

Enfermedad de Caroli

ALBERT PARÉS

Unidad de Hepatología. CIBERehd. IDIBAPS. Hospital Clínic. Universidad de Barcelona. Barcelona. España.

Puntos clave

● La enfermedad de Caroli se caracteriza por la presencia de dilataciones saculares hepáticas que comunican con las vías biliares. Cuando se asocia a fibrosis hepática congénita, se denomina síndrome de Caroli.

● Los síntomas son variables y dependen de la presencia de hipertensión portal. Clásicamente se manifiesta por episodios de dolor abdominal que remedan cólicos hepáticos, que se complican con colangitis bacteriana y ocasionalmente abscesos hepáticos.

● Actualmente el diagnóstico definitivo se establece mediante colangiografía.

● La enfermedad y el síndrome de Caroli pueden asociarse a una poliquistosis renal, generalmente la forma autosómica recesiva.

● El tratamiento de las formas leves consiste en la administración continua de ácido ursodesoxicólico. Cuando hay hipertensión portal como consecuencia de una cirrosis biliar secundaria o en casos de fibrosis hepática congénita deben recomendarse la profilaxis y tratamiento de la hemorragia variceal.

La enfermedad de Caroli es una rara entidad caracterizada por la presencia de múltiples dilataciones segmentarias de las vías biliares intrahepáticas, que adoptan la forma de quistes¹. Cuando se asocia a fibrosis hepática congénita, se denomina síndrome de Caroli y hay manifestaciones de hipertensión portal². La enfermedad se describió como una entidad clínica consistente en episodios de colangitis, litiasis intrahepática y abscesos hepáticos. Puede presentarse a cualquier edad, si bien es más frecuente en la infancia y el 80% de los casos se diagnostican antes de los 30 años³. Sin embargo, el proceso puede permanecer silente, pasar inadvertido durante años y diagnosticarse en edades avanzadas.

Se han publicado pocas series, y normalmente se han descrito en forma de casos clínicos. La incidencia es escasa y desconocida, y hay una prevalencia similar en varones y mujeres.

Patogenia

La causa de la enfermedad es desconocida y probablemente tiene una base genética de transmisión autosómica recesiva. Se considera englobada dentro de las enfermedades hepáticas fibroquísticas: hígado poliquístico, fibrosis hepática congénita y enfermedad de Caroli^{4,5}, que tienen como base común una alteración de los cilios de la membrana celular que están implicados en el desarrollo normal del sistema biliar y portal hepático⁶. Esta alteración de los cilios se produce como consecuencia 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 ductal⁵. La intensidad de la malformación de la placa ductal en el tracto portobiliar es variable en las distintas ciliopatías, con un

surtido de alteraciones que van desde la fibrosis hepática congénita con alteraciones microscópicas de los conductos biliares a la forma mixta de fibrosis hepática congénita/enfermedad de Caroli, con afección de los conductos biliares de mediano tamaño, y la propia enfermedad de Caroli cuando se afectan los grandes conductos biliares^{5,7,8} (fig. 1). Los quistes hepáticos aislados en la enfermedad hepática poliquística o asociada a la poliquistosis hepatorenal probablemente representen una afección todavía más periférica del sistema biliar⁸. En este caso, los quistes son aislados y cerrados y se originan a partir de microhamartomas biliares (complejos de von Meyenburg) incluidos en tejido fibrótico y sin continuidad con el tracto biliar intrahepático^{9,10}.

Se considera que la alteración de las proteínas de los cilios primarios de las membranas celulares da lugar a una gama de enfermedades que van desde degeneración de la retina a anosmia, polidactilia, trastornos neurológicos y diferentes entidades que se caracterizan por quistes en distintos órganos, pero preferentemente en los riñones y el hígado. Hay varias ciliopatías que se asocian a la enfermedad de Caroli y fibrosis hepática congénita, especialmente la poliquistosis renal de transmisión autosómica recesiva (AR-PKD) y, menos frecuentemente, con la forma autosómica dominante⁵ (tabla 1). De hecho, se considera la posibilidad de que la fibrosis hepática congénita sea una manifestación universal en estos síndromes⁵.

La patogenia común de estas enfermedades quísticas hepáticas y renales probablemente reside en una alteración de la fibrocistina, una proteína de 4.074 aminoácidos codificada por el gen de la enfermedad poliquística renal y hepática (*PKHD1*), localizado en el cromosoma 6, que se asocia a la poliquistosis renal autosómica recesiva¹¹⁻¹³. El gen *PKHD1* se expresa fundamentalmente en los riñones y en menor medida en el hígado, el páncreas y los pulmones. Esta proteí-

Lectura rápida



La enfermedad de Caroli es una rara entidad, caracterizada por la presencia de múltiples dilataciones segmentarias de las vías biliares intrahepáticas, que adoptan la forma de quistes.

Cuando se asocia a fibrosis hepática congénita, se denomina síndrome de Caroli y hay manifestaciones de hipertensión portal.

Puede presentarse a cualquier edad, si bien es más frecuente en la infancia y el 80% de los casos se diagnostican antes de los 30 años.

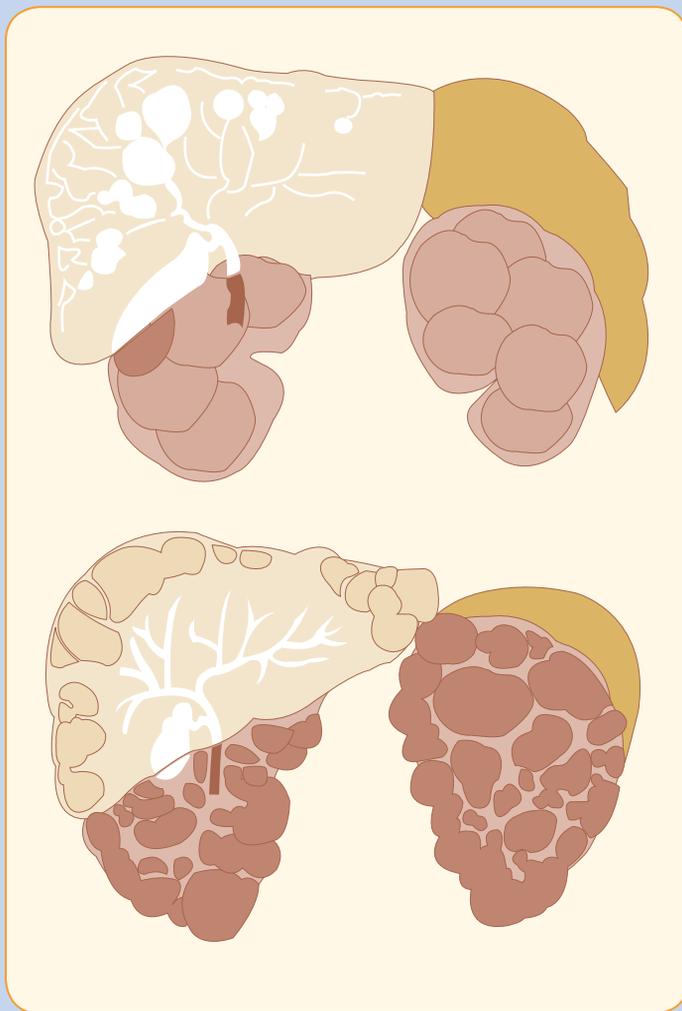
La causa de la enfermedad es desconocida y probablemente tiene una base genética de transmisión autosómica recesiva.

Se considera englobada dentro de las enfermedades hepáticas fibroquísticas: hígado poliquístico, fibrosis hepática congénita y enfermedad de Caroli.

En la enfermedad de Caroli, al no haber fibrosis hepática congénita, las manifestaciones clínicas dependen exclusivamente del desarrollo de complicaciones propias de las dilataciones quísticas y la presencia de litiasis en su interior.



Figura 1. En la enfermedad y en el síndrome de Caroli las dilataciones saculares tienen continuidad con los conductos biliares, mientras que en la poliquistosis hepática los quistes no la tienen.



na comparte aspectos estructurales con el factor del receptor de crecimiento hepatocitario¹⁴. La relación entre la enfermedad quística renal y la hepática, sin embargo, no está bien establecida, y hay casos de enfermedad de Caroli con poliquistosis renal autosómica dominante^{5,15}. En el caso de las enfermedades quísticas hepáticas, se propone que hay una mutación en los cilios de los colangiocitos que ocasiona proliferación colangiolar, desregulación del ciclo celular y citogénesis hepática¹⁶.

Anatomía patológica

Se observan dilataciones saculares segmentarias de los grandes conductos biliares que están en continuidad con el resto del tracto biliar. Suele afectar predominantemente al lóbulo izquierdo. El epitelio biliar suele ser hiperplásico, y en el síndrome de Caroli hay fibrosis hepática con engrosamiento de los tractos portales, que contienen conductos biliares anómalos e hipoplasia de las venas.

Tabla 1. Asociaciones de la fibrosis hepática congénita/síndrome de Caroli y otras ciliopatías

Enfermedad	Herencia	Prevalencia
Poliquistosis renal autosómica recesiva	AR	1/20.000
Nefronoptosis	AR	1/100.000
Síndrome de Joubert	AR	1/100.000
Síndrome de Bardet-Biedl	AR	1/100.000
Síndrome orofaciodactilar	Ligada a X	1/100.000

AR: autosómica recesiva. Tomado de Gunay-Agun et al⁵.

Lectura rápida



En el caso de síndrome de Caroli, cuando hay una fibrosis hepática congénita, además de las manifestaciones propias de la presencia de quistes y de barro biliar en su interior, pueden predominar las manifestaciones de hipertensión portal y sus secuelas con ascitis y hemorragia digestiva alta por rotura de varices esofágicas.

Puede asociarse a una enfermedad poliquística renal, generalmente de transmisión autosómica recesiva, y se han descrito casos familiares.

Los exámenes de laboratorio son muy variables y dependen de la existencia de colestasis y de manifestaciones de hipertensión portal.

El diagnóstico se establece mediante diferentes pruebas radiológicas, que suelen ser muy indicativas de la enfermedad al mostrar una dilatación irregular de los conductos con la formación de quistes y normalidad del colédoco.

El tratamiento de las formas leves consiste en la administración de ácido ursodesoxicólico.

Las formas graves localizadas se pueden tratar quirúrgicamente y, en los casos complicados con colangitis de repetición y sepsis, está indicado el trasplante hepático.

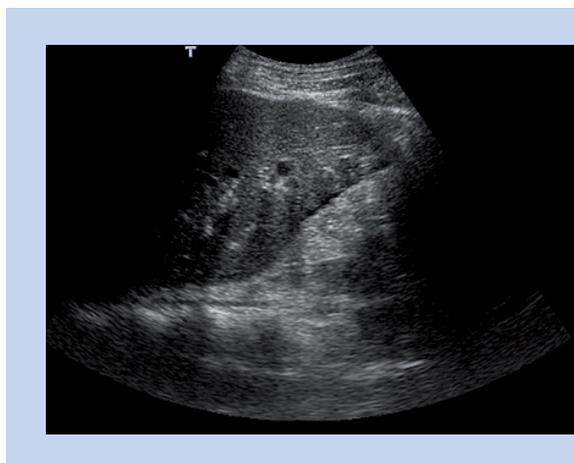


Figura 2. Ecografía hepática que muestra cambios indicativos de cálculos lineales intrahepáticos en un paciente con enfermedad de Caroli.

Manifestaciones clínicas

En la enfermedad de Caroli, al no haber fibrosis hepática congénita, las manifestaciones clínicas dependen exclusivamente del desarrollo de complicaciones propias de las dilataciones quísticas y la presencia de litiasis en su interior^{7,17,18}. Como consecuencia de la dilatación quística sacular, hay un estancamiento de la bilis, que da lugar a la precipitación de cristales de colesterol y, finalmente, la formación de cálculos mixtos con bilirrubinato cálcico. La enfermedad puede permanecer asintomática durante años y manifestarse exclusivamente en el adulto. Cuando hay síntomas, son los propios de un cólico hepático, por eliminación de un cálculo intrahepático o de barro biliar, o cuadros de colangitis de repetición. La colangitis puede complicarse con una septicemia o con abscesos hepáticos. Si hay una obstrucción biliar continua, puede dar lugar a una cirrosis biliar secundaria. Asimismo, cuando hay una colestasis importante, puede haber ictericia y prurito.

En el caso de síndrome de Caroli, cuando hay una fibrosis hepática congénita, además de las manifestaciones propias de la presencia de quistes y de barro biliar en su interior, pueden predominar las manifestaciones de hipertensión portal y sus secuelas, con ascitis y hemorragia digestiva alta por rotura de varices esofágicas. En estos casos es frecuente, además, la esplenomegalia que refleja la hipertensión portal³. Los exámenes de laboratorio son muy variables y dependen de la existencia de colestasis y manifestaciones de hipertensión portal e insuficiencia hepática en las fases avanzadas de la enfermedad. En las pruebas hepáticas, la única anomalía suele ser la elevación de las enzimas de colestasis (gammaglutamil transpeptidasa y fosfatasa alcalina), con aumentos, en general, poco marcados de las transaminasas.

Cuando hay una colangitis bacteriana, se observan las alteraciones propias de este trastorno, con cambios que indican colestasis más o menos extensa y signos de infección bacteriana, incluso positividad de los cultivos bacterianos¹⁹. Los niños con poliquistosis renal autosómica recesiva deben evaluarse cuidadosa y continuamente para descartar enfermedad hepática²⁰. Se ha comunicado la asociación con quistes congénitos de los conductos biliares y complicaciones como el desarrollo de colangiocarcinoma¹⁷, que afecta a un 7-14% de los casos²¹ 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 bacteriana²². También se han descrito casos de amiloidosis²³. Los pacientes fallecen por una enfermedad avanzada con insuficiencia hepática, pero más comúnmente por abscesos hepáticos.

Diagnóstico

Se basa en un cuadro clínico compatible, y fundamentalmente se corrobora mediante diferentes pruebas radiológicas, que suelen ser muy indicativas de la enfermedad al mostrar una dilatación irregular de los conductos con la formación de quistes y normalidad del colédoco. El estudio radiológico también puede mostrar enfermedad renal asociada en la poliquistosis autosómica recesiva²⁴⁻²⁸. Además, en las pruebas de imagen es frecuente que se observe litiasis intraquística o litiasis lineales en las zonas no dilatadas (fig. 2). Estas imágenes son altamente sospechosas de enfermedad de Caroli, aun en ausencia de dilataciones saculares. La colangiografía ofrece una visión más extensa de todo el árbol biliar y permite comprobar la comunicación de los quistes con las vías biliares (fig. 3). La colangiopancreatografía retrógrada endoscópica no está indicada, ya que conlleva



Figura 3.
Colangiografía por resonancia magnética de un paciente con enfermedad de Caroli. Hay un predominio de afectación en el lóbulo hepático izquierdo.

un elevado riesgo de colonización bacteriana y posteriores episodios de colangitis bacteriana recidivante. La utilización de radiotrazadores como una gammagrafía con DISIDA era un procedimiento diagnóstico clásico^{29,30}, pero ha sido desplazado por las nuevas técnicas de imagen, especialmente por la colangiografía por resonancia. La biopsia hepática no tiene utilidad en la enfermedad de Caroli, aunque puede tener interés en el síndrome cuando hay una fibrosis hepática congénita. Se observan bandas de tejido fibroso y distorsión de los conductos biliares. Asimismo, puede haber hipoplasia de las venas portales y, en casos de colangitis bacteriana asociada, pueden observarse las lesiones características de este proceso.

Tratamiento

Las manifestaciones clínicas y la localización de las anomalías biliares son determinantes para el tratamiento. Así, las formas localizadas que afectan únicamente al lóbulo izquierdo son tributarias de una lobectomía y las formas difusas requieren tratamiento conservador con antibioterapia para resolver la colangitis asociada. Los cálculos intrahepáticos se pueden controlar durante mucho tiempo con la administración continua de ácido ursodesoxicólico. La experiencia en pacientes con una enfermedad poco avanzada, que comenzaron con dolor abdominal o pancreatitis por movilización de cálculos intrahepáticos de pequeño tamaño y con un seguimiento de 6 a 20 años, mostró que

el tratamiento ininterrumpido con ácido ursodesoxicólico tiene una notable eficacia para suprimir los síntomas de dolor biliar o los ataques de pancreatitis, prevenir episodios de colangitis, mejorar o normalizar las pruebas de función hepática³¹ y, en definitiva, detener la evolución de la enfermedad y evitar, quizá, el desarrollo de un colangiocarcinoma. La litiasis intrahepática también puede tratarse mediante litotricia colangioscópica percutánea transhepática, si se dispone de esta técnica superespecializada^{32,33}. Si ha ocurrido una obstrucción del colédoco por litiasis, debe intentarse una esfinterotomía endoscópica con extracción de los cálculos³⁴.

En pacientes con fibrosis hepática congénita que tienen manifestaciones de hipertensión portal, deben aplicarse las medidas habituales de esta complicación, y en casos de hemorragia recidivante, 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.

El trasplante hepático es la opción terapéutica que debe considerarse como opción final. Se considera que está indicado en pacientes con enfermedad avanzada cuando afecta a ambos lóbulos hepáticos, si hay episodios de colangitis bacteriana recurrente y cuando hay una cirrosis biliar secundaria³⁵⁻³⁸. La supervivencia postrasplante es comparable a la de otras enfermedades^{35,39}.

Bibliografía recomendada

Shorbagi A, Bayraktar Y. Experience of a single center with congenital hepatic fibrosis: A review of the literature. *World J Gastroenterol.* 2010;16:683-90.

Actualización de la etiopatogenia, clínica, diagnóstico y terapéutica de las enfermedades hepáticas quísticas, con especial énfasis en la fibrosis hepática congénita y síndrome de Caroli. También apunta a posibles mecanismos fisiopatológicos y futuros tratamientos.

Gunay-Aygun M. Liver and kidney disease in ciliopathies. *Am J Med Genet C Semin Med Genet.* 2009;151C:296-306.

Puesta al día de las enfermedades que se producen como consecuencia de mutaciones en distintas proteínas que forman parte de los cilios de las membranas celulares, y que se engloban dentro del término ciliopatías. La enfermedad y el síndrome de Caroli, así como la fibrosis hepática congénita, forman parte de estas enfermedades que se asocian ocasionalmente con otros trastornos multiorgánicos mucho más complejos que la enfermedad poliquística renal.

Levy AD, Rohmann CA Jr, Murakata LA, Lonergan GJ. Caroli's disease: radiologic spectrum with pathologic correlation. *AJR Am J Roentgenol.* 2002;179:1053-7.

Descripción detallada y con unas excelentes imágenes radiológicas de una serie de 19 pacientes con enfermedad de Caroli. Se analiza la correlación clínica, patológica y radiológica de esta enfermedad, desde lesiones caracterizadas por una dilatación difusa de las vías biliares hasta la formación de quistes.



Bibliografía recomendada

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.

Este estudio demuestra la eficacia de la administración prolongada de ácido ursodesoxicólico en 12 pacientes con enfermedad de Caroli. Asimismo se constata que los cálculos son ricos en colesterol y se disuelven con este tratamiento tras una media de seguimiento de 4 años. El trabajo se ha convertido en un referente clásico para el tratamiento de las litiasis intrahepáticas.

Habib S, Shakil O, Couto OF, Demetris AJ, Fung JJ, Marcos A, et al. Caroli's disease and orthotopic liver transplantation. *Liver Transpl*. 2006;12:416-21.

Características y curso clínico tras el trasplante de una serie de 33 pacientes con enfermedad de Caroli, la mayoría de ellos con signos de descompensación inmediatamente antes del trasplante. Se concluye que el procedimiento es seguro y curativo en la mayoría de los casos, con buenas probabilidades de supervivencia, y que la eficacia es menor cuando hay una fibrosis hepática (síndrome de Caroli).

Bibliografía

GH

www.ghcontinuada.com
Encontrará enlaces a los
resúmenes de esta bibliografía

● Importante ●● Muy importante

1. Caroli J, Soupault R, Kossakowski J, Plocker L, Paradowska. Congenital polycystic dilation of the intrahepatic bile ducts; attempt at classification. *Sem Hosp*. 1958;34:488-95/SP.
2. Caroli J. Contribution to the diagnosis and treatment of diseases of the intrahepatic branches of the bile ducts. *Mars Med*. 1964;101:1-293.
3. ● Shorbagi A, Bayraktar Y. Experience of a single center with congenital hepatic fibrosis: A review of the literature. *World J Gastroenterol*. 2010;16:683-90.
4. Summerfield JA, Nagafuchi Y, Sherlock S, Cadafalch J, Scheuer PJ. Hepatobiliary fibropolycystic diseases. A clinical and histological review of 51 patients. *J Hepatol*. 1986;2:141-56.
5. ●● Gunay-Aygun M. Liver and kidney disease in ciliopathies. *Am J Med Genet C Semin Med Genet*. 2009;151C:296-306.
6. Masyuk T, LaRusso N. Polycystic liver disease: new insights into disease pathogenesis. *Hepatology*. 2006;43:906-8.
7. ●● Desmet VJ. Congenital diseases of intrahepatic bile ducts: variations on the theme "ductal plate malformation". *Hepatology*. 1992;16:1069-83.
8. Desmet VJ. Ludwig symposium on biliary disorders—part I. Pathogenesis of ductal plate abnormalities. *Mayo Clin Proc*. 1998;73:80-9.
9. Tahvanainen E, Tahvanainen P, Kaariainen H, Hockerstedt K. Polycystic liver and kidney diseases. *Ann Med*. 2005;37:546-55.
10. Caroli J. Diseases of the intrahepatic biliary tree. *Clin Gastroenterol*. 1973;2:147-61.
11. ● Housset C. [Cystic liver diseases. Genetics and cell biology]. *Gastroenterol Clin Biol*. 2005;29:861-9.
12. Ward CJ, Hogan MC, Rossetti S, Walker D, Sneddon T, Wang X, et al. The gene mutated in autosomal recessive polycystic kidney disease encodes a large, receptor-like protein. *Nat Genet*. 2002;30:259-69.
13. Adeva M, El-Youssef M, Rossetti S, Kamath PS, Kubly V, Consugar MB, et al. Clinical and molecular characterization defines a broadened spectrum of autosomal recessive polycystic kidney disease (ARPKD). *Medicine (Baltimore)*. 2006;85:1-21.
14. Onuchic LF, Furu L, Nagasawa Y, Hou X, Eggermann T, Ren Z, et al. PKHD1, the polycystic kidney and hepatic disease 1 gene, encodes a novel large protein containing multiple immunoglobulin-like plexin-transcription-factor domains and parallel beta-helix 1 repeats. *Am J Hum Genet*. 2002;70:1305-17.
15. Shedda S, Robertson A. Caroli's syndrome and adult polycystic kidney disease. *ANZ J Surg*. 2007;77:292-4.
16. Masyuk T, Masyuk A, LaRusso N. Cholangiociliopathies: genetics, molecular mechanisms and potential therapies. *Curr Opin Gastroenterol*. 2009;25:265-71.
17. Taylor AC, Palmer KR. Caroli's disease. *Eur J Gastroenterol Hepatol*. 1998;10:105-8.
18. D'Agata ID, Jonas MM, Perez-Atayde AR, Guay-Woodford LM. Combined cystic disease of the liver and kidney. *Semin Liver Dis*. 1994;14:215-28.
19. Bruguera M, Ros E. Enfermedad de Caroli. *Gastroenterol Hepatol*. 2006;29:462-7.
20. Veigel MC, Prescott-Focht J, Rodriguez MG, Zinati R, Shao L, Moore CA, et al. Fibropolycystic liver disease in children. *Pediatr Radiol*. 2009;39:317-27.
21. Dayton MT, Longmire WP Jr, Tompkins RK. Caroli's disease: a premalignant condition? *Am J Surg*. 1983;145:41-8.
22. Shaib Y, El-Serag HB. The epidemiology of cholangiocarcinoma. *Semin Liver Dis*. 2004;24:115-25.
23. Fevery J, Tanghe W, Kerremans R, Desmet V, De GJ. Congenital dilatation of the intrahepatic bile ducts associated with the development of amyloidosis. *Gut*. 1972;13:604-9.
24. Miller WJ, Sechtin AG, Campbell WL, Pieters PC. Imaging findings in Caroli's disease. *AJR Am J Roentgenol*. 1995;165:333-7.
25. Jung G, Benz-Bohm G, Kugel H, Keller KM, Querfeld U. MR cholangiography in children with autosomal recessive polycystic kidney disease. *Pediatr Radiol*. 1999;29:463-6.
26. Asselah T, Ernst O, Sergeant G, L'hermine C, Paris JC. Caroli's disease: a magnetic resonance cholangiopancreatography diagnosis. *Am J Gastroenterol*. 1998;93:109-10.
27. Hussain SZ, Bloom DA, Tolia V. Caroli's disease diagnosed in a child by MRCP. *Clin Imaging*. 2000;24:289-91.
28. Levy AD, Rohrmann CA Jr, Murakata LA, Lonergan GJ. Caroli's disease: radiologic spectrum with pathologic correlation. *AJR Am J Roentgenol*. 2002;179:1053-7.
29. Pinos T, Xiol X, Herranz R, Figueras C, Catala I. Caroli's disease versus polycystic hepatic disease. Differential diagnosis with Tc-99m DISIDA scintigraphy. *Clin Nucl Med*. 1993;18:664-7.
30. Cabrera J, Quintero E, Bruguera M, Alarco R, Lomena F, Humbert P, et al. Diagnosis of Caroli's disease by technetium-99m DISIDA cholescintigraphy. Report of three cases. *Clin Nucl Med*. 1985;10:478-82.
31. ●● 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.
32. Caroli-Bosc FX, Demarquay JF, Conio M, Peten EP, Buckley MJ, Paolini O, et al. The role of therapeutic endoscopy associated with extracorporeal shock-wave lithotripsy and bile acid treatment in the management of Caroli's disease. *Endoscopy*. 1998;30:559-63.
33. Bordas JM, Llach J, Gines A, Mondelo F, Evia A. The role of therapeutic endoscopy associated with extracorporeal shock-wave lithotripsy and bile acid treatment in the management of Caroli's disease. *Endoscopy*. 1999;31:280.
34. Ciambotti GF, Ravi J, Abrol RP, Arya V. Right-sided monobar Caroli's disease with intrahepatic stones: nonsurgical management with ERCP. *Gastrointest Endosc*. 1994;40:761-4.
35. Habib S, Shakil O, Couto OF, Demetris AJ, Fung JJ, Marcos A, et al. Caroli's disease and orthotopic liver transplantation. *Liver Transpl*. 2006;12:416-21.
36. 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;138:888-98.
37. Sans M, Rimola A, Navasa M, Grande L, Garcia-Valdecasas JC, Andreu H, et al. Liver transplantation in patients with Caroli's disease and recurrent cholangitis. *Transpl Int*. 1997;10:241-4.
38. Ulrich F, Pratschke J, Pascher A, Neumann UP, Lopez-Hanninen E, Jonas S, et al. Long-term outcome of liver resection and transplantation for Caroli disease and syndrome. *Ann Surg*. 2008;247:357-64.
39. Millwala F, Segev DL, Thuluvath PJ. Caroli's disease and outcomes after liver transplantation. *Liver Transpl*. 2008;14:11-7.