

UNIVERSIDADE DO GRANDE RIO
ESCOLA DE CIÊNCIAS DA SAÚDE
CURSO DE MEDICINA

CAIO WILLIAM GUIMARÃES
RENAN HORISAWA ROSSI

DOENÇA DE CAROLI: RELATO DE CASO

RIO DE JANEIRO
JUNHO/2022

UNIVERSIDADE DO GRANDE RIO
ESCOLA DE CIÊNCIAS DA SAÚDE
CURSO DE MEDICINA

CAIO WILLIAM GUIMARÃES
RENAN HORISAWA ROSSI

DOENÇA DE CAROLI: RELATO DE CASO

Trabalho de Conclusão de Curso apresentado
à Unigranrio como requisito para a
obtenção do grau de médico.

Orientador: Prof. Viviane Lozano Espasandin

Ass. _____

RIO DE JANEIRO
JUNHO/2022

UNIVERSIDADE DO GRANDE RIO
ESCOLA DE CIÊNCIAS DA SAÚDE
CURSO DE MEDICINA

CAIO WILLIAM GUIMARÃES
RENAN HORISAWA ROSSI

DOENÇA DE CAROLI: RELATO DE CASO

Trabalho de Conclusão de Curso apresentado
à Unigranrio como requisito para a
obtenção do grau de médico.

Aprovado por: Prof. _____

Prof. _____

Em _____ de _____ de _____

RESUMO

A doença de Caroli é uma doença congênita, caracterizada pela dilatação segmentar multifocal de grandes ductos biliares intra-hepáticos. Esta condição geralmente está associada à doença cística renal de gravidade variável. No estudo dessa patologia, estão descritas duas variantes, a doença de Caroli e a síndrome de Caroli. A doença é a forma menos comum e é caracterizada por ectasia ductal biliar sem outras anormalidades hepáticas, enquanto a síndrome de Caroli é a variante mais comum e está associada à fibrose hepática congênita. A maioria dos casos é transmitida de forma autossômica recessiva e está associada à doença renal policística autossômica recessiva. O diagnóstico é feito através de exames de imagem que demonstram ectasia do ducto biliar e dilatação cística irregular dos grandes ductos biliares intra-hepáticos proximais com um ducto biliar comum normal. O tratamento é amplamente de suporte e deve ser individualizado, variando desde medicamentoso a uma abordagem mais radical como ressecção hepática e transplante.

PALAVRAS-CHAVES: Doença de Caroli, ductos biliares, fibrose hepática, colangite secundária, colangiocarcinoma, rins policísticos, ADPKD, cisto de ducto cístico, ressecção de fígado, transplante de fígado.

ABSTRACT

Caroli's disease is a congenital disease characterized by multifocal segmental dilatation of large intrahepatic bile ducts. This condition is usually associated with kidney cystic disease of varying severity. In the study of this pathology, two variants are described, Caroli's disease and Caroli's syndrome. The disease is the least common form and is characterized by bile duct ectasia without other liver abnormalities, while Caroli syndrome is the most common variant and is associated with congenital hepatic fibrosis. Most cases are transmitted in an autosomal recessive manner and are associated with autosomal recessive polycystic kidney disease. Diagnosis is made by imaging studies that demonstrate bile duct ectasia and irregular cystic dilatation of the large proximal intrahepatic bile ducts with a normal common bile duct. Treatment is largely supportive and must be individualized, ranging from drug therapy to a more radical approach such as liver resection and transplantation.

KEYWORDS: Caroli disease, bile ducts, hepatic fibrosis, secondary cholangitis, cholangiocarcinoma, polycystic kidneys, ADPKD, cystic duct cyst, liver resection, liver transplantation.

LISTA DE ABREVIATURAS E/OU SIGLAS

ABREVIATURAS / SIGLAS	
ALT.	Alanina Aminotransferase.
AST.	Aspartato Aminotransferase.
CHCM.	Concentração da Hemoglobina Corpuscular Média.
CPRE.	Colangiopancreatografia Retrógrada Endoscópica.
CPRM.	Colangiopancreatografia por Ressonância Magnética.
DM.	Diabetes Mellitus.
FA.	Fosfatase Alcalina.
GGT.	Gama-Glutamil Transferase.
HbA1c.	Hemoglobina Glicada.
HCM.	Hemoglobina Corpuscular Média.
Hm.	Hemácias.
Ht.	Hematócrito.
INR.	Relação Padrão Internacional.
PCR.	Proteína C Reativa.
PKHD1.	Doença Policística Renal-Hepática
RDW.	Índice de Anisocitose.
RNM.	Ressonância Nuclear Magnética.

TAP.	Atividade de Protrombina.
TC.	Tomografia Computadorizada.
TSH.	Hormônio Tireoestimulante.
TTPA.	Tempo de Tromboplastina Parcial Ativada.
USG.	Ultrassonografia.
VCM.	Volume Corpuscular Médio.

LISTA DE FIGURAS E ILUSTRAÇÕES

FIGURA 1 – Histologia do fígado em paciente com doença de Caroli.....	4
FIGURA 2 – USG mostrando uma cavidade cística no fígado	6
FIGURA 3 – CPRM mostrando (A) dilatação sacular da árvore biliar esquerda (seta) e (B) dilatação biliar no lobo hepático esquerdo (seta)	7
FIGURA 4 – Aspecto macroscópico de ressecção de segmento de fígado com doença de Caroli demonstrando múltiplos ductos biliares cisticamente dilatados.....	9
FIGURA 5 – Uma abordagem algorítmica para o tratamento de doença ou síndrome de Caroli sintomática por ressecção hepática ou transplante hepático	11
FIGURA 6 – RNM de abdome - dilatação segmentar de vias biliares intra-hepáticas.....	16

LISTA DE TABELAS

TABELA 1 – Classificação de Todani	8
---	---

SUMÁRIO

1 - INTRODUÇÃO	1
2 - FUNDAMENTOS TEÓRICOS	2
3 - MATERIAL E MÉTODO	12
3.1 - DESENHO	12
3.2 - METODOLOGIA DE PESQUISA BIBLIOGRÁFICA	12
3.3 - METODOLOGIA DE ANÁLISE DOS DADOS	12
3.4 - RISCOS	12
3.5 - BENEFÍCIOS	12
3.6 - DESFECHO PRIMÁRIO	13
4 - RELATO DE CASO	14
5 - DISCUSSÃO	17
6 - CONSIDERAÇÕES FINAIS	18
7 - REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS	19

1 – INTRODUÇÃO

A doença de Caroli é uma patologia genética rara, também chamada de ectasia cavernosa comunicante congênita da árvore biliar, cuja principal característica é a dilatação segmentar de grandes ductos biliares intra-hepáticos, vistos nos exames de imagem e no histopatológico, em forma de cistos. A forma clássica da doença é apresentada por episódios de colangite de forma recorrente sem a presença de fibrose periportal, diferentemente da síndrome de Caroli, que se refere à presença de fibrose hepática congênita associada, além das dilatações macroscópicas dos ductos biliares intra-hepáticos ^(1,2,3,4).

Essa patologia pode ocorrer difusamente ou limitada, apresentando-se na forma de um saco, gerando estruturas císticas que se ligam à árvore biliar. O gene responsável é semelhante ao da doença renal policística autossômica recessiva, o PKHD1. Dessa forma, normalmente, ambas as doenças coexistem. Geralmente a doença de Caroli é manifestada na adolescência e pode ocorrer sem a presença de história familiar, de forma esporádica, mesmo havendo relatos raros de casos de herança autossômica dominante e associação com doença renal policística autossômica dominante ^(1,5).

O diagnóstico precoce é muito importante, principalmente nos pacientes que apresentam colangite recorrente, a fim de que seja realizado o correto manejo, assim, evitando-se mais complicações. Um dos exames indicados, primeiramente, é a ultrassonografia (USG) de abdome, que evidencia as dilatações saculares dos ductos intra-hepáticos, características dessa patologia ^(1,5).

O tratamento é multidisciplinar e dependerá da região acometida pela anormalidade biliar e das manifestações clínicas. Dessa forma, pode ser necessária uma terapia de suporte com antibióticos e, se indicado, tratamento endoscópico com Colangiopancreatografia Retrógrada Endoscópica (CPRE) para corrigir obstrução ou impactação. Além disso, o tratamento definitivo é o cirúrgico, através do transplante hepático, nos casos em que há comprometimento bilateral do órgão na forma difusa da doença juntamente a alterações funcionais. No caso da forma limitada, comprometendo somente um lobo e sem alterações no parênquima, a ressecção hepática local está indicada ^(1,5,6).

2 - FUNDAMENTOS TEÓRICOS

Definição

A doença de Caroli é uma doença congênita que resulta de dilatações saculares das vias biliares intra-hepáticas que podem ser segmentares ou difusas. Há duas formas de apresentação, a doença de Caroli na qual o comprometimento hepático congênito se limita à dilatação cística, e a síndrome de Caroli na qual coexiste fibrose hepática congênita ^(1,4).

Em 1906, essa patologia foi descrita pela primeira vez e, em 1958, foi nomeada como doença de Caroli pelo gastroenterologista francês Jacques Caroli. Ele a descreveu como "dilatação segmentar multifocal fusiforme ou sacular não obstrutiva dos ductos biliares intra-hepáticos". Atualmente, é conhecida como uma patologia que envolve o gene PKHD1, afetando a síntese de fibrocistina, que é uma proteína presente em diversos sistemas do organismo como as células tubulares renais, o pâncreas e os colangiócitos hepáticos. Alterações fibrocísticas no fígado e nos rins são observadas quando há anormalidades genéticas nessa proteína. Com isso, a doença de Caroli comumente apresenta-se com doença renal policística autossômica recessiva associada ^(1,7,8,9).

Epidemiologia

A doença de Caroli é uma patologia rara, portanto, os dados de incidência e prevalência não são amplamente conhecidos. A prevalência dessa doença parece estar aumentando, provavelmente em decorrência de um melhor conhecimento da patologia, assim como das melhorias no estudo de imagem transversal ^(5,10). A doença de Caroli é menos comum que a síndrome de Caroli, com incidência de 1 para cada 1.000.000 de indivíduos ^(4,5). Em relação ao gênero, homens e mulheres são igualmente acometidos ⁽¹⁰⁾. Além disso, indivíduos com ascendência asiática são mais afetados. Mais comum de ocorrer em jovens, na adolescência, sendo que mais de 80% dos casos são manifestados antes dos 30 anos de idade ^(1,8,11). Pacientes que recebem o diagnóstico pela primeira vez na segunda ou terceira décadas de vida, costumam apresentar a síndrome de Caroli ⁽¹⁰⁾.

Fisiopatologia

Atualmente ainda não se conhece com exatidão a base fisiopatológica para a doença de Caroli. Sabe-se que ela apresenta uma mutação no gene PKHD1, responsável pela proteína fibrocistina, presente no cromossomo 6p12 e é expresso, principalmente, no rim e com níveis menores no fígado e no pâncreas ^(1,2,12). Foram observadas mais de 100 mutações nesse gene, sendo que a maioria dos pacientes acometidos possui heterozigosidade, ou seja, ambos os alelos possuem duas mutações diferentes, o que torna o gene anormal e gera uma fibrocistina defeituosa. Essa proteína pode estar envolvida na proliferação celular, diferenciação, interações da matriz celular e regulação da polaridade celular, apesar de sua função ainda permanecer incerta ^(1,12).

No fígado, ela está presente nos cílios da parte luminal dos colangiócitos, sendo receptor essencial na via de sinalização da proteína que gerencia a composição da bile, identificando estímulos mecânicos, osmóticos e químicos, através de vias de sinalização intracelulares complexas, modificando o conteúdo da bile. Além disso, através do controle da proliferação celular, essa proteína também atua no desenvolvimento normal dos rins e do fígado. Assim, é possível compreender que uma anormalidade nessa proteína acarreta dano na estrutura do parênquima hepático, provocando grandes dilatações císticas, levando à fibrose hepática. Dessa forma, ocorre uma estase biliar por conta da dilatação cística, causando litíase intra-hepática e obstrução a passagem da bile ^(1,2,9).

Histopatologia

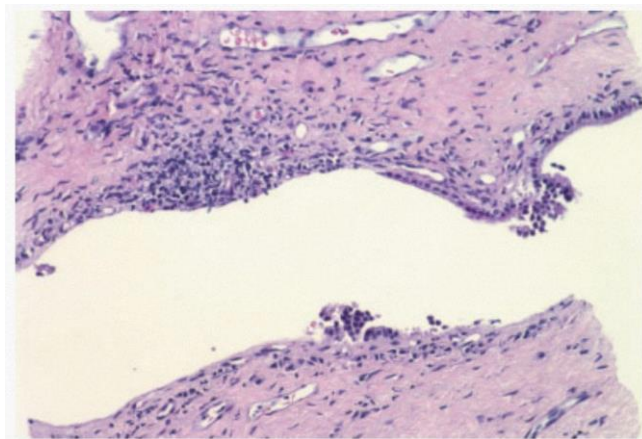
O gene defeituoso da fibrocistina se manifesta precocemente no desenvolvimento do órgão, acarretando a remodelação da placa ductal durante a embriogênese. À medida que a árvore biliar se ramifica e se aproxima dos tratos da veia porta, os efeitos da doença vão se manifestando e se elevam com o passar dos anos. Observa-se uma dilatação dos grandes ductos biliares com inflamação periductal marcada, fibrose em ponte e protrusões de tecidos moles nos ductos dilatados, a nível microscópico ⁽¹⁾. Esses ductos dilatados são revestidos por epitélio biliar podendo ser ulcerado, hiperplásico e circundado por um infiltrado imune contendo maior parte de macrófagos ⁽²⁾.

Essas dilatações são intraductais e possuem comunicação com a árvore extra-hepática, podendo ser limitada a um lobo hepático ou ser bilobar acometendo toda a árvore biliar intra-

hepática. A forma unilobar corresponde a 80% dos casos, sendo o lobo esquerdo o mais acometido ^(1,2,10).

Quando se desenvolve a fibrose hepática congênita, é observada na microscopia (Figura 1), aumento dos tratos portais e dos ramos da veia porta hipoplásica com ângulos de ramificações anormais, além da própria fibrose ⁽¹⁾.

Figura 1: Histologia do fígado em paciente com doença de Caroli.



Fonte: Habib S, Shakil O, Couto O, Demetris A, Fung J, Marcos A, Chopra K. Caroli's Disease and Orthotopic Liver Transplantation. Liver Transplantation. 23 fev 2006; 12(3): 416-421.

Manifestações Clínicas

A doença de Caroli pode acometer os rins e o fígado, logo, as manifestações clínicas dessa patologia são demonstradas por complicações hepáticas e renais ⁽¹⁾. Os primeiros sintomas costumam ser atípicos, dificultando o diagnóstico ⁽¹¹⁾. A primeira forma de apresentação da doença é em neonatos através dos rins policísticos, já que são os órgãos mais afetados. Como há uma menor expressão do gene acometido da fibrocistina nos colangiócitos hepáticos em relação às células tubulares renais, as anormalidades no fígado costumam se manifestar mais tardiamente. Nessa doença, ocorre uma obstrução do fluxo biliar, devido à estase biliar e formação de lodo. Com isso, normalmente os indivíduos acometidos apresentam episódios de colangite bacteriana recorrente com dor abdominal, febre, calafrios e icterícia. A hiperbilirrubinemia da colestase intra-hepática é responsável pelo prurido relatado pelos pacientes ^(1,7,8). Raramente essa doença se manifesta em idade avançada. Indivíduos acometidos pela doença de Caroli estão mais propensos a desenvolverem o colangiocarcinoma em comparação com a população em geral. No exame físico, pode-se ter hepatomegalia, sensibilidade no quadrante superior direito com sinal de

Murphy negativo e icterícia.

Na síndrome de Caroli, a apresentação clínica comumente é decorrente de insuficiência hepática e hipertensão portal, podendo apresentar esplenomegalia, ascite, edema periférico, distúrbios de coagulação e varizes esofágicas e gástricas ^(2,4,5).

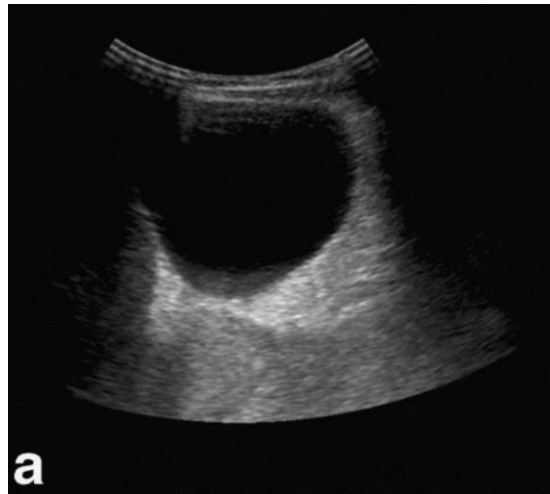
Diagnóstico

O exame laboratorial costuma ser inespecífico, podendo evidenciar uma leucocitose com predomínio de neutrófilos, aumento da fosfatase alcalina (FA) sérica e da bilirrubina direta ^(1,2). Normalmente, na fase inicial da doença, pode-se apresentar exame consistente com colestase e síndrome inflamatória aguda. Durante a evolução, manifestações de insuficiência hepatocelular podem ocorrer ⁽⁷⁾.

A função de síntese hepática inicialmente costuma ser preservada, contudo, pode ser afetada por dano hepático progressivo por conta da colangite recorrente e obstrução biliar. Os pacientes colestáticos podem desenvolver coagulopatia por má absorção de vitamina K ^(2,9).

Os diferentes exames de imagem normalmente apresentam os resultados semelhantes, sendo que o diagnóstico de doença de Caroli é evidenciado necessariamente pela presença de comunicações entre os cistos com a árvore biliar ^(1,10). A USG abdominal comumente é o primeiro exame solicitado e evidencia dilatações saculares dos ductos intra-hepáticos, parênquima hepático heterogêneo e hiperecogênico, áreas císticas anecóicas intrahepáticas e feixes fibrovasculares (Figura 2). No entanto, se for um caso de síndrome de Caroli também mostrará evidências de manifestações de hipertensão portal, juntamente à esplenomegalia e ascite ⁽⁹⁾.

Figura 2: USG mostrando uma cavidade cística no fígado.

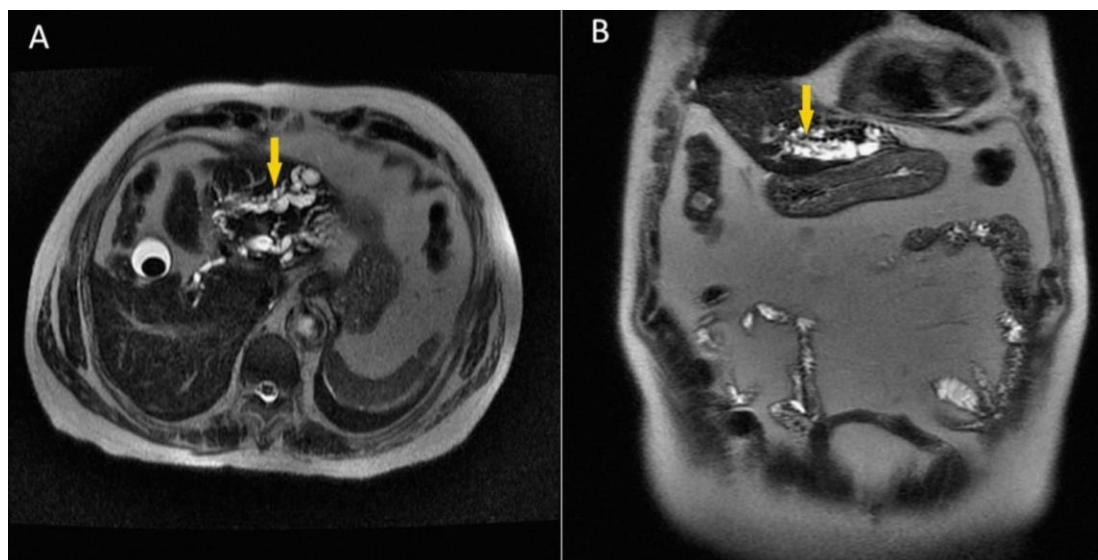


Fonte: Moslim MA, Gunasekaran G, Vogt D, Cruise M, Morris-Stiff G. Surgical Management of Caroli's Disease: Single Center Experience and Review of the Literature. J Gastrointest Surg. 10 ago 2015 ;19(11):2019-27.

A tomografia computadorizada (TC) de abdome, além dessas alterações, também evidencia um fígado dismórfico com grandes dilatações ⁽¹⁾. Frequentemente é observado um pequeno foco de forte realce de contraste dentro dos ductos intra-hepáticos dilatados, que marca o trato portal, sendo conhecido como "sinal de ponto central" ^(2,11). Além disso, também podem ser observados os canalículos do ducto biliar intra-hepático ^(1,2). Esses exames citados, associados a Colangiopancreatografia por Ressonância Magnética (CPRM), são considerados não invasivos para diagnosticar a doença. Os métodos mais invasivos são a CPRE e a colangiografia percutânea trans-hepática (CPT) que passaram a ser menos solicitados para o diagnóstico ⁽⁷⁾.

Quando são observadas dilatações fusiformes da árvore biliar o diagnóstico torna-se mais difícil de ser realizado, sendo necessário solicitar CPRM (Figura 3) ou CPRE para detectar doença cística extra-hepática e para confirmar a comunicação entre os cistos e os cistos intra-hepáticos com a árvore biliar ^(7,9,13). A CPRE é solicitada como instrumento terapêutico, ajudando a visualizar melhor a malformação do ducto e os cistos de colédoco. A USG e a TC de abdome são consideradas modalidades diagnósticas de primeira linha para essa patologia ⁽¹⁴⁾.

Figura 3: CPRM mostrando (A) dilatação sacular da árvore biliar esquerda (seta) e (B) dilatação biliar no lobo hepático esquerdo (seta).



Fonte: Adaptado de Cabral P, Morgado B. Caroli's Disease as a Cause of Chronic Epigastric Abdominal Pain: Two Case Reports and a Brief Review of the Literature. The Cureus Journal of Medical Science. 20 set 2017; 9(9): e1701.

O diagnóstico da doença de Caroli não necessita de biópsia hepática para ser feito, diferentemente da síndrome de Caroli que precisa de confirmação histopatológica. Normalmente observa-se uma veia porta anormal com hipoplasia dos seus ramos juntamente com fibrose periportal, mas sem inflamação; e faixas largas de tecido de fibrose maduro e estruturas de ducto biliar distorcidas, características de fibrose hepática congênita ^(1,2). Além disso, é um exame útil para determinar o grau de cirrose, excluindo a presença de doença parenquimatosa adicional e no diagnóstico de colangiocarcinoma, se presente ⁽¹⁰⁾. Pacientes com colangite recorrente necessitam de um diagnóstico precoce da doença, a fim de fornecer uma melhor opção terapêutica como a ressecção hepática ou o transplante ^(6,9).

Diagnóstico diferencial

Baseando-se nas manifestações clínicas, os diagnósticos diferenciais são colecistite aguda ou colangite ascendente. Nos exames de imagem, é possível observar dilatações saculares que podem se assemelhar a cistos de colédoco, abscessos hepáticos e colangite esclerosante primária ⁽¹⁾. O contorno irregular dos cistos e a comunicação destes com a árvore biliar intra-hepática são fundamentais para diferenciar a doença de Caroli da doença hepática

policística⁽¹⁰⁾.

Os cistos de colédoco do tipo V são dilatações intra-hepáticas do sistema biliar, mas sem a anormalidade genética da doença de Caroli. No entanto, de acordo com a classificação de Todani (Tabela 1), a doença de Caroli é agrupada com os cistos de colédoco do tipo V^(4,18).

Tabela 1: Classificação de Todani

I	Cisto limitado ao trato biliar extra-hepático
	IA - Dilatação sacular acometendo a porção distal do colédoco
	IB - Dilatação sacular limitada do ducto hepático comum e do colédoco
	IC - Dilatação fusiforme do ducto hepático comum e do colédoco
II	Divertículo extra-hepático, supra duodenal com vesícula biliar e ducto hepático comum normais
III	Divertículo intra duodenal (também chamada de coledococoele)
IV	Dilatações dos ductos intra e/ou extra-hepáticos
	IV A - Dilatação fusiforme do ducto extra-hepático e cistos intra-hepáticos
	IV B - Múltiplas dilatações da árvore biliar extra-hepática, sem alterações intra-hepáticas
V	Dilatação múltipla do ducto biliar da parte intra-hepática (Doença de Caroli)

Fonte: Adaptado de Talini C, De-Carvalho BCN, Antunes LA, Schulz C, Sabbaga CC, Avilla SGA, et al. Cisto de colédoco na população pediátrica: experiência de 13 procedimentos laparoscópicos em dois anos de uma única instituição. Revista do Colégio Brasileiro de Cirurgiões. 2018;45(3)

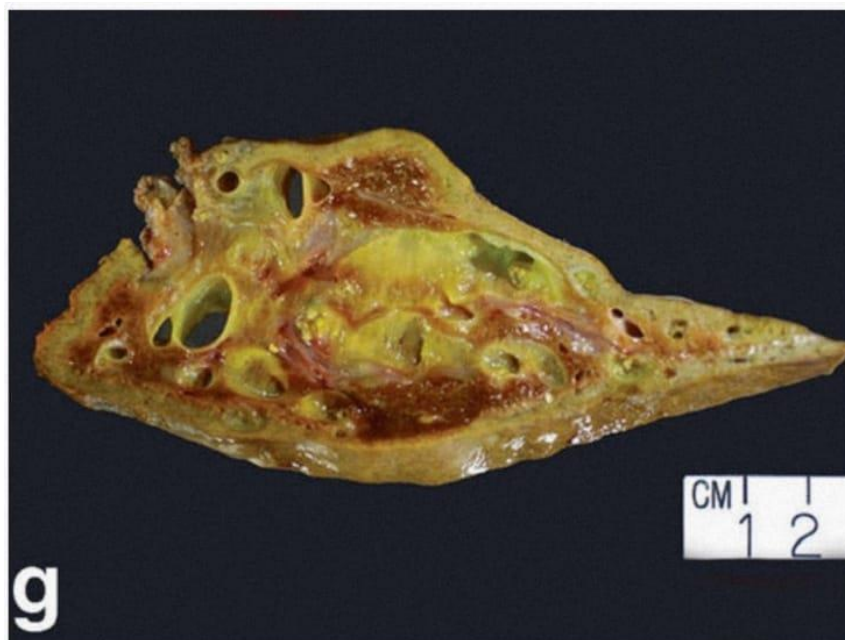
Tratamento

O tratamento dessa patologia é multidisciplinar, sendo a base terapêutica de suporte determinada pela forma de apresentação da doença. Na colangite por obstrução biliar e sepse é realizado tratamento com analgesia e antibiótico adequado para cobrir anaeróbicos e bastonetes gram-negativos^(1,2,14,15). Pode ser necessária drenagem da via biliar por meio da colocação de stent através da CPRE ou cateter transhepático percutâneo na CPT^(1,11). Esse procedimento costuma ser mais eficiente para drenar a obstrução intra-hepática, sendo que os pacientes geralmente necessitam de cateteres de demora com irrigação contínua, assim como a realização de sua troca⁽¹⁾. A drenagem realizada por meio da CPRE é útil no manejo da icterícia, embora não cesse a progressão da doença, podendo estar relacionada com complicações sépticas^(7,8,15).

O tratamento da colestase grave é feito com o uso do ácido ursodesoxicólico, levando

à dissolução e melhora subsequente dos sintomas da hepatolitíase ^(1,14). Pacientes com colestase crônica devem receber suplementos de vitaminas lipossolúveis A, D, E e K ^(1,2). A doença de Caroli pode ser tratada, de acordo com alguns autores, através da segmentectomia, lobectomia ou hepaticojunostomia, dependendo do tamanho da formação cística apresentada, sendo a ressecção (Figura 4) considerada o tratamento definitivo ^(10,16). Atualmente, a ressecção laparoscópica tem sido considerada uma técnica segura e eficaz, acarretando um menor tempo de internação por ser menos invasiva ⁽¹⁶⁾.

Figura 4: Aspecto macroscópico de ressecção de segmento de fígado com doença de Caroli demonstrando múltiplos ductos biliares cisticamente dilatados.



Fonte: Moslim MA, 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. 10 ago 2015 ;19(11):2019-27.

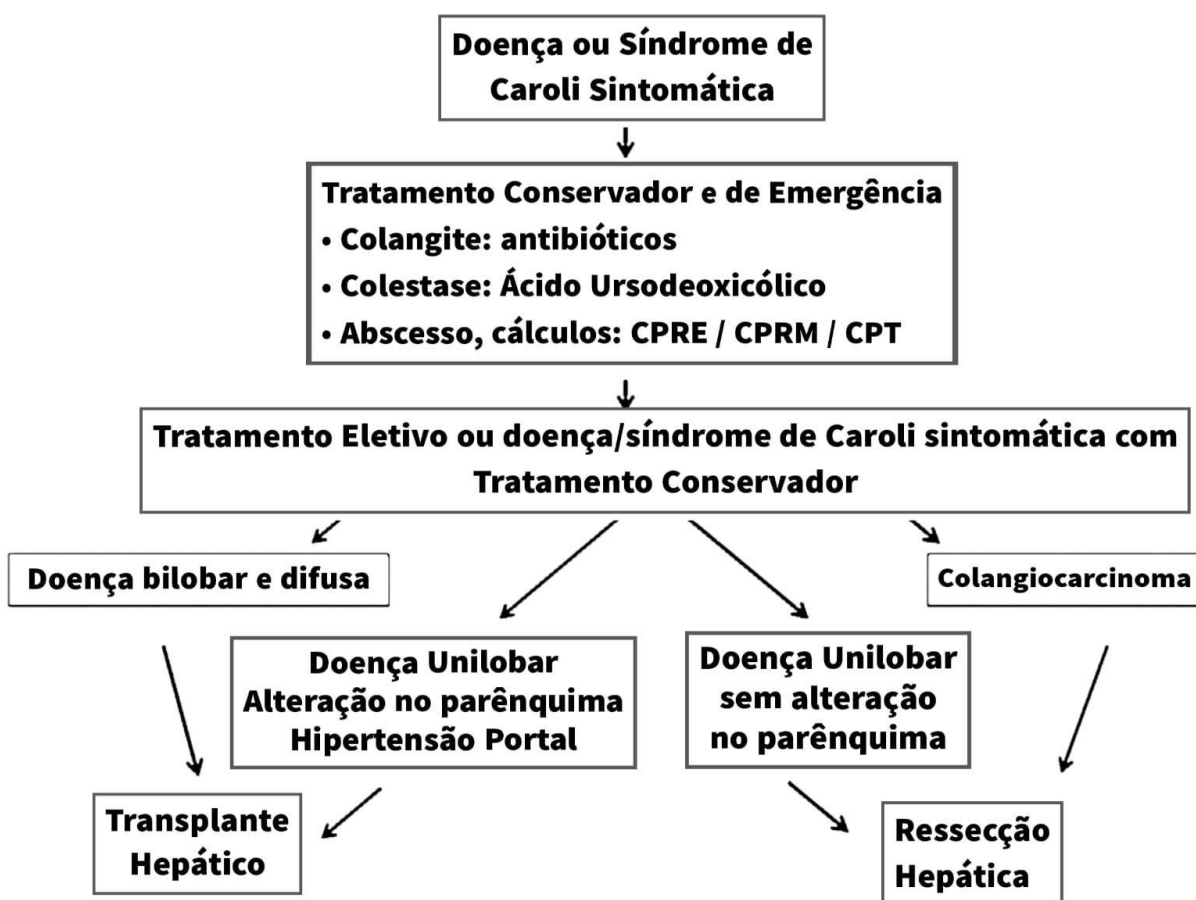
Quando há o desenvolvimento da fibrose hepática, há também o surgimento de hipertensão portal, e suas consequências, que devem ser tratadas de acordo com a apresentação. Nas varizes esofagianas, com risco de sangramentos, podem ser usados beta-bloqueadores não seletivos e ligadura elástica endoscópica. E na ascite recorrente o manejo pode ser feito com o uso de diuréticos ^(1,8,15).

Como o diagnóstico final de doença ou síndrome de Caroli costuma levar meses a anos para ser estabelecido até ser instituída a cirurgia definitiva, os pacientes ficam propensos a desenvolver infecções recorrentes, abscessos hepáticos, sepse, hipertensão portal e malignização sem resolver o problema das vias biliares dilatadas e císticas ^(14,15). O único

tratamento definitivo para a síndrome de Caroli é o transplante hepático, sendo o tipo ortotópico o de escolha ^(10,16).

As indicações para o transplante são a descompensação hepática, colangite recorrente que não obtém resposta à terapêutica e o surgimento de adenocarcinoma focal ^(1,4). Dessa forma, a cirurgia é de grande importância já que o risco é alto de desenvolver o colangiocarcinoma em vista da gravidade de seu prognóstico. Há pesquisas demonstrando ótimos resultados a longo prazo com a ressecção hepática em transplante unilobar na doença de Caroli difusa complicada com colangite e/ou hipertensão portal. O tratamento cirúrgico deve ser implementado o quanto antes, apesar da alta taxa de mortalidade e recorrência tumoral ^(1,15). A ressecção hepática local está indicada na doença unilobar sem alterações do parênquima hepático, enquanto que o transplante está indicado para pacientes com doença difusa e bilateral associado a alterações funcionais e no parênquima hepático (Figura 5) ^(5,6,13).

Figura 5: Uma abordagem algorítmica para o tratamento de doença ou síndrome de Caroli sintomática por ressecção hepática ou transplante hepático.



Fonte: Adaptado de Fahrner R, Dennler SGC, Dondorf F, Ardelt M, Rauchfuss F, Settmacher U. Liver resection and transplantation in Caroli disease and syndrome. *Journal of Visceral Surgery*. Abr 2019; 156(2):91-95.

Os pacientes devem receber acompanhamento regular, por meio da realização periódica de USG abdominal, hemogramas seriados e marcadores de inflamação como Alanina Aminotransferase (ALT), Aspartato Aminotransferase (AST), Proteína C Reativa (PCR). Aqueles com alto risco de desenvolver colangite ascendente é recomendada a profilaxia com antibióticos que sejam capazes de passar para o ducto biliar e que possuam ampla atividade antimicrobiana, como as cefalosporinas de terceira geração, carbapenêmicos, ureidopenicilinas e fluoroquinolonas ^(7,14,17).

Prognóstico

Varia de acordo com a extensão da anormalidade genética subjacente (deleção ou mutação do gene) e também com o número de diferentes órgãos envolvidos ⁽¹⁾. É considerada uma patologia de prognóstico ruim, sobretudo nos pacientes com apresentação bilobar extensa ou complicada ⁽⁸⁾. Obstrução biliar recorrente e fibrose causam morbidade significativa ⁽¹⁾. Apresentam aumento no risco de desenvolver colangiocarcinoma cem vezes maior que a população geral. Após o desenvolvimento da colangite, é esperado de 5 a 10 anos de sobrevida ⁽¹⁰⁾.

Complicações

Os pacientes tanto com a doença quanto com a síndrome de Caroli possuem maior chance de desenvolver hepatolitíase, podendo acarretar icterícia obstrutiva ou pancreatite aguda, porém a forma mais comum de apresentação é a colangite recorrente. Há o risco de desenvolver sepse e abscesso hepático, piorando assim, o curso da doença ⁽¹⁰⁾. Outras complicações são os cálculos intra-hepáticos e o desenvolvimento de colangiocarcinoma, sendo os destinos dessa patologia progressiva a hipertensão portal, cirrose e a malignidade ^(1,3,10,14).

3 - MATERIAL E MÉTODO

3.1 – DESENHO

Trata-se de um estudo descritivo observacional, do tipo relato de caso, de um paciente acompanhado na Policlínica Newton Bethlem, com dados colhidos na anamnese, exames complementares, por meio de consulta ao prontuário. Informações na literatura existente foram pesquisadas, a fim de estabelecer uma correlação com o caso relatado.

3.2 - METODOLOGIA DE PESQUISA BIBLIOGRÁFICA

Acerca do tema abordado foi realizada uma profunda revisão bibliográfica nas bases de dados UP TO DATE, PUBMED e SCIELO, nos idiomas inglês e português, e o intervalo de publicação usado para a inclusão dos artigos foi de 2006 a 2021.

Os critérios de inclusão foram os seguintes termos: *doença de Caroli, ductos biliares, fibrose hepática, colangite secundária, colangiocarcinoma, rins policísticos, ADPKD, cisto de ducto cístico, ressecção de fígado, transplante de fígado*.

Os critérios de exclusão foram: artigos e estudos com metodologia considerada inadequada.

3.3 - METODOLOGIA DE ANÁLISE DOS DADOS

A análise de dados foi realizada a partir da correlação dos dados clínicos encontrados no relato de caso e da revisão das publicações acerca da patologia em questão.

3.4 - RISCOS

A participação na pesquisa não possui riscos, à exceção da perda de confidencialidade dos dados. Todos os cuidados necessários foram tomados para que esta situação não ocorresse.

3.5 - BENEFÍCIOS

São inúmeros os benefícios, dentre eles, podemos citar a elucidação acerca dessa doença rara que faz diagnóstico diferencial com diversas patologias que afetam tanto os

ductos biliares quanto os rins. Dessa forma, é fundamental conhecer a doença de Caroli, visto que profissionais de diversas áreas de atuação poderão estar à frente dela.

Além disso, por não ter uma faixa etária mais acometida, requer atenção a fim de aumentar o grau de suspeição dos profissionais. Por fim, devemos nos preocupar com o pior prognóstico e uma possível evolução para o colangiocarcinoma, cujo tema ainda está em debate em relação ao benefício ou não do rastreamento precoce e acompanhamento dos pacientes com doença de Caroli.

3.6 - DESFECHO PRIMÁRIO

Este trabalho tem como objetivo principal esclarecer a clínica, abordagem diagnóstica e opções terapêuticas atualizadas sobre a doença de Caroli, a partir da análise de publicações e guidelines recentes, a fim de enriquecer o cenário acadêmico nacional acerca do tema.

4 - RELATO DE CASO

Paciente M.P.S., 59 anos, sexo feminino, com queixa de náuseas e vômitos há 3 anos. Nega dor abdominal, icterícia, perda de peso ou outros sintomas. Apresenta constipação crônica. Hipertensa, em uso de Losartana e Furosemda. Nega Diabetes Mellitus (DM) e alergias. Afirma ser tabagista (1 maço/4 dias) e etilista social. Possui histórico familiar de irmã com câncer de útero e irmão com câncer de pâncreas.

Ao exame, apresentava-se lúcida e orientada em tempo e espaço, em bom estado geral, normocorada, eupneica em ar ambiente, hidratada, acianótica e anictérica. O abdome encontrava-se flácido, com presença de peristalse, timpânico à percussão, indolor à palpação profunda e com ausência de visceromegalias. No exame do aparelho cardiovascular, ritmo cardíaco regular em dois tempos, com bulhas normofonéticas e sem sopros. No aparelho respiratório, ausculta com murmúrio vesicular universalmente audível, sem ruídos adventícios. Membros sem alterações.

Foram realizados os seguintes exames laboratoriais, em 30/12/2020:

Série Vermelha: Hemácias (Hm) 4,76 milhões/uL, Hemoglobina (Hb) 12,8 g/dL, Hematócrito (Ht) 39,3%, Volume Corpuscular Médio (VCM) 82,6 fl, Hemoglobina Corpuscular Média (HCM) 26,9 pg, Concentração da Hemoglobina Corpuscular Média (CHCM) 32,6 g/dL, Índice de Anisocitose (RDW) 13,6%,

Série Branca: Leucócitos 8800/uL, neutrófilos 5333/uL, eosinófilos 70/uL, basófilos 26/uL, linfócitos 2957/uL, monócitos 414/uL.

Contagem de plaquetas: 321000/uL

Demais resultados: Creatinina 0,6 mg/dL, Hemoglobina Glicada (HbA1c) 5,4%, lipase 38 U/L, alfafetoproteína 1,57 ng/mL, CA 19-9 <2 U/mL, ferritina 136 ng/mL, glicemia 87 mg/dL, sódio 141 mEq/L, potássio 5 mEq/L, uréia 25 mg/dL, cálcio 9 mg/dL, AST 20 UI/L, ALT 14 UI/L, Gama-Glutamil Transferase (GGT) 229 U/L, Bilirrubina Direta (BBD) 0,18 mg/dL, Bilirrubina Indireta (BBI) 0,35 mg/dL, amilase 56 U/L, colesterol 180 mg/dL, triglicerídeos 108 mg/dL, HDL 60mg/dL, ácido úrico 5,1 mg/dL, Hormônio Tireoestimulante (TSH) 4,23 mUI/mL, 25-Hidroxi Vitamina D 39 ng/mL..

Em relação aos exames de imagem, foi realizado TC de abdome, revelando lesão nodular com edema perilesional, medindo cerca de 2,2 x 1,9 cm, e dilatação de vias biliares.

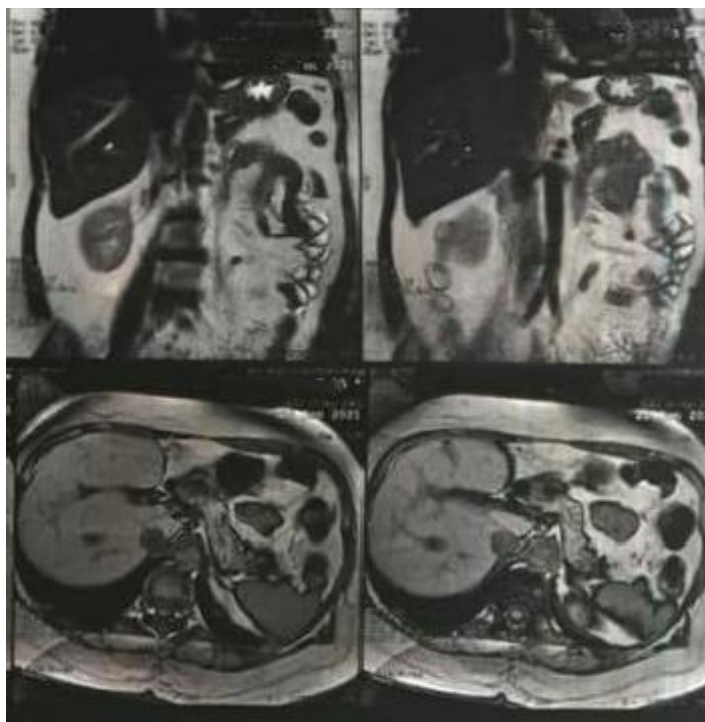
Após esse resultado, foi solicitada Ressonância Nuclear Magnética (RNM) de abdome superiore CPRM, realizadas em 25/01/2021, mostrando dilatação segmentar de vias

biliares intra-hepáticas, comprometendo os segmentos laterais do lobo esquerdo (II e III) e V.

Além disso, no laudo destacam-se áreas de dilatações intercaladas com áreas de estenose ductal e discretas falhas de enchimento, mais notáveis nos segmentos do lobo esquerdo, devendo representar cálculos intra-hepáticos proeminentes, com afilamento gradual ao nível da papila. Ducto pancreático principal também proeminente, visibilizado em toda sua extensão. A possibilidade de discreta estenose de papila / oddite crônica pela passagem de microcálculos não pode ser descartada. Vesícula biliar normodistendida, com conteúdo líquido homogêneo, sem falhas de enchimento. Fígado com dimensões e sinal normais. Discreta irregularidade do contorno da superfície hepática inferior, podendo estar relacionada a discreta hepatopatia crônica secundária. Baço, pâncreas e adrenais com aspecto normal. Rins tópicos, com dimensões e contornos preservados, sem hidronefrose. Diminuto cisto cortical no terço superior do rim esquerdo (Bosniak I). Aorta e veia cava inferior com trajeto e calibre normais. Ausência de linfonodomegalia ou líquido livre na cavidade.

O diagnóstico de doença de Caroli foi estabelecido através do resultado da RNM (Figura 6) e da CPRM, demonstrando dilatação das vias biliares intra-hepáticas (segmento lateral do lobo esquerdo e segmento V), com pequenos cálculos intra-hepáticos.

Figura 6: RNM de abdome - dilatação segmentar de vias biliares intra-hepáticas.



Fonte: Imagem cedida pela paciente de seu arquivo pessoal. Divulgação autorizada.

A conduta adotada para a paciente foi uso contínuo de ácido ursodesoxicólico (Ursacol) 300 mg duas vezes ao dia. Durante o acompanhamento, a paciente realizou outro

exame de sangue, no dia

21/07/2021, revelando ser Anti-HBc, HBsAg, Anti-HCV e V.D.R.L.não reagente.

Série Vermelha: Hm 4,91 milhões/mm³, Hb 12,8 g/dL, Ht 43%, VCM 86,8 fl, HCM 26,1 pg, CHCM 30,0 g/dL, RDW 14,4%,

Série Branca: Leucócitos 8280/mm³, eosinófilos 166/mm³, basófilos 83/mm³, linfócitos 2815/mm³, monócitos 414/mm³.

Contagem de plaquetas: 344000/mm³

Coagulograma: Atividade de Protrombina (TAP) 96%, Relação Padrão Internacional(INR) 1,03, Tempo de Tromboplastina Parcial Ativada (TTPA) 0,96.

Hepatograma: FA 111 UI/L, GGT 59 UI/L, AST 21 UI/L, ALT 11 UI/L, albumina 4,8 g/dL.

Demais resultados: glicemia 92 mg/dL, Ureia 30 mg/dL, Creatinina 0,7 mg/dL, BBD 0,1 mg/dL, BBI 0,3 mg/dL, AST 21 UI/L, ALT 11 UI/L, sódio 138 mEq/L, potássio 4,7 mEq/L, ferro 87 mcg/dL, ferritina 98,80 ng/mL, TSH 2,510 mcUI/mL

5 – DISCUSSÃO

Apesar das alterações estruturais da doença de Caroli estarem presentes desde o nascimento, comumente o diagnóstico é feito em torno dos 20 anos de idade, quando a maioria dos pacientes abre o quadro com dor abdominal, febre, hiperbilirrubinemia, elevação da FA, hepatomegalia ou sintomas de hipertensão porta.

A doença caracteriza-se por dilatações de grandes ductos biliares intra-hepáticos, podendo ser sacular ou fusiforme. Essas alterações predis põem uma colestase e episódios recorrentes de colangite aguda e podem complicar com formação de cálculos biliares intra-hepáticos, abscesso hepático e sepse, sendo essas duas últimas complicações marcadas por pior prognóstico. Colangiocarcinoma desenvolve-se em menos de 10% dos casos, apesar de ser mais prevalente do que na população em geral.

Frequentemente, o fígado é aumentado de volume sem alterações nos exames laboratoriais. A síndrome de Caroli deve-se à associação de fibrose hepática congênita repercutindo em manifestações de hipertensão portal, que podem estar presentes.

O diagnóstico radiológico é estabelecido pela visualização das lesões císticas de tamanhos variáveis distribuídas dentro do fígado ou em um segmento hepático em comunicação com a árvore biliar, por meio de métodos de imagem: USG, TC, CPRE ou CPRM.

Deve-se ressaltar que a CPRE é o método com maior sensibilidade para diagnóstico da doença, mas evidências mostram que a CPRM é uma técnica não invasiva que possui boa correlação diagnóstica com a CPRE, sendo isenta dos riscos encontrados com exames invasivos.

A hepatectomia parcial pode oferecer tratamento definitivo, com morbidade aceitável para doença de Caroli localizada, com completo alívio dos sintomas. A forma difusa da doença complicada com colangite recorrente ou cirrose torna o quadro mais complexo e, por isso, o transplante hepático é indicado como tratamento definitivo.

Por fim, devemos nos preocupar com a suspeição do diagnóstico e o pior prognóstico com uma possível evolução para o colangiocarcinoma, cujo tema ainda está em debate em relação ao benefício ou não do rastreio precoce e acompanhamento dos pacientes com doença de Caroli.

6 - CONSIDERAÇÕES FINAIS

Conforme citado previamente, esta monografia tem como objetivo a ampliação do conhecimento acerca da doença de Caroli. Para isso, optamos por relatar a história de uma paciente acometida por essa rara patologia.

No caso apresentado, a lesão nodular com dilatação das vias biliares sugere doença de Caroli. Deve-se ressaltar que a CPRE é o método com maior sensibilidade para o diagnóstico, mas evidências mostram que a CPRM é uma técnica não invasiva que possui boa correlação diagnóstica com a CPRE sendo isenta de riscos.

A hepatectomia parcial pode oferecer tratamento definitivo, com morbidade aceitável para doença localizada, com completo alívio dos sintomas. Doença difusa complicada com colangite recorrente ou cirrose são mais complexas e, por isso, o transplante hepático é indicado como tratamento definitivo nesse caso.

7 - REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- 1- Umar J, Kudaravalli P, John S. Caroli Disease. In: StatPearls. Treasure Island (FL). 4 ago 2021. Acesso em: 7 out 2021 < <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30020679/> >
- 2- Suchy F. Caroli Disease. In: Sanjiv; Elizabeth, DS editors. UpToDate. Waltham MA: UpToDate 2021. Acesso em: 2 out 2021 < https://www.uptodate.com/contents/caroli-disease?search=caroli&source=search_result&selectedTitle=1~13&usage_type=default&display_rank=1 >
- 3- Niaudet P. Autosomal recessive polycystic kidney disease in children. In: Mattoo TK, DS editors. UpToDate. Waltham MA: UpToDate; 2021. Acesso em: 13 out 2021 < https://www.uptodate.com/contents/autosomal-recessive-polycystic-kidney-disease-in-children?search=caroli%20syndrome&source=search_result&selectedTitle=2~13&usage_type=default&display_rank=2#H172118685 >
- 4- Cabral P, Morgado B. Caroli's Disease as a Cause of Chronic Epigastric Abdominal Pain: Two Case Reports and a Brief Review of the Literature. The Cureus Journal of Medical Science. 20 set 2017; 9(9): e1701.
- 5- Passos AR, Lessa A, Santos E, Souza L, Ladeira TE, Gaspar L. Doença de Caroli: Revisão de Literatura. Brazilian Journal of Surgery and Clinical Research. 8 nov 2017; 21(1): 103-105.
- 6- Fahrner R, Dennler SGC, Dondorf F, Ardelt M, Rauchfuss F, Settmacher U. Liver resection and transplantation in Caroli disease and syndrome. Journal of Visceral Surgery. Abr 2019; 156(2):91-95.
- 7- Sweeney WE, Avner ED. Polycystic Kidney Disease, Autosomal Recessive. 19 Jul 2001. GeneReviews® [Internet]. Seattle (WA): University of Washington, Seattle; 1993–2021.
- 8- Habib S, Shakil O, Couto O, Demetris A, Fung J, Marcos A, Chopra K. Caroli's Disease and Orthotopic Liver Transplantation. Liver Transplantation. 23 fev 2006; 12(3): 416-421.

- 9- Ferreira I, et al. Abordagem clínica, diagnóstica e terapêutica da doença de Caroli: uma revisão bibliográfica. *Electronic Journal Collection Health*. 2020; 12 (12): 1-7.
- 10- Moslim MA, 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*. 10 ago 2015 ;19(11):2019-27.
- 11- Li W, J, Liu L Luo J, Liu JX, Liu XJ, Zhu ZJ, Sun LY, Zhao XY. Clinicopathological features of Caroli disease/Caroli syndrome: an analysis of 21 cases. *Zhonghua Yi Xue Za Zhi*. 20 out 2020; 100(38):3005-3009.
- 12- Shi W, Yang AM. Caroli disease: an update on pathogenesis. *Chinese Medical Journal* 2021;134(23).
- 13- Badura J, Król R, Kurek A, Hartleb M, Cierpka L. Left-hemihepatectomy as a method of treatment of locally limited Caroli disease. *Polski Przegląd Chirurgicalny*. 2013, 85, 11, 663–665 doi:10.2478/pjs-2013-0100.
- 14- Khan MZ, Kichloo A, El-Amir Z, Zaib MS, Wani F. Caroli Disease: A Presentation of Acute Pancreatitis and Cholangitis. *Cureus* 12(7): e9135. 11 Jul 2020 doi:10.7759/cureus.9135
- 15- Fahrner R, Dennler SG, Inderbitzin D. Risk of malignancy in Caroli disease and syndrome: A systematic review. *World J Gastroenterol* .21 ago 2020; 26(31):4718-4728.
- 16- Wabitsch S, Schoening W, Bellingrath JS, Brenzing C, Arnold A, Fehrenbach U, Schmelzle M, Pratschke J. Laparoscopic liver resection in Caroli disease: A single-centre case series. *J Min Access Surg* 2021;17:63-8
- 17- Bastos ÍDDR, Neto JSSB, Souza TB, Vieira AJO, Júnior JRCN, Osório RDCP, et al. Diagnóstico e Tratamento da Colangite Aguda. *Brazilian Journal of Development*. 2021;7(2):17697–706.
- 18- Talini C, De-Carvalho BCN, Antunes LA, Schulz C, Sabbaga CC, Avilla SGA, et al. Cisto de colédoco na população pediátrica: experiência de 13 procedimentos laparoscópicos em dois anos de uma única instituição. *Revista do Colégio Brasileiro de Cirurgias*. 2018;45(3)