

La malattia di Caroli: revisione della letteratura e particolarità di un caso clinico

A. VERSACI¹, A. MACRÌ, G. SCUDERI, A. CERTO², A. BOTTARI², S. PANTÉ,
M. BONICA³, L. FAMILIARI³

RIASSUNTO: La malattia di Caroli: revisione della letteratura e particolarità di un caso clinico.

A. VERSACI, A. MACRÌ, G. SCUDERI, A. CERTO, A. BOTTARI,
S. PANTÉ, M. BONICA, L. FAMILIARI

Gli Autori, alla luce di un caso di forma semplice di malattia di Caroli, variante alquanto rara della malformazione, rivisitano la letteratura sull'argomento evidenziando le difficoltà di una diagnosi precoce, perchè la malattia spesso resta a lungo silente o paucisintomatica ed esordisce con una complicanza. Allo stato attuale la diagnostica di imaging, l'endoscopia e la radiologia interventistica rappresentano i supporti più validi alla corretta diagnosi ed al trattamento, specie in emergenza, quando altre soluzioni terapeutiche sono il più delle volte impraticabili.

SUMMARY: Caroli's disease: literature review and characteristics of a clinical case.

A. VERSACI, A. MACRÌ, G. SCUDERI, A. CERTO, A. BOTTARI,
S. PANTÉ, M. BONICA, L. FAMILIARI

The Author's report the case of the simple form of Caroli's disease, a rare malformation, and review literature pointing out the difficulty of an early diagnosis, because disease can be silent for a long time too and it is identified for complication.

Today, imaging, endoscopy and interventionist radiology are the most valid tools for a correct diagnosis and treatment, above all in a case of emergency, when other therapeutic solutions are not possible.

KEY WORDS: Malattia di Caroli - Malattia fibropolicistica del fegato - Drenaggio biliare.
Caroli's disease - Fibropolycystic disease of the liver - Biliary drainage.

Premessa

La dilatazione biliare congenita intraepatica o malattia di Caroli è una effezione di raro riscontro caratterizzata da dilatazioni segmentali sacciformi dei dotti biliari intraepatici comunicanti con il sistema biliare principale, senza concomitanti anomalie istologiche a carico del parenchima epatico (1, 4, 9, 13, 22).

Descritta esaurientemente dall'Autore (4) che ne tratteggia le caratteristiche cliniche e patogenetiche, la malattia è povera di sintomi ed a volte può rimanere silente; l'espressione clinica si verifica invece con lo sviluppo delle complicanze correlate alla stasi biliare. Frequenti gli episodi di colangite con formazione di

calcoli nei dotti biliari intraepatici (34,1%) o nella via biliare principale (VBP) (21%), di ascessi epatici (11%), di coliche addominali e febbre, che evolvono, con frequenza sempre più elevata, verso uno stato settico grave a prognosi infausta (4).

La malattia di Caroli è diagnosticata in entrambi i sessi, prevalentemente nelle donne in giovane età (24), interessa generalmente uno o entrambi i lobi e, occasionalmente, uno o più segmenti epatici (10, 12, 19); viene considerata condizione precancerosa per l'insorgenza, nel 7% dei casi, di un colangiocarcinoma (3, 7, 8, 20).

L'affezione va inquadrata tra le anomalie congenite del fegato, nell'ambito della malattia fibropolicistica, entità patologica legata ad alterazioni dello sviluppo embriologico a carico dell'abbozzo solido biliare, che comprende un ampio spettro di affezioni (fegato policistico, microamartoma, cisti del coledoco, fibrosi epatica congenita, ecc.), presenti in forma singola o, spesso, associate tra di loro (2, 11, 13, 15, 25). Glenn e McSherry (9), sulla base di studi istopatologici condotti su pezzi operatori e su reperti autoptici, ne attribuiscono la genesi ad una meiopragia dello strato fibro-

Università degli Studi di Messina
Dipartimento di Patologia Umana
(Direttore: Prof. G. Barresi)
Cattedra di Chirurgia d'Urgenza e dei Trapianti d'Organo
(Direttore: Prof. C. Familiari)
¹ Cattedra di Chirurgia Generale
(Titolare: Prof. A. Versaci)
² Dipartimento di Scienze Radiologiche
(Direttore: Prof. E. Scribano)
³ Cattedra di Gastroenterologia
(Titolare: Prof. L. Familiari)

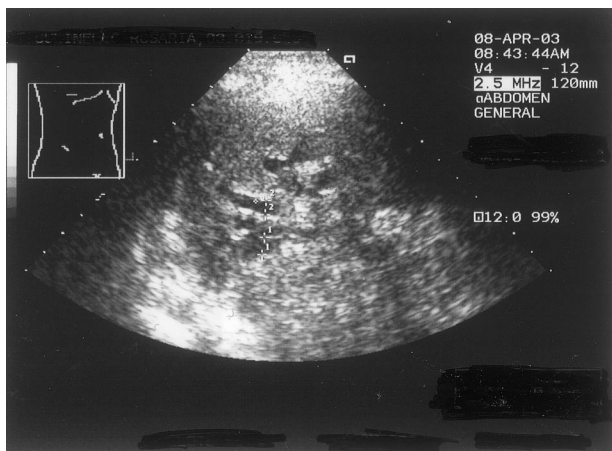


Fig. 1- Ecografia epatica: vie biliari intraepatiche aumentate di calibro con stenosi dei dotti segmentari e presenza di materiale di tipo litiasico.

muscolare e sottosieroso della parete dei dotti, associata ad un'anomalia dei recettori cellulari dei canalicoli biliari, con discrepanza nello sviluppo tra epitelio biliare e tessuto connettivo portale di sostegno e conseguente formazione di ectasie cistiche intraepatiche (9).

Dal punto di vista anatomico-clinico, vengono distinte una forma "pura" o "semplice" della malattia (13% dei casi), nella quale la dilatazione è limitata ai dotti intraepatici maggiori, una forma più frequente, a trasmissione autosomica recessiva, descritta da Grumbach (11), in cui la dilatazione biliare cistica intraepatica coinvolge le diramazioni terminali peribulbari dei dotti biliari ed è associata a fibrosi epatica congenita, ipertensione portale, cirrosi e malformazioni renali, ed un gruppo eterogeneo di varianti cliniche della malattia, descritto da Todani (23), spesso variamente combinate tra loro (2, 4, 23). Questa distinzione comporta evidenti risvolti clinici: nel primo caso saranno più evidenti le complicanze legate all'alterata cinesi biliare (litiasi intraepatica, colangiti, ascessi epatici, ecc.); nel secondo prevarranno i segni di insufficienza d'organo e dell'ipertensione portale; nel terzo il quadro clinico sarà multifattoriale con prevalenza dell'una o dell'altra patologia.

Caso clinico

G.R., soggetto di sesso femminile di anni 61, diabetica, giunge alla nostra osservazione per colangite da ittero ostruttivo.

La paziente, affetta da ipertensione portale con presenza di cavernoma e portatrice di *trait* talassemico per anomalità congenita della coagulazione da carenza di proteina S, già sottoposta a colecistectomia laparotomica nel 1970, dopo circa 20 anni dall'intervento cominciò ad accusare episodi di febbre ricorrente cui si associavano subittero e dolore di modica entità all'ipocondrio di destra. Dopo numerosi accertamenti clinici e ripetuti ricoveri ospedalieri, fu posta diagnosi di litiasi intraepatica e della VBP da malattia di Caroli, che venne trattata endoscopicamente e con litotrixxia



Fig. 2a - CPRE: presenza di stenosi dell'epatico comune.

extracorporea. Successivamente, dopo circa un anno di relativo benessere, per il ripresentarsi della sintomatologia dolorosa con rialzo della GGT e ALP, fu necessario un nuovo ricovero che mise in evidenza una litiasi intraepatica recidiva nel VI segmento, associata a substenosi ilare, trattata con l'estrazione endoscopica dei calcoli ed il posizionamento di due endoprotesi biliari (WC 11,5, Fr 10 cm) che vennero rimosse dopo circa sei mesi.

Nel 2001 altro ricovero ospedaliero per colangite, durante il quale alla colangiopancreatografia retrograda endoscopica (CPRE) venne riscontrata una nuova ostruzione dell'albero biliare (calcolosi più stenosi dei rami biliari del II, IV e VII segmento epatico) trattata ancora una volta con l'estrazione delle formazioni calcolotiche e l'impianto di due endoprotesi biliari, successivamente rimosse per lo stabilizzarsi del quadro clinico.

Al momento del ricovero nel nostro reparto l'obiettività addominale evidenziava, all'ispezione, la presenza di alcuni reticoli venosi superficiali, con dolore in ipocondrio destro alla palpazione profonda; nulla alla percussione, peristalsi presente. Gli arti inferiori presentavano un discreto edema perimalleolare da insufficienza venosa per precedenti episodi di tromboflebite. Le indagini di laboratorio mostravano un incremento degli indici di colestasi (bilirubinemia totale 16 mg/dl, diretta 14 mg/dl; ALP: 347; gammaGT: 67), con alterazione dei parametri della coagulazione (PT 45, PTT 42, ATIII 0,11) ed una bassa attività della proteina S (<36%).

L'ecografia epatica documentava un aumento del calibro delle vie biliari intraepatiche dell'emifegato destro, con presenza di plurime stenosi a livello dei dotti segmentari a localizzazione perilare, del dotto principale e del coledoco prossimale, mentre nel lume del confluente biliare di sinistra era presente abbondante materiale ecogeno di tipo litiasico (Fig. 1). All'ecoDoppler portale il fegato si presentava disomogeneo e non era riconoscibile il flusso nel ramo principale della vena porta che appariva sostituita nel tronco e nella biforcazione dal cavernoma; l'arteria epatica era di grosso calibro con elevata velocità ed era presente inoltre splenomegalia con



Fig. 2b - CPRE: presenza di calcolosi intraepatica a carico dei rami di sinistra.

gavoccioli venosi all'ilo.

La CPRE mostrava gli esiti di un'ampia sfinteromia con lieve dilatazione della via biliare principale, senza inclusioni calcolotiche, ma con una stenosi moderata a livello ilare (Fig. 2a); le vie biliari intraepatiche si presentavano dilatate con numerosi piccoli calcoli di 3-5 cm di diametro nell'epatico di sinistra (Fig. 2b) che, dopo ripetuti passaggi con Fogarty, venivano estratti commisti ad una notevole quantità di pus, con buona clearance delle vie biliari. Al termine della procedura si posizionava un sondino naso-biliare da 7 Fr per lavaggio in perfusione continua con soluzione fisiologica ed antibiotico. Alla colangiografia trans-sondino di controllo, le vie biliari di sinistra, dilatate in precedenza, apparivano ridotte di calibro e senza le formazioni calcolotiche osservate in precedenza; erano però presenti delle stenosi multiple a livello del tratto prossimale dell'epatico comune e sulla radice dei rami settoriali di destra, che venivano dilatate con catetere a palloncino a 17 atmosfere (Fig.3). Il decorso clinico è stato caratterizzato da un graduale miglioramento dei parametri di laboratorio e delle condizioni generali e la paziente veniva dimessa con prescrizione medica e indicazione a valutazione clinica a sei mesi.

A distanza di circa un mese, la paziente ritornava alla nostra osservazione per la comparsa di dolore di tipo gravativo in ipocondrio destro, febbre di tipo settico (39 °C) e ittero ingravescente datante da alcuni giorni. Gli esami di laboratorio documentavano un notevole incremento dei valori della bilirubinemia (totale 22,9 mg/dl, diretta 14,4 mg/dl), della ALP (682), della gammaGT (98) e dei GB (26000, neutrofilo 89), con albumina 3,1 g/dl, piastrine 50.000, gammaglobuline 22,3%. L'esame ecografico, eseguito il giorno prima del ricovero, evidenziava nel contesto del fegato, in sede sottodiaframmatica, la presenza di plurime piccole raccolte di tipo ascessuale che sembravano comunicare con l'albero biliare.



Fig. 3 - Controllo CPRE dopo bonifica della via biliare e dilatazione delle stenosi con catetere a palloncino.

La TC mostrava una lesione focale a carattere ascessuale con diametri di circa 6x4 cm nel contesto del lobo epatico di destra, in sede sottoglissoniana, che rendeva necessario il posizionamento, sotto controllo fluoroscopico, di un drenaggio da 8 Fr (esame colturale: *Pseudomonas Aeruginosa* ed *Escherichia Coli*). Il controllo TC (a 72 h) rilevava la presenza di una seconda raccolta ascessuale nel lobo epatico di sinistra che veniva drenata con l'apposizione di un secondo catetere di tipo interno-esterno (Fig.4).

Il decorso clinico è stato caratterizzato da un temporaneo miglioramento dello stato generale, pur persistendo un quadro di insufficienza epatica e renale con importante deficit dei fattori della coagulazione. In 20^a giornata l'aggravarsi dello stato settico e l'insorgenza di una grave ischemia miocardica portavano la paziente a morte.

Discussione

Il diffuso utilizzo delle metodiche di imaging nello studio del fegato e delle vie biliari ha portato, necessariamente, ad un crescente interesse verso la patologia di quest'organo, focalizzando ancora di più l'attenzione dei vari Autori sulle alterazioni congenite di tipo fibropolicistico e promuovendo la presentazione di casistiche più ampie ed omogenee su un argomento in cui, in passato, si poteva contare solo sulla segnalazione di casi sporadici o su riscontri autoptici (9, 17, 19, 21, 25).



Fig. 4 - Presenza di catetere di drenaggio posizionato nell'albero biliare di destra e di catetere interno-esterno con accesso a sinistra.

La malattia di Caroli, che fa parte di questo gruppo di alterazioni, ha fama di rarità, specie nella forma pura, rarità reale ma soprastimata dal decorso clinicamente benigno per i primi 5-20 anni di vita, a volte più lungo e, sia pur in pochissimi casi, asintomatico, tanto che spesso essa viene sospettata o diagnosticata fortuitamente dopo una biopsia epatica o dopo una indagine ultrasonografica o tomografica eseguita per altro motivo. In effetti l'affezione può restare a lungo silente e le complicanze ad essa correlate vengono per lo più considerate come entità autonome, restando la situazione anatomo-patologica intraepatica, che ne è alla base misconosciuta anche per molti anni, con conseguente aggravamento della prognosi dei pazienti ai quali, oltre al danno bilio-epatico congenito, si aggiungono gli insulti istopatologici provocati dalla flogosi ricorrente o cronica delle vie biliari (4, 10, 19).

L'esordio clinico è vago ed aspecifico, con comparsa di disturbi di tipo dispeptico cui possono associarsi episodi febbrili di tipo settico dovuti alla colangite che, in contrasto con quella complicante la calcolosi della VBP, non è solitamente accompagnata da dolore ed ittero; lo studio della funzionalità epatica presenta, il più delle volte, valori normali con lieve incremento solo della fosfatasi alcalina e della gammaGT (10,12). La formazione dei calcoli nelle dilatazioni dei canalicoli biliari è invece strettamente correlata alle caratteristiche fisico-chimiche della bile e al grado di stasi biliare che riconosce due momenti etiopatogenetici principali: la debolezza congenita della parete dei dotti intraepati-

ci e la conseguente dilatazione delle pareti colangioliche (9,15,22). La successiva evoluzione clinica, peraltro ingravescente, è caratterizzata invece da dolori addominali più o meno intensi, dalla presenza della calcolosi intraepatica, dalla comparsa di epatomegalia e di febbre ricorrente da Gram-negativi, accompagnata da ittero dapprima modesto, che aumenta di intensità nel corso degli episodi di colangite, dalla comparsa di ascessi epatici, con una sintomatologia che evolve verso uno stato settico grave che il più delle volte porta a morte il paziente (22).

La diagnostica radiologica è fondata principalmente sull'imaging (US, TC, colangiografia e ultrasonografia color-Doppler con mezzo di contrasto) che consente di evidenziare la dilatazione delle lesioni cistiche e la loro comunicazione con l'albero biliare principale. Le tecniche strumentali invasive (colangiografia retrograda e/o percutanea) invece, unitamente alla grande sensibilità diagnostica, esibiscono anche una potenzialità terapeutica palliativa con la bonifica ed il drenaggio del sistema biliare interessato. In particolare la CPRE risulta di fondamentale importanza poiché consente un buon diagnostico differenziale nei confronti delle forme cistiche del fegato, ponendo chiaramente in evidenza, in caso di malattia di Caroli, la comunicazione dei dotti dilatati o delle formazioni cistiche con le vie biliari, comunicazione che manca in caso di fegato policistico, caratterizzato invece da numerose cavità cistiche non contenenti bile e pertanto non visualizzate dalla iniezione retrograda endoscopica del mezzo di contrasto (25). L'approccio diagnostico della malattia di Caroli si basa quindi su un complesso di dati anamnestici, clinici, biologici e radiologici che insieme consentono di formulare una corretta diagnosi (5, 6, 16).

Numerose incertezze permangono ancora oggi sull'atteggiamento terapeutico "ottimale" da adottare: la maggior parte degli Autori, nel riportare la loro esperienza di rari casi di malattia di Caroli osservati, raccomanda in prima istanza cicli di terapia antibiotica per contrastare i rari episodi di colangite e, se possibile, litotrixxia extracorporea (14), per passare successivamente a quello più radicale della resezione epatica quando la sintomatologia si fa ingravescente ed è interessato un solo lobo (12, 18, 21); atteggiamento terapeutico, quest'ultimo, che assurge a vero e proprio metodo profilattico in considerazione soprattutto dell'incidenza del colangiocarcinoma, che può svilupparsi a carico delle pareti delle dilatazioni cistiche delle vie biliari quando la patologia viene trattata solamente con interventi di tipo conservativo o derivativo (3, 7, 8, 20, 21).

Certamente nella malattia di Caroli la resezione epatica è l'approccio più razionale e curativo, che però non è applicabile alle forme diffuse, in associazione al drenaggio interno delle dilatazioni residue dell'albero biliare, oppure in quei soggetti che presentano una cirrosi grave con frequenti episodi colangitici; in questi

casi, materia terapeutica di non facile ottenimento, il trapianto ortotopico di fegato rappresenta la soluzione ottimale (1, 17, 21).

Il trattamento percutaneo o endoscopico per la rimozione dei calcoli e per il drenaggio, anche se non unanimamente condiviso, potendo essere causa di aumento in frequenza e severità degli episodi di colangite, trova invece un suo razionale "di necessità" in alcuni casi particolari, come in quello descritto, quando le uniche misure terapeutiche applicabili sono quelle sintomatiche ed è preclusa qualsiasi altra possibilità di trattamento, derivandone una maggiore severità della prognosi (12).

Nella nostra paziente infatti, affetta da una forame semplice di malattia di Caroli - cui si associava una rara coagulopatia per carenza di proteina S che, in precedenza, era stata causa di una trombosi portale e della formazione di un cavernoma (come in un caso segnalato anche da Bayraktar) (2) - la stasi biliare, con il passare del tempo, aveva determinato in più distretti anatomici del fegato, già di per sé complicati dalla dilatazione cistica, la formazione di calcoli, alcuni dei quali erano migrati poi in coledoco, aggravando ulteriormente la già particolare

situazione malacica delle pareti dei dotti biliari a monte; i calcoli residui a sede intraepatica, invece, erano divenuti a loro volta responsabili dell'insorgenza di frequenti episodi ricorrenti di colangite, senza che questi venissero addebitati alla presenza di una calcolosi intraepatica. È ipotizzabile che la diagnosi non sia stata possibile forse perché i calcoli, essendo di colesterina pura, non erano facilmente individuabili nei semplici radiogrammi dell'addome.

Durante la degenza nel nostro reparto, l'imaging radiologico e la CPRE avevano mostrato la presenza di una stenosi dell'epatico comune, con il ramo di destra che appariva dilatato e presentava un difficoltoso deflusso della bile, mentre l'epatico di sinistra esibiva nel suo contesto numerose inclusioni calcolotiche che, su un substrato di debolezza congenita della parete dei piccoli dotti biliari, avevano determinato la dilatazione cistica delle vie biliari intraepatiche a monte. Se in un primo momento la bonifica endoscopica ed il posizionamento temporaneo di un sondino naso-biliare avevano parzialmente risolto il problema legato alla biliostasi, successivamente gli episodi ricorrenti di colangite, con formazione di ascessi epatici, hanno aggravato il decorso della malattia e portato la paziente all'exitus per stato settico con insufficienza multiorgano.

Bibliografia

1. Alfani D, Cortesini R, et al. Trapianto di fegato nelle DCB in: Le dilatazioni congenite delle vie biliari (di Giordani M), cap 23, Delfino ed., Roma 1995.
2. Bayraktar Y, Balkanci F, Kayjan B, Uzunalimoglu B et al. Congenital hepatic fibrosis associated with cavernous transformation of the portal vein. *Hepatogastro-Enterology* 1997; 44 (18):1588-94.
3. Bloustein PA. Association of carcinoma with congenital cystic conditions of the liver and bile ducts. *Am J Gastroenterol* 1997; 67: 40-6.
4. Caroli J, Corcos V. La dilatation congénitale des voies biliaires intrahépatique. *Rev Medicochir Mal Foie* 1964; 39:1.
5. Choi IB, Yeon KM, Kim SH, Han MC. Caroli disease: central dot sign in CT. *Radiol* 1990; 174:161-3.
6. Couvreur M, Vanlemmes C, Bartholomont B, Papavero R, et al. Role de l'imagerie dans le diagnostic du syndrome de Caroli. *Imagerie* 1991; 1 (vol II), 35-40.
7. Dayton MT, Longmire WP Jr, Tompkins RK. Caroli's disease: a premalignant condition? *Am J Surg* 1983; 145:41.
8. Flamingan DP. Biliary carcinoma associated with biliary cysts. *Cancer* 1977; 40:880.
9. Glenn F, McSherry CK. Congenital segmental cystic dilatation of the biliary ductal system. *Ann Surg* 1973; 177: 705-13.
10. Giordani M, Scozzaro A, Thorel F. Policistosi biliare intraepatica (Caroli bilaterale) *Arch-Atti SIC*, 94 Congr, Roma 1992.
11. Grumbach R, Bourillin J, Auvert JP. Maladie fibrokystique de foie avec hypertension portale chez l'enfant. *Semin Hop Arch Anat Pathol* 1954; 30:74-77.
12. Guntz P, Coppo B, Lorimier G, Cronier P, Guntz M. La maladie de Caroli unilobaire. *Aspect anatomo-cliniques. Demarche diagnostique et therapeutique. A propos de 3 personal case and 101 cases in the literature.* *J Chir Paris* 1991; 128, 167.
13. Jorgensen MJ. The ductal plate malformation. *Acta Pathol Microbiol Immunol Scand* 1977; 257:1-88.
14. Lointier PH, Kauffmann P, Francannet P et al. Management of intrahepatic calculi in Caroli's disease by extracorporeal shock wave lithotripsy. *Br J Surg* 1990; 77:987.
15. Longmire WP, Mandolia SA, Gordaon HE. Congenital cystic disease of the liver and biliary system. *Ann Surg* 1971; 174:711-26.
16. Miller WJ, Sechtin AG, Campbell WL, Pietres PC. Imaging findings in Caroli's disease. *Am J Radiol* 1995; 165: 333-7.
17. Moreno Gonzales E, Bomez Sanz R, Hidalgo Pascual M, Garcia Garcia I et al. Surgical treatment of congenital dilatation of the biliary system. *Hepato-Gastroenterol* 1993; 40,134.
18. Nagasue N. Successful treatment of Caroli's disease by hepatic resection: report of six patients. *Ann Surg* 1984; 200:718.
19. Orsoni P, Vandenbossche D, Boukaya V, Verrier C, Audibert P, Picaud R. A case of pure unilobar Caroli's disease. *J de Chir* 1994; 131 (12):532-7.
20. Palco E, Nardini A, Celoria G, Briglia, Stefani R, Gadducci G et al. Caroli's disease associated with cholangiocarcinoma. A case of our own observation. *Min Chir* 1993; 48 (17):961-4.
21. Summerfield JA, Nagafuchi Y, Sherlock S et al. Hepatobiliary fibropolycystic disease: a clinical and histological review of 51 patients. *J Hepatol* 1986; 2, 141.
22. Sherlock S, Dooley J. *Diseases of the liver and biliary system.* Blackwell Scientific Publications Limited, Oxford IX Ed.

- 1993; 457-768.
23. Todani T, Watanabe Y, Natasue M, Tabuchi K, Okaijima K. Congenital bile duct cystis: classification, operative procedures and review of thirty-seven cases including cancer arising from choledochal cyst. *Am J Surg* 1977; 134:263-269.
24. Van Outryve L, Pennoit H, Yvergneaux JP. Dilatation kystique congénitale des voies biliaires. Deux observations personnelles et revue de la littérature. *Acta Gastroent Belg* 1981;44:284.
25. Versaci A, Barbera A, Macri A, Galipò S, Livio F. La malattia policistica del fegato: revisione della letteratura e descrizione di un caso complicato da versamento ascitico dopo fenestrazione laparoscopica. *Il Policlinico sez Chirurgica* 1995;102 (6):237-243
-