dolor abdominal, colangitis y obstrucción biliar, debida a hepatolitiasis. El diagnóstico es radiológico: puede sospecharse por los hallazgos de la ecografía o tomografía computarizada y se confirma mediante colangiografía por resonancia magnética. La enfermedad de larga evolución puede complicarse con el desarrollo de un colangiocarcinoma, de pronóstico infiusto. Una vez establecida la colangitis, es muy difícil erradicarla con tratamiento antibiótico que, a lo sumo, controlará temporalmente la sepsis biliar. El drenaje quirúrgico de los segmentos biliares afectados puede ser útil en casos de colangitis intratable, pero la curación definitiva sólo es posible mediante lobectomía, en pacientes con enfermedad limitada a un lóbulo hepático, o con trasplante hepático, en los casos de enfermedad difusa. El tratamiento con dosis altas de AUDC en pacientes con enfermedad poco avanzada y hepatolitiasis de pequeño tamaño es altamente beneficioso, pues detiene la evolución de la enfermedad y evita sus complicaciones.

### BIBLIOGRAFÍA

- Caroli J, Soupault R, Kossakowski J, Plocker L, Paradowska M. La dilatation polykystique congénitale des voies biliaires intrahepatiques. Sem Hop Paris. 1958;34:488-95.

2. Caroli J, Corcos V. Dilatation congénitale des voies biliaires intrahépatiques. *Rev Med Chir Mal Foie.* 1964;39:1-70.
3. Desmet VJ. Congenital diseases of intrahepatic bile ducts: variations on the theme "ductal plate malformation". *Hepatology.* 1992;16:1069-83.
4. 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.
5. 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.
6. Housset C. Cystic liver diseases. Genetics and cell biology. *Gastroenterol Clin Biol.* 2005;29:861-9.
7. Higgins CF. ABC transporters: from microorganisms to man. *Annu Rev Cell Biol.* 1992;8:67-113.
8. 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.
9. Jacquemin E. Role of multidrug resistance 3 deficiency in pediatric and adult liver disease: one gene for three diseases. *Semin Liver Dis.* 2001;21:551-62.
10. Rosmorduc O, Hermelin B, Poupon R. MDR3 gene defect in adults with symptomatic intrahepatic and gallbladder cholesterol cholelithiasis. *Gastroenterology.* 2001;120:1459-67.
11. Lucena JF, Herrero JI, Quiroga J, Sangro B, García-Foncillas J, Zabalegui N, et al. A multidrug resistance 3 gene mutation causing cholelithiasis, cholestasis of pregnancy, and adulthood biliary cirrosis. *Gastroenterology.* 2003;124:1037-42.
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. Shoda J, Oda K, Suzuki H, Ito K, Cohen DE, Feng L, et al. Etiological significance of defects in cholesterol, phospholipid, and bile acid metabolism in the liver of patients with intrahepatic calculi. *Hepatology.* 2001;33:1194-205.
14. Kim MH, Sekijima J, Lee SP. Primary intrahepatic stones. *Am J Gastroenterol.* 1995;90:540-8.
15. Forbes A, Murray-Lyon IM. Cystic disease of the liver and biliary tract. *Gut.* 1991;Suppl:S116-22.
16. Boyle MJ, Doyle GD, McNulty JG. Monolobar Caroli's disease. *Am J Gastroenterol.* 1989;84:1437-44.
17. Samitas E, Caos A. Successful short-term medical management of an elderly man with Caroli's disease. *Am J Gastroenterol.* 1990;85:1019-21.
18. Levy AD, Rohrman CA Jr. Biliary cystic disease. *Curr Probl Diagn Radiol.* 2003;32:233-63.
19. Mittelstaedt CA, Volberg FM, Fischer GJ, Mc Cartney WH. Caroli's disease: sonographic findings. *AJR.* 1980;134:585-7.
20. Sorensen KW, Glazer GM, Francis IR. Diagnosis of cystic ectasia of intrahepatic bile ducts by computed tomography. *J Comp Assist Tomogr.* 1982;63:486-9.
21. Cabrera J, Quintero E, Bruguera M, et al. Diagnosis of Caroli's disease by technetium-99m DISIDA cholescintigraphy. Report of three cases. *Clin Nucl Med.* 1985;10:478-82.
22. Fevery J, Tanghe W, Kerremans R, Desmet V, De Groote J. Congenital dilatation of the intrahepatic bile ducts associated with the development of amyloidosis. *Gut.* 1972;13:604-9.
23. Bloustein PA. Association of carcinoma with congenital cystic conditions of the liver and bile ducts. *Am J Gastroenterol.* 1977;67:40-6.
24. Dayton MT, Longmire WP, Tomkins RK. Caroli's disease: a premalignant condition? *Am J Surg.* 1983;145:41-8.
25. Shaib Y, El-Serag HB. The epidemiology of cholangiocarcinoma. *Semin Liver Dis.* 2004;24:115-25.
26. Waechter FL, Sampaio JA, Pinto RD, Alvares-da-Silva MR, Cardoso FG, Francisconi C, Pereira-Lima L. The role of liver transplantation in patients with Caroli's disease. *Hepatogastroenterology.* 2001;48:672-4.
27. Sans M, Rimola A, Navasa M, et al. Liver transplantation in patients with Caroli's disease and recurrent cholangitis. *Transpl Int.* 1997;10:241-2.
28. Kassahun WT, Kahn T, Wittekind C, Mössner J, Caca K, Hauss J, et al. Caroli's disease: liver resection and liver transplantation. Experience in 33 patients. *Surgery.* 2005;138:888-98.
29. Ramond MJ, Huguet C, Danan G, Rueff B, Benhamou JP. Partial hepatectomy in the treatment of Caroli's disease. Report of a case and review of the literature. *Dig Dis Sci.* 1984;29:367-70.
30. Ciambotti GF, Ravi J, Abrol RP, Arya V. Right-sided monolobar Caroli's disease with intrahepatic stones: nonsurgical management with ERCP. *Gastrointest Endosc.* 1994;4:761-4.
31. Dagli U, Atalay F, Sasmaz N, Bostanoglu S, Sahin B. Caroli's disease: 1977-1995 experience. *Eur J Gastroenterol Hepatol.* 1998;10:109-12.