

# CAPÍTULO 21

## SÍNDROME DE CAROLI DIAGNOSTICADA EM IDADE ADULTA: RELATO DE UM CASO CLÍNICO

Data de aceite: 03/11/2020

Data de submissão: 19/08/2020

**Vitor Zanata Adacheski**

Universidade Estadual de Maringá  
Maringá – Paraná

<http://lattes.cnpq.br/1784883243290139>

**Carolina Cortezzi Ribeiro do Nascimento**

Associação Beneficente Bom Samaritano  
Hospital Santa Rita  
Maringá – Paraná

<http://lattes.cnpq.br/5502246347042572>

**João Paulo Fais**

Universidade Estadual de Maringá  
Maringá – Paraná

<http://lattes.cnpq.br/3637239146778699>

**Martin Zavadinack Netto**

Universidade Estadual de Maringá  
Maringá – Paraná  
<http://lattes.cnpq.br/2018693068023642>

**Pâmella Andressa Pereira El Majzoub**

Associação Beneficente Bom Samaritano  
Hospital Santa Rita  
Maringá – Paraná

<https://orcid.org/0000-0001-9280-1785>

**Fernanda de Silva Miliorini**

Associação Beneficente Bom Samaritano  
Hospital Santa Rita  
Maringá – Paraná

<http://lattes.cnpq.br/3418829250455547>

**Letícia Maria Schmitt Moreira Ribeiro do Nascimento**

Instituto de Neurologia de Curitiba  
Curitiba – Paraná  
<http://lattes.cnpq.br/1094885948014199>

**Igor Passareli Jordão**

Universidade Estadual de Maringá  
Maringá – Paraná  
<http://lattes.cnpq.br/4440106462944455>

**RESUMO:** A doença de Caroli é uma malformação congênita das vias biliares intra hepáticas e que apresenta sintomatologia variável. Relato de caso: paciente do sexo feminino, 72 anos, com histórico de glaucoma e linfoma primário de tecido linfóide associado à mucosa, apresentava-se em 2014 com icterícia, colestase e citólise. A colangiorressonância revelou dilatação dos terços médio e distal do ducto colédoco, além de estenose do terço proximal e das vias intra hepáticas, intercalando com dilatações. Além de rara, a doença de Caroli pode ter diagnóstico difícil e atrasado. Comumente, divide-se em tipo 1, quando a dilatação é a única alteração, e tipo 2 (Síndrome de Caroli): com o aditivo de maiores alterações hepáticas, como fibrose hepática congênita. Dentre as patologias associadas estão o colangiocarcinoma e a doença policística do rim. Os tratamentos atualmente empregados dependem se a doença faz acometimento localizado ou difuso. No primeiro caso, é lançado mão da hemi-hepatectomia ou ressecção de lobo acometido, enquanto no segundo tipo o transplante hepático é o tratamento definitivo. Também é utilizado o ácido ursodesoxicólico. O

manejo deve ser feito com avaliações clínicas e exames de imagem periodicamente.

**PALAVRAS-CHAVE** : Doença de Caroli; Relato de Caso; Colangioproressonância; Síndrome de Caroli; Fibrose Hepática Congênita.

## CAROLI SYNDROME DIAGNOSED IN ADULT AGE: A CLINICAL CASE REPORT

**ABSTRACT:** Caroli's disease is a congenital malformation of the intrahepatic bile ducts and has variable symptoms. Case report: Female patient, 72 years old, with a history of glaucoma and primary mucosa associated lymphoid tissue lymphoma, presented in 2014 with jaundice, cholestasis and cytotoxicity. Cholangiography showed dilation of the middle and distal thirds of the choledochal duct, in addition to stenosis of the proximal third and intrahepatic routes, alternating with dilations. Besides rarity, Caroli's disease may have a difficult and delayed diagnosis. It is commonly divided into type 1, when dilation is the only modification, and type 2 (Caroli's syndrome): with the addition of major liver changes, such as congenital hepatic fibrosis. Among the associated pathologies are cholangiocarcinoma and polycystic kidney disease. The treatments currently used depend on whether the disease is localized or diffuse. In the first type, hemi-hepatectomy or resection of the affected lobe is made, while in the second type, liver transplantation is the definitive treatment. Ursodeoxycholic acid is also an option. The management must be done by clinical evaluation and imaging periodically.

**KEYWORDS:** Caroli's Disease; Case report; Cholangiography; Caroli's syndrome; Congenital hepatic fibrosis.

## INTRODUÇÃO

A doença de Caroli trata-se de uma rara malformação congênita de cunho genético, cuja mutação herdada provoca dilatação segmentar dos ductos biliares intra-hepáticos. Afeta o gene *PKHD-1* (*polycystic kidney and hepatic disease 1*), geralmente através de heranças autossômicas recessivas. Este gene faz parte da formação da fibrocistina, proteína produzida em diversos tecidos, incluindo o rim (há relação estreita entre doença de Caroli e doença renal policística) (YANG et al., 2018; CORREA, MORGADO, 2017). O remodelamento incompleto e defeituoso da placa ductal embrionária gera disgenesia ductal, que por sua vez provoca dilatações e ductos malformados com deposições fibrosas. Dessa maneira, acontece a fibrose peribiliar, culminando em fibrose, hipertensão portal e, em última instância, falência hepática (FABRIS et al., 2019).

Apesar de muitas vezes sobrepostas, é válido diferenciar doença e síndrome de Caroli: a doença de Caroli ou tipo 1, resulta da desorganização embriológica da via biliar nos grandes ductos da via biliar. Quando a alteração se dá nos pequenos ductos da via, estamos diante da Fibrose Hepática Congênita. A associação destas

duas patologias, é conhecida como Síndrome de Caroli ou tipo 2 (HWANG, KIM, 2017). Mesmo a doença estando presente desde o nascimento, o paciente é assintomático nos primeiros anos de vida. Na maioria dos casos, o quadro clínico se inicia entre os 5 e 20 anos, sendo que 80% têm sintomas antes dos 30 anos (YONEM, BAYRAKTAR, 2007). A apresentação clínica pode iniciar com dor em quadrante superior direito, hepatomegalia, icterícia, febre, anorexia, náusea, vômito e edema de membro inferior (WANG et al., 2014; TAYLOR, PALMER, 1998).

A dilatação das vias biliares predispõe a litíase, ao colangiocarcinoma e a processos infecciosos, como abscessos e colangite de repetição. Além disso, hemorragia digestiva alta devido a varizes esofágicas por hipertensão portal, também é uma possível manifestação (YONEM, BAYRAKTAR, 2007; GIOVANARDI, 2003). A complicação mais comum da doença de Caroli é a colangite bacteriana, que ocorre espontaneamente ou após manipulação cirúrgica ou endoscópica; frequentemente há recorrência. A cirurgia ou manipulação endoscópica trazem o risco de colangite por iatrogenia, não sendo recomendadas para pacientes sem colangite ativa (ANANTHAKRISHNAN, SAEIAN, 2007). A complicação com maior morbimortalidade é o colangiocarcinoma, sendo que o paciente com Síndrome de Caroli (tipo 2) tem entre 2,5-17,5% de chance de desenvolvê-la; apresentando 100 vezes mais chance do que a população comum, provavelmente devido a estase e colangite de repetição (TAYLOR, PALMER, 1998; ANANTHAKRISHNAN, SAEIAN, 2007).

A colangiografia por ressonância magnética é um exame não-invasivo que é lançado mão para observar as alterações de via biliar causados pela síndrome de Caroli. No entanto, métodos invasivos também podem ser utilizados, como a colangiopancreatografia retrógrada endoscópica, sob risco de hemorragia e sepse (GUY et al., 2002). O principal padrão observado na ressonância trata-se de áreas de dilatações císticas grandes alternadas e em comunicação com as vias biliares, sendo que a visualização dessas comunicações é a principal vantagem da colangiografia, estabelecendo diagnóstico de doença de Caroli e afastando demais diagnósticos diferenciais, como abscessos hepáticos e doença policística hepática (KASSAHUN, KAHNK, 2005). Outros achados são cálculos intrahepáticos, o sinal do ponto e dilatações fusiformes das vias biliares (ANANTHAKRISHNAN, SAEIAN, 2007).

A ressecção cirúrgica monolobar ou hemi-hepatectomia é a primeira escolha para o tratamento, quando há acometimento localizado. Já na forma difusa, faz-se necessário o transplante hepático ortotópico para tratamento definitivo. Para a atenuação da colestase, a droga utilizada é o ácido ursodesoxicólico (FAHRNER et al., 2018). Há dificuldade para a realização de grandes estudos com seguimento de longo prazo, devido justamente a raridade da patologia. Uma das maiores

pesquisas já feitas, acompanhou 104 pacientes com a forma difusa por 19 anos; 96 necessitaram apenas de transplante de fígado, enquanto os 8 restantes precisaram de transplante renal e hepático (MILLWALA et al., 2008).

## RELATO DE CASO

Feminina 72 anos, histórico de gastrectomia subtotal realizada no Japão em 1994 por linfoma primário de tecido linfóide associado à mucosa (MALT), apresenta glaucoma, nega demais comorbidades. Apresentou em 2014 quadro de icterícia, colestase e citólise, evidenciando lesão hepática, quando se iniciou investigação sendo solicitado colangiorrressonância, na qual foi evidenciada: presença de sinais de gastrectomia subtotal, além de colédoco em terço médio e distal dilatado em 12mm; colédoco proximal e vias biliares intra hepáticas encontravam-se estenosados, onde se intercalavam com dilatações. Sendo dessa forma necessário exames adicionais como RNM de abdome total que evidenciou múltiplas imagens de aspecto cístico tortuosas alongadas, sendo algumas com aspecto sacular, ocupando lobo esquerdo e segmento anterior do lobo direito sendo compatível com Síndrome de Caroli (tipo 2).

Imagem 1: é possível observar extenso acometimento hepático, com hepatomegalia e deslocamento inferior do rim direito. O shunt esplenorrenal pode ser observado em veia renal do rim esquerdo.

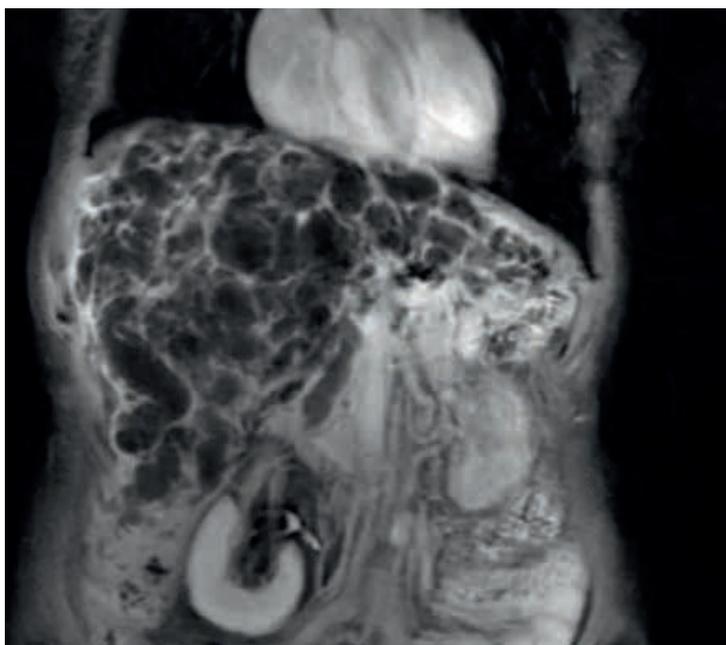
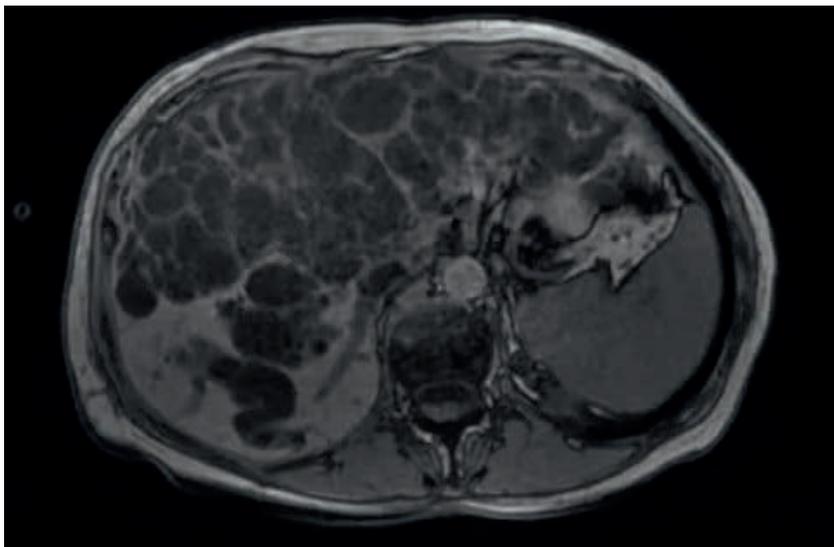
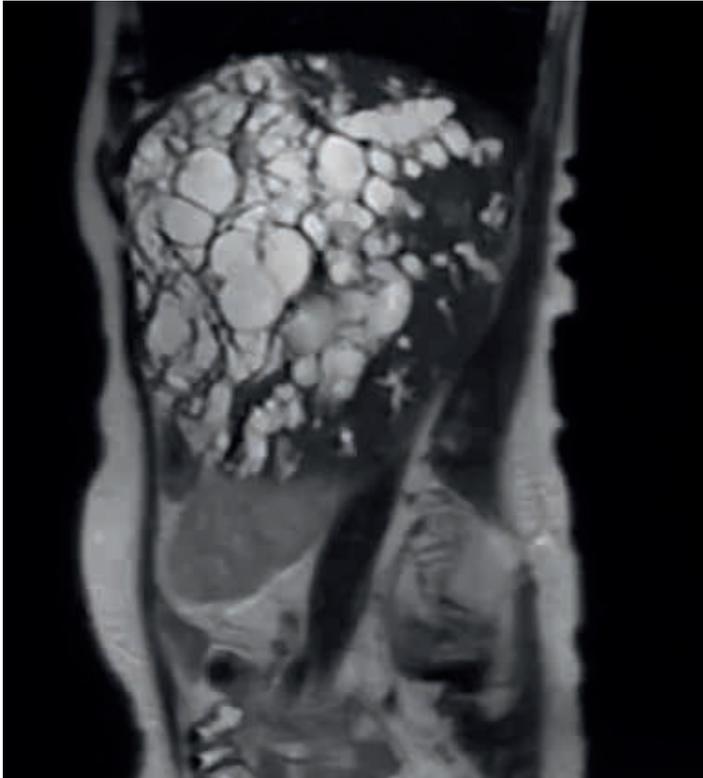


Imagem 2: hepatoesplenomegalia evidenciada em RM, envolvimento difuso do parênquima hepático.



A paciente citada iniciou o uso de ácido ursodesoxicólico e colestiramina com melhora momentânea da icterícia, porém mantendo recidivas. Cogitou-se o uso de corticoide oral sendo descartado devido ao glaucoma. Com o passar dos anos mantém acompanhamento clínico a cada 2 meses e RNM cada 8 meses. A paciente citada se manteve por 3 anos com função hepática normal, chegando a ser listada para transplante em 2016 (MELD 11), solicitado nova RNM de abdome evidenciou dilatação acentuada vias biliares intra hepáticas, secundária a doença de base, circulação colateral periesplênica com shunt esplenorrenal (imagem 1), evidenciando hipertensão portal importante. Evoluiu com aumento dos cistos hepáticos atingindo quase totalidade do parênquima (imagem 2) e presença de cisto pancreático comunicante 10 mm ducto pancreático.

imagem 3: RM mostrando progressão da doença e da hepatomegalia



Em 2018 apresentou alfafetoproteína (AFP) de 8 ng/mL com demais exames laboratoriais dentro da normalidade. Em junho de 2019 realizou exames de imagem (imagem 3) e laboratoriais como parte do acompanhamento, apresentava hemoglobina de 12,3 g/dL (VR: 12.0 a 16.0 g/dL); bilirrubinas total de 5,1 mg/dL; indireta de 0,7 mg/dL e direta de 4,4 mg/dL (evidenciando lesão hepática); gama glutamil transferase (GGT) de 91 U/L (VR: 8 a 41 U/L); TGO de 80 U/L e TGP de 52 U/L (VR: 31 U/L). Tais achados apesar de alterados para o padrão normal, refletem estabilização do quadro na paciente, que durou aproximadamente 5 anos. Até que em novembro de 2019 iniciou quadro de encefalopatia hepática de repetição, foi submetida a internação, na qual foi tratada com lactulose com resolução do quadro e alta no dia seguinte. Nesse episódio se apresentava com icterícia, confusão mental e fadiga; hemoglobina de 10,5 g/dL; bilirrubinas total de 9,26 mg/dL; indireta de 4,45 mg/dL; direta de 4,81 mg/dL; GGT de 229 U/L. Tais exames laboratoriais refletem evidente reagudização quando comparados com resultados prévios. Após

recuperação, seguiu em acompanhamento com neurologista. Manteve-se listada para transplante até 2019 onde encontra-se no momento com MELD 14, porém se enquadra nas situações especiais por diversas interações secundárias a encefalopatia.

## DISCUSSÃO

A doença de Caroli é uma rara hepatopatia autossômica recessiva, cuja incidência gira em torno de 1 caso por milhão de indivíduos (BAKOYIANNIS et al., 2013). A sintomatologia pouco específica e o desconhecimento, devido à diminuta prevalência, podem ser fatores dificultadores do diagnóstico. O sintoma mais prevalente é a dor abdominal no quadrante superior direito, mas mesmo este se encontra em menos de 50% dos afetados, assim como na paciente deste relato (WANG et al., 2014).

O tipo 1 da doença de Caroli consiste puramente em dilatações císticas dos ductos biliares, enquanto o tipo 2 consiste nas dilatações mais fibrose hepática, hipertensão portal e varizes esofágicas (WANG et al., 2014). No caso relatado, se trata da Síndrome de Caroli ou Doença de Caroli tipo 2, no qual há fibrose difusa no fígado, evidenciada na RM e geralmente tem aparecimento dos sintomas antes dos 40 anos (WANG et al., 2014; HWANG, KIM, 2017) ainda assim no caso da paciente o aparecimento veio na sétima década de vida, tornando ainda mais incomum.

A associação com doença renal policística está entre 60 e 80% (MILLWALA et al., 2008). Além da doença renal, abscessos hepáticos também podem ser encontrados (HASEGAWA et al., 2015).

Os tratamentos atualmente disponíveis ainda não oferecem a cura para todos portadores da DC, com boa parte dos pacientes em tratamento ainda relatando períodos de recuperação transitórios, com retorno da sintomatologia, o que os leva a múltiplas internações hospitalares e diminuição da qualidade de vida. (FAHRNER et al., 2019). O tratamento farmacológico mais recomendado é antibioticoterapia específica nos casos de colangite e ácido ursodesoxicólico para litólise nos casos de colelitíase intrahepática (TAYLOR, PALMER, 1998).

Nos casos de DC localizada, o tratamento de escolha é a hepatectomia do lobo acometido, tem resultado em alívio completo e permanente dos sintomas após a cirurgia. Já para pacientes com acometimento bilateral, em caso de colangite de repetição, cirrose ou complicação com colangiocarcinoma o transplante ortotópico de fígado se torna a única opção curativa, sendo a última indicação controversa devido alta taxa de recorrência no enxerto em estudos prospectivos, devendo ser avaliada individualmente (MEYER, PENN, JAMES, 2000). O tratamento de escolha foi transplante hepático, por se tratar de acometimento hepático extenso, embora

ainda não realizado. Enquanto a paciente aguarda na lista espera, o quadro vem sendo controlado com ácido ursodesoxicólico e se encontra estável.

## CONCLUSÃO

A doença de Caroli ainda é um desafio diagnóstico, clínico e fisiopatológico. É uma doença rara, sendo ainda mais incomum em idosos, como a paciente relatada nesse caso. O manejo clínico deve ser feito com avaliações clínicas e de imagem periodicamente, pois os pacientes podem apresentar reagudizações importantes e precisam ser acompanhados, quando esperando transplante. Além disso, deve-se pesquisar colangiocarcinoma. Devido à falta de estabelecimento de opções terapêuticas, se faz necessário novos estudos que venham fazê-lo, a fim de trazer melhor qualidade de vida aos pacientes.

## REFERÊNCIAS

ANANTHAKRISHNAN, Ashwin N.; SAEIAN, Kia. Caroli's disease: identification and treatment strategy. **Current Gastroenterology Reports**, v. 9, n. 2, p. 151-155, 2007.

BAKOYIANNIS, Andreas et al. Rare cystic liver lesions: a diagnostic and managing challenge. **World Journal of Gastroenterology**: WJG, v. 19, n. 43, p. 7603, 2013.

CORREIA, Pedro Cabral; MORGADO, Bruno. Caroli's disease as a cause of chronic epigastric abdominal pain: two case reports and a brief review of the literature. **Cureus**, v. 9, n. 9, 2017.

FABRIS, Luca et al. Pathobiology of inherited biliary diseases: a roadmap to understand acquired liver diseases. **Nature Reviews Gastroenterology & Hepatology**, p. 1, 2019.

FAHRNER, R. et al. Liver resection and transplantation in Caroli disease and syndrome. **Journal of visceral surgery**, v. 156, n. 2, p. 91-95, 2019.

GIOVANARDI, Rafael Omar. Monolobar Caroli's disease in an adult. Case report. **Hepatogastroenterology**, v. 50, n. 54, p. 2185-7, 2003.

GUY, France et al. Caroli's disease: magnetic resonance imaging features. **European Radiology**, v. 12, n. 11, p. 2730-2736, 2002.

HASEGAWA, Eiko et al. Recurrent cholangitis in a patient with autosomal dominant polycystic kidney disease (ADPKD) and Caroli's disease. **Internal Medicine**, v. 55, n. 20, p. 3009-3012, 2016.

HWANG, Moon Joo; KIM, Tae Nyeun. Diffuse-type Caroli disease with characteristic central dot sign complicated by multiple intrahepatic and common bile duct stones. **Clinical endoscopy**, v. 50, n. 4, p. 400, 2017.

MEYER, Christopher G.; PENN, Israel; JAMES, Laura. Liver transplantation for cholangiocarcinoma: results in 207 patients<sup>1</sup>. **Transplantation**, v. 69, n. 8, p. 1633-1637, 2000.

MILLWALA, Farida; SEGEV, Dorry L.; THULUVATH, Paul J. Caroli's disease and outcomes after liver transplantation. **Liver Transplantation**, v. 14, n. 1, p. 11-17, 2008.

TAYLOR, Andrew C.F.; PALMER, Kelvin R. Caroli's disease. **European Journal Of Gastroenterology & Hepatology**, v. 10, n. 2, p. 105-108, 1998.

WANG, Zhonh-Xia et al. Clinical classification of Caroli's disease: an analysis of 30 patients. **International Hepato-Pancreato-Biliary Association**, v. 17, n. 3, p. 278-283, 2015.

YANG, X. Y. et al. Genetic diagnosis of Caroli syndrome with autosomal recessive polycystic kidney disease: a case report and literature review. **Journal of Peking University. Health sciences**, v. 50, n. 2, p. 335-339, 2018.

YONEM, Ozlem; BAYRAKTAR, Yusuf. Clinical characteristics of Caroli's disease. **World Journal Of Gastroenterology**, v. 13, n. 13, p. 1930-1933, 2007.