

Patologia cística das vias biliares: a Síndrome de Caroli

Cystic pathology of biliary tract: Caroli's Syndrome

Larissa Amorim Silva*, Leonardo Queiroz Lopes, Felipe Sousa Rodrigues, Bruno Cunha Fialho Cantarelli, Denis Masashi Sugita.

Centro Universitário de Anápolis-UniEVANGÉLICA -Anápolis -GO-Brasil.

Resumo

Objetivos: relatar um caso de Síndrome de Caroli em paciente oligossintomático. **Descrição do caso:** paciente sexo masculino de 21 anos, estudante, apresentou quadro de distensão abdominal difusa e progressiva com predomínio no período pós-prandial. Foram negadas outras queixas gastrointestinais. Exames bioquímicos e de imagem foram solicitados para elucidação diagnóstica. Ao exame tomográfico contrastado de abdome foi possível avaliar presença de dilatações císticas em vias biliares intra-hepáticas, além de outros achados característicos da doença. A DC é um distúrbio genético de padrão autossômico recessivo que se apresenta com malformações congênitas das vias biliares, associada à mutação do gene PKHD. Frequentemente permanece assintomática até a segunda década de vida, quando então evolui para complicações agudas que levam o paciente ao pronto atendimento hospitalar. O diagnóstico baseia-se em achados de imagem e o tratamento é dependente do quadro clínico do paciente, variando desde uma conduta conservadora até o transplante hepático. **Considerações finais:** a suspeição clínica e a disponibilidade de exames de imagem avançados são fundamentais para o diagnóstico correto da patologia, com ênfase na importância da avaliação detalhada e seguimento clínico da doença, pelo risco de complicações e evolução neoplásica futura.

Abstract

Objectives: to report a case of Caroli Syndrome in an oligosymptomatic patient. **Case description:** A 21-year-old male patient, a student, presented diffuse and progressive abdominal distension with predominance in the postprandial period. Other gastrointestinal complaints were denied. Biochemical and imaging tests were requested for diagnostic elucidation. On contrast tomography examination of the abdomen, it was possible to evaluate the presence of cystic dilations in intrahepatic biliary tract, in addition to other findings characteristic of the disease. CD is a genetic disorder of autosomal recessive pattern that presents with congenital malformations of the bile ducts, associated to the mutation of the PKHD gene. It often remains asymptomatic until the second decade of life, when it then evolves into acute complications that lead the patient to hospital care. Diagnosis is based on imaging findings and treatment is dependent on the patient's clinical condition, ranging from conservative to hepatic transplantation. **Comments:** Clinical suspicion and the availability of advanced imaging are essential for the correct diagnosis of the disease, with emphasis on the importance of detailed evaluation and clinical follow-up of the disease, the risk of complications and future neoplastic evolution.

Palavras-chave:

Doença dos ductos biliares. Fibrose. Doença de Caroli.

Keyword:

Bile duct diseases. Fibrosis. Caroli Disease.

*Correspondência para/ Correspondence to:

Larissa Amorim Silva: larissa.amorim.med@gmail.com

INTRODUÇÃO

A Doença de Caroli (DC) é uma malformação congênita incomum, descrita por Jacques Caroli em 1958. É um distúrbio genético com um padrão autossômico recessivo e em alguns casos por herança autossômica dominante. É caracterizada por dilatações congênitas multifocais dos ductos biliares intra-hepáticos, que podem ser difusas ou limitadas, apresentando-se em uma forma de saco que produz estruturas císticas que se comunicam com a árvore biliar. Dois tipos têm sido descritos: uma forma pura ou doença de Caroli (tipo 1) e uma forma complexa associada a fibrose hepática congênita ou Síndrome de Caroli (SC) (tipo 2).^{1,2}

A DC apresenta incidência de 1 para cada 1.000.000 de indivíduos e possui prevalência crescente, provavelmente pela melhoria dos métodos diagnósticos disponíveis. A maioria dos pacientes são diagnosticados antes dos 30 anos de idade e não há predominância em relação ao gênero.^{2,3}

Quanto à patogênese da doença, a teoria mais factível até o momento considera a existência de anomalia no desenvolvimento embriológico da placa ductal, originada pela proliferação excessiva e ramificação anormal dos ductos intra-hepáticos, associada à mutação do gene PKHD.⁴ Considerando a análise histológica, os ductos dilatados são revestidos pelo epitélio biliar hiperplásico e/ou ulcerado. Em pacientes com colangite, um infiltrado celular inflamatório agudo e crônico é visto ao redor dos ductos biliares dilatados. Na presença de Insuficiência Cardíaca Congestiva (ICC), observa-se fibrose portal densa. Por sua vez, o mecanismo para o desenvolvimento de colangiocarcinoma na DC ainda é incerto.⁵

É uma doença complicada, clinicamente, com quadros recorrentes de colangite, colelitíase intra-hepática e abscesso hepático; câncer também pode ser encontrado em 7-24% dos casos. Os pacientes com SC apresentam sinais e sintomas de hipertensão portal e insuficiência hepatocelular, ataques

recorrentes de colelitíase e colangite, além de abscesso biliar ocasionalmente.^{2,3}

A SC pode permanecer assintomática nos primeiros vinte anos ou apresentar uma forma oligossintomática. Normalmente, durante o primeiro episódio de colangite bacteriana não há presença de fatores precipitantes, como a realização de exames do sistema biliar. As complicações associadas são colangite recorrente, colelitíase, abscessos intra-hepáticos, dor abdominal persistente, hepatolitíase, cirrose biliar secundária, pancreatite e colangiocarcinoma.³

Considerando o diagnóstico, a patologia é diagnosticada por estudos de imagem avançados. São evidenciadas dilatações não obstrutivas dos ductos biliares intra-hepáticos em aspectos saculares ou fusiformes. A ultrassonografia (USG) e a colangiopancreatografia retrógrada endoscópica são os métodos tradicionais de diagnóstico. Entretanto, a colangiopancreatografia por ressonância magnética (colangiressonância) está emergindo como a modalidade diagnóstica mais útil.⁵ Por sua vez, o tratamento é multidisciplinar e depende do quadro clínico do paciente, variando desde uma conduta conservadora até o transplante hepático.³

Objetiva-se relatar uma patologia congênita rara das vias biliares, evidenciando achados semiológicos, laboratoriais e tomográficos que corroboram o diagnóstico nosológico.

DESCRIÇÃO DO CASO

Trata-se de um relato de caso de um paciente do sexo masculino, 21 anos, estudante, com queixa de “inchaço na barriga há três meses”. Na anamnese, foi relatada distensão abdominal difusa, progressiva, recorrente e com predomínio no período pós-prandial, sem fatores agravantes ou atenuantes e sem tratamentos prévios. Foram negados pirose, regurgitação, náuseas, êmese, alteração de peso

e demais sinais e sintomas do interrogatório sintomatológico.

Negou histórico familiar de doenças crônicas degenerativas, neoplásicas, genéticas e autoimune. Em relação aos antecedentes pessoais fisiológicos e patológicos, negou cirurgias prévias, transfusões de sangue, alergias e episódios de internação hospitalar por quadro álgico abdominal. Entretanto, é portador de hipotireoidismo há quatro meses, em uso atual de Levotiroxina Sódica 50 microgramas ao dia, em jejum, no período matutino. Negou quaisquer outras patologias. Em relação aos hábitos de vida, referiu alimentação com baixas quantidades de fibras, verduras, legumes e frutas, além de ingestão hídrica diminuída. Negou uso prévio e atual de drogas lícitas e/ou ilícitas.

No exame físico, paciente apresentava-se em bom estado geral, icterícia leve e afebril. Sem outras alterações ao exame semiológico ectoscópico, respiratório e cardiovascular. Na avaliação abdominal, notou-se leve distensão simétrica e ausência de cicatrizes cutâneas, circulação colateral visível ou estigmas de hepatopatia crônica à inspeção. Ruídos hidroaéreos audíveis em todos os quadrantes abdominais, sem alterações de timbre. Normotenso, indolor à palpação superficial e profunda, além de ausência de aortismo. À percussão dígito-digital, apresentava timpanismo difuso e macicez no espaço de Traube.

Diante do exame clínico, solicitou-se hemograma, exames de função e lesão hepáticas, enzimas canaliculares e eletrólitos. Os exames demonstraram hemograma, eletrólitos, transaminase glutâmico-oxalacética (TGO), transaminase glutâmico-pirúvica (TGP), albumina e fosfatase alcalina dentro da normalidade. Todavia, foi verificado aumento da enzima gama-glutamil transferase.

Durante a investigação, optou-se pela realização de exame de imagem, sendo realizada Tomografia Computadorizada (TC) do abdome para elucidação diagnóstica. O exame foi realizado em aparelho multislice, antes e após a injeção endovenosa do meio de contraste iodado, sendo descritos achados de hepatopatia parenquimatosa crônica, com realce difusamente heterogêneo e áreas de hipoperfusão e aspecto moteado, que sugeriram fibrose. Destacavam-se áreas císticas irregulares e saculares de permeio localizadas nos segmentos V, VI, II e VIII, medindo até 2,2 centímetros. O maior deles no segmento V apresentava ponto central que realçava no seu interior (“*central dot sign*”), possivelmente relacionado a ducto biliar dilatado com ramo portal no seu interior. Não havia dilatação das vias biliares extra-hepáticas. Associavam-se esplenomegalia homogênea e discreta ectasia da veia porta, inferindo hipertensão portal secundária à hepatopatia parenquimatosa crônica (Figuras 1 e 2).

Figura 01 - Imagens de TC pós-contraste no plano axial (1a) e com reconstrução coronal (1b), mostrando uma das formações císticas irregulares com aparente ponto central hiperdenso (*central dot sign*).



Figura 1^a



Figura 1b

Figura 02 - Imagem de TC pós-contraste no plano axial mostrando sinais de hepatopatia parenquimatosa crônica com realce difusamente heterogêneo e áreas sugestivas de fibrose. É possível também observar o baço de dimensões aumentadas, sugerindo hipertensão portal.



DISCUSSÃO

A DC é uma desordem genética que envolve a mutação do gene PKHD responsável pela proteína fibrocistina. Essa proteína, tem importância fundamental no desenvolvimento normal do fígado, através do controle da proliferação e adesão celular. O gene envolvido na DC também participa do desenvolvimento dos rins e das vias biliares. Assim, mutações podem ocasionar doença hepática e rins policísticos. As mutações nos genes PKD1 e PKD2 são menos frequentes, mas também se relacionam com anormalidades hepáticas e renais.^{6, 7, 8, 9, 10}

A DC ocorre com mais frequência entre a segunda e quarta década de vida. Entretanto, em aproximadamente 20% dos pacientes, o diagnóstico tem sido relatado mais tardiamente. O paciente é assintomático durante os primeiros 20 anos ou, raramente, por toda a vida.^{11,12,13} A DC, quando sintomática, apresenta-se com dor em hipocôndrio direito, que pode ser acompanhada de prurido e icterícia. Colangite recorrente é a forma mais comum de apresentação, caracterizada por dor abdominal, febre e icterícia. Anorexia, fadiga, abscessos

hepáticos e septicemia também fazem parte do espectro clínico da doença.^{4,8,14}

No estudo de Silva et al (2012) foram reportados 11 casos de DC, todos sintomáticos, sendo que 72% dos pacientes apresentaram colangite de repetição, 18% dor em hipocôndrio direito como sintoma isolado e 9% apenas icterícia.¹³ Portela et al (2014) relataram um caso de DC com sintomatologia típica enquanto que Correia e Morgado (2017) apresentaram casos com sintomas atípicos, como dor crônica em epigástrico.^{8,11} Portanto, o presente relato difere dos estudos anteriores haja vista que qualquer sintomatologia álgica ou febril não esteve presente na evolução clínica do paciente.

Desse modo, embora seja uma anomalia congênita rara, deve ser lembrada e incluída no diagnóstico diferencial de pacientes com sintomas inespecíficos. No caso índice a presença de sinais tomográficos de hepatopatia parenquimatosa com fibrose associados a dilatações císticas favoreceu a DC como principal hipótese diagnóstica.

O diagnóstico da DC e a diferenciação entre os dois tipos existentes depende dos exames laboratoriais, de imagem e de uma avaliação patológica. Atualmente não existe marcador com alta especificidade e sensibilidade para a DC, os exames laboratoriais são inespecíficos. Entretanto, esses podem indicar um quadro clínico colestativo ou uma síndrome inflamatória aguda, sugestivos de DC. Ademais, pancitopenia, anemia e leucopenia são mais frequentes em paciente com a SC (tipo 2).^{5, 6, 15,16}

Silva et al. (2012) demonstraram transaminases elevadas em dez dos onze pacientes diagnosticados com a doença. Além disso, quanto aos marcadores canaliculares e bilirrubinas, pelo menos um deles encontrou-se aumentado em todos os doentes avaliados.¹³ No caso descrito, o paciente apresentou-se com alteração da enzima biliar gama-glutamil transferase, sem demais achados laboratoriais.

O diagnóstico é confirmado através de estudos de imagem, que demonstram dilatações císticas em continuidade com a árvore biliar. O

central dot sign representa pequenos focos de forte realce de contraste nas lesões císticas e passíveis de detecção por diferentes metodologias radiológicas. São feixes fibrovasculares contendo uma veia porta radicular e um ramo da artéria hepática, fazendo a ponte do sáculo e aparecendo como pontos centrais ou linha linear.¹⁴

No entanto, na dependência da acurácia do método de imagem utilizado, os pontos centrais podem não estar presentes. No estudo de Levy et al. (2002) sobre o espectro de características radiológicas em 17 pacientes com DC foram confirmados por achados histopatológicos, o aumento dos feixes fibrovasculares ao longo da margem dos ductos dilatados, representando o *central dot sign*, estava presente em apenas cinco dos 14 pacientes com estudos transversais de imagem.^{14, 15}

Quanto ao exame histopatológico, apesar de fornecer um diagnóstico definitivo, a biópsia hepática deve ser realizada apenas quando o benefício do diagnóstico superar os riscos que a técnica de punção ao parênquima hepático impõe.^{8,16}

Considerando o diagnóstico diferencial da DC, tem-se o complexo de Von Meyenburg, condição rara e assintomática sem anormalidades da função hepática, com múltiplos nódulos císticos que não se comunicam com a árvore biliar. Outros diagnósticos diferenciais incluem colangite esclerosante primária, colangite piogênica recorrente, doença hepática policística e papilomatose biliar.¹⁴

O prognóstico da SC é considerado ruim a longo prazo, quando complicações são recorrentes, uma vez que a expectativa de vida após o primeiro episódio de colangite é de cerca de 5 a 10 anos.⁶ Todavia, no caso relatado, o prognóstico é favorável, uma vez que não houve episódio de colangite ou manifestações clínicas importantes que modificassem o cotidiano do paciente.

Em relação ao tratamento, o manejo terapêutico deve ser adaptado ao paciente de

forma individualizada, na dependência da sintomatologia, local e extensão das anormalidades biliares. Nas apresentações associadas a colelitíase biliar, terapia medicamentosa à base de ácido ursodesoxicólico ou estratégias cirúrgicas são as opções indicadas, com melhores resultados à colecistectomia. Em quadros de colangites, antibióticos apropriados devem ser iniciados. Nas anormalidades em lobos isolados, a exemplo do lobo esquerdo que é comumente mais acometido, a lobectomia é a melhor opção terapêutica, diminuindo complicações e riscos de malignização hepática. Por outro lado, anormalidades difusas tornam muitas vezes necessário o transplante hepático.^{4,13, 16}

CONSIDERAÇÕES FINAIS

Queixas clínicas gastrointestinais associadas ao achado semiológico de maciez no espaço de Traube suscitam a necessidade de investigação aprofundada dos órgãos abdominais. Provas de lesão hepática e enzimas canaliculares alteradas, associadas aos achados tomográficos de fibrose hepática e *central dot sign* devem suscitar a hipótese de SC.

Portanto, a suspeição e realização de exames de imagem avançados são fundamentais para o diagnóstico correto da patologia, com ênfase na importância da avaliação detalhada e seguimento clínico da doença, pelo risco de complicações e evolução neoplásica futura.

DECLARAÇÃO DE CONFLITOS DE INTERESSE

Os autores declaram a inexistência de conflito de interesses.

Forma de citar este artigo: Silva LA, Lopes LQ, Rodrigues FS, Cantarelli BCF, Sugita DM. Patologia cística das vias biliares: a síndrome de Caroli. Rev. Educ. Saúde 2020; 8 (1): 238-243.

REFERÊNCIAS

1. Issar P, Issar SK. Caroli's disease. Indian Journal of Gastroenterology 2014; 33(5): 500-500.

2. Gu DH, Park MS, Jung CH, Yoo YJ, Cho JY, Lee YH et al. Caroli's disease misdiagnosed as intraductal papillary neoplasm of the bile duct. *Clinical and Molecular Hepatology* 2015; 21(2): 175-179.
3. Acioli ML, Costa LRG, Henriques MSM. Diffuse Caroli's disease with atypical presentation: a case report. *Annals of gastroenterology* 2014;27(1):79-81.
4. Passos ARO, Lessa AS, Santos EA, Souza LAD, Ladeira TECA, Gaspar LR. Doença de Caroli: revisão de literatura. *Brazilian Journal of Surgery and Clinical Research (BJSCR)* 2018; 27(1): 103-105.
5. Sato Y, Ren XS, Nakanuma Y. Caroli's Disease: Current Knowledge of Its Biliary Pathogenesis Obtained from an Orthologous Rat Model. *Int J Hepatol* 2012; 2012:107945.
6. Araújo GF, Serra HO, Santos OJ, Mauricio R, Cuba BF, Santos MCC. Síndrome de Caroli: Um Estudo Familiar. *Revista do Hospital Universitário* 2001; 2(3): 47-51.
7. Umar J, John S. Caroli Disease. StatPearls Publishing 2018.
8. Correia PC, Morgado B. Caroli's Disease as a Cause of Chronic Epigastric Abdominal Pain: Two Case Reports and a Brief Review of the Literature *Cureus*. 2017;9(9):1701.
9. Gunay-Aygun M. Liver and Kidney Disease in Ciliopathies. *Am J Med Genet Part C Semin Med Genet*. 2009; 151:296-306.
10. Hao X, Liu S, Dong Q, Zhang H, Zhao J, Su L. Whole Exome Sequencing Identifies Recessive PKHD1 Mutations in a Chinese Twin Family with Caroli Disease. *PLOS ONE*. 2014;9(4): e92661.
11. Portela AR, Macedo JAG, Moraes FAL, Dias FMP, Almeida PH, Diniz GV. Caroli's Disease treated with internal bypass. *GED gastroenterol. endosc. dig.* 2014;33(1):29-32.
12. Wang ZX, Li YG, Wang RL, Li YW, Li ZY, Wang LF et al. Clinical classification of Caroli's disease: an analysis of 30 patients. *HPB (Oxford)*. 2014;17(3):278-83.
13. Silva, FSDS. Casuística da doença de Caroli nos CHUC [Master's thesis]. Coimbra (Portugal): Universidade de Coimbra. Faculdade de Medicina; 2012. Disponível em: <https://estudogeral.sib.uc.pt/handle/10316/29231>
14. Hwang MJ, Kim TN. Diffuse-Type Caroli Disease with Characteristic Central Dot Sign Complicated by Multiple Intrahepatic and Common Bile Duct Stones. *Clin Endosc*. 2017;50(4):400-403.
15. Levy AD, Rohrmann Jr CA, Murakata LA, Lonergan GJ. *American Journal of Roentgenology* 2002;179(4):1053-1057.
16. Moslim AM, Gunasekaran G, Vogt D, Cruise M, Morris-Stiff G. Surgical Management of Caroli's Disease: Single Center Experience and Review of the Literature. *J Gastrointest Surg*. 2015;19(11):2019-27.