

## CONSIDERAZIONI ATTUALI SULLA MALATTIA DI CAROLI

*Francesco Meriggi ed Eugenio Forni*

Università degli Studi di Pavia  
Dipartimento di Scienze Chirurgiche, Rianimatorie-Riabilitative e dei Trapianti d'Organo  
Sezione di Clinica Chirurgica e di Riabilitazione  
(Direttore: Prof. E. Forni)  
Unità di Chirurgia Epato-Biliare  
Fondazione I.R.C.C.S. Policlinico San Matteo

### PREMESSA

Le malformazioni dilatative congenite delle vie biliari<sup>1</sup> sono rare affezioni a trasmissione ereditaria autosomica recessiva, caratterizzate da dilatazioni cistiche (sacciformi) o cilindriche (fusiformi), uniche o multiple, *comunicanti* con l'albero biliare. Colpiscono prevalentemente il sesso femminile e la razza asiatica (giapponese).

Le malformazioni possono essere uniche o multiple, intra od extraepatiche (più frequenti).

La classificazione di Todani,<sup>2,3</sup> comprensiva di tutte le malformazioni dilatative biliari sia extra che intraepatiche, ha individuato cinque tipi. I tipi I e IV rappresentano più dell'85% dei casi e coinvolgono costantemente la via biliare principale. Il tipo II è rappresentato dal diverticolo dell'epato-coledoco, il tipo III dal coledococoele, il tipo V dalla malattia di Caroli (Fig. 1).

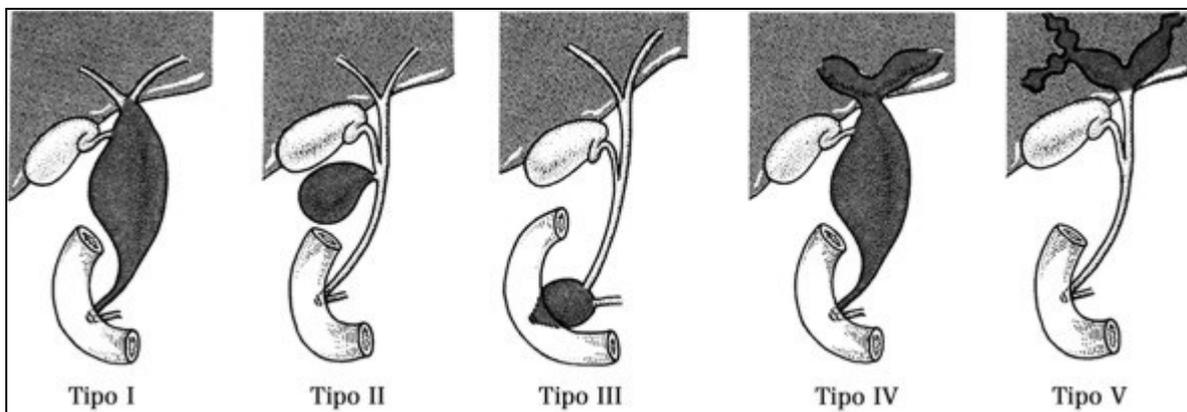


Figura 1 - Classificazione delle dilatazioni congenite delle vie biliari intra ed extraepatiche secondo Todani

Tipo I: dilatazione della via biliare principale (78%)

cistica o sacciforme totale (Ia)

cistica o sacciforme segmentaria (Ib)

cilindrica o fusiforme totale (Ic)

Tipo II: diverticolo della via biliare principale (2%)

Tipo III: coledococoele (2%)

Tipo IV: dilatazioni cistiche multiple (15%)

delle vie biliari extra ed intraepatiche (IVa)

delle sole vie biliari extraepatiche (IVb)

Tipo V: dilatazioni cistiche uniche o multiple delle vie biliari intraepatiche (2%)

(**N.B.** Il tipo IVa e V corrispondono alla malattia di Caroli).

## MALATTIA DI CAROLI

Jacques Caroli nel 1958 osservò e descrisse una “dilatazione congenita delle vie biliari intraepatiche, localizzata in un solo emifegato (più spesso quello sinistro) con possibilità di formazione di calcoli endocistici e di colangiti recidivanti, con assenza di cirrosi epatica e di ipertensione portale, con possibile associazione di ectasia dei tubuli renali o di altre forme di patologia cistica dei reni e/o del pancreas”.<sup>4-6</sup>

Negli anni successivi<sup>7</sup>, lo stesso Caroli dovette prendere atto che le forme “pure” di dilatazione cistica delle vie biliari intraepatiche (malattia di Caroli) erano rare (13%). Ad esse spesso si associavano la fibrosi epatica congenita, malattia ereditaria autosomica recessiva (34,7%), e la dilatazione congenita cistica dell'epato-coledoco (21,7%) (sindrome di Caroli). Era, pure, possibile lo sconfinamento delle lesioni cistiche epatiche nell'emifegato controlaterale.<sup>1,8</sup>

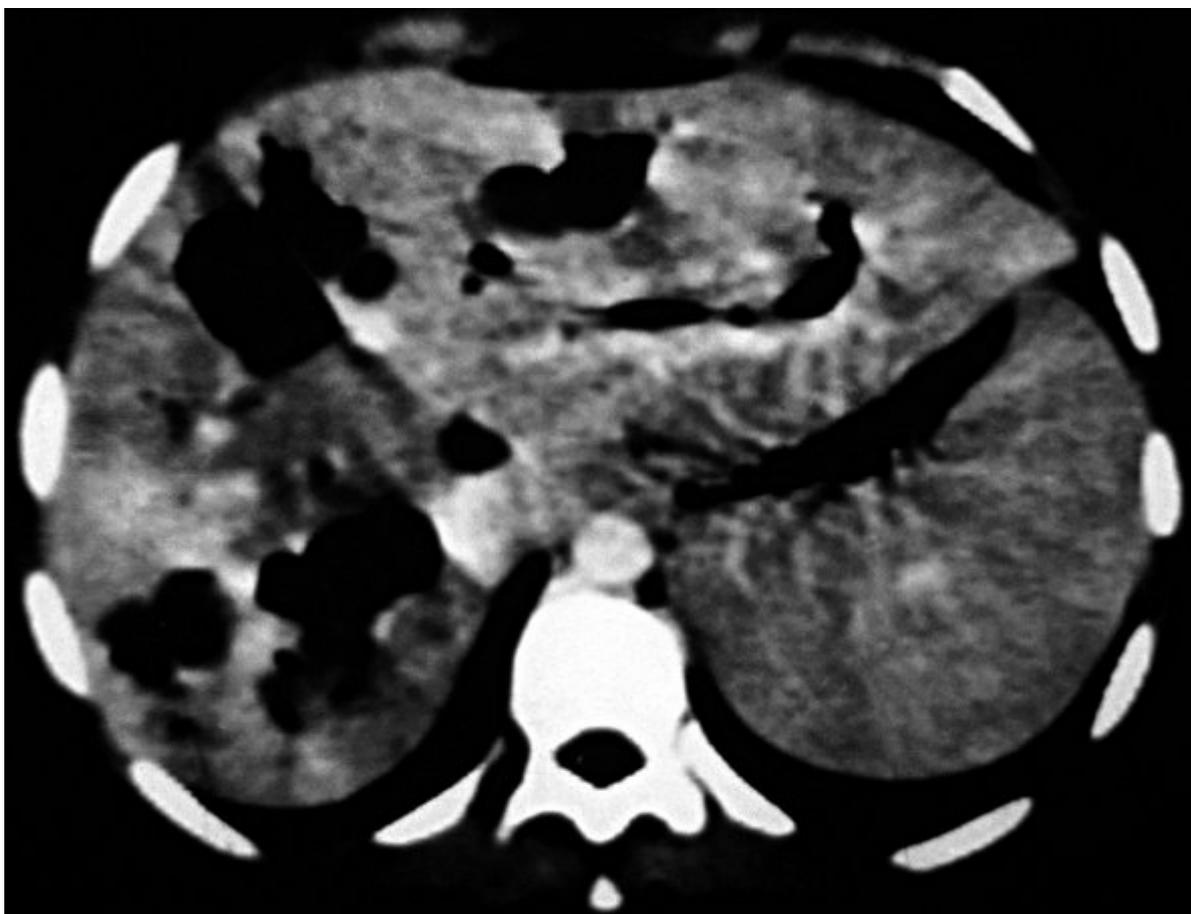


Figura 2 - *Tomografia computerizzata*. Estasia delle vie biliari intraepatiche con dilatazioni cistiche multiple parenchimali: malattia di Caroli (osservazione personale).

Oggi, sappiamo che la **malattia di Caroli** è una malformazione congenita caratterizzata dalla dilatazione multifocale delle vie biliari intraepatiche distali o segmentarie (tipo V secondo Todani).<sup>9</sup> Le zone dilatate formano delle cisti di vario volume, che comunicano con l'albero biliare (Fig. 2 e Fig. 3). La dilatazione multifocale può essere diffusa ed interessare l'insieme dell'albero biliare intraepatico o prevalere su un segmento (tipo I di Guntz, 14%) od un settore (tipo II di Guntz, 43,7%), solitamente a carico del lobo sinistro. Possono essere

interessati anche il dotto epatico destro o sinistro (tipo III di Guntz, 18,7%) ed il dotto epato-coledoco (tipo IV di Guntz, 23,4% corrispondente al tipo IVa secondo Todani).<sup>10</sup> Le cavità cistiche sono rivestite da epitelio cubico o cilindrico e contengono bile o pus o calcoli.

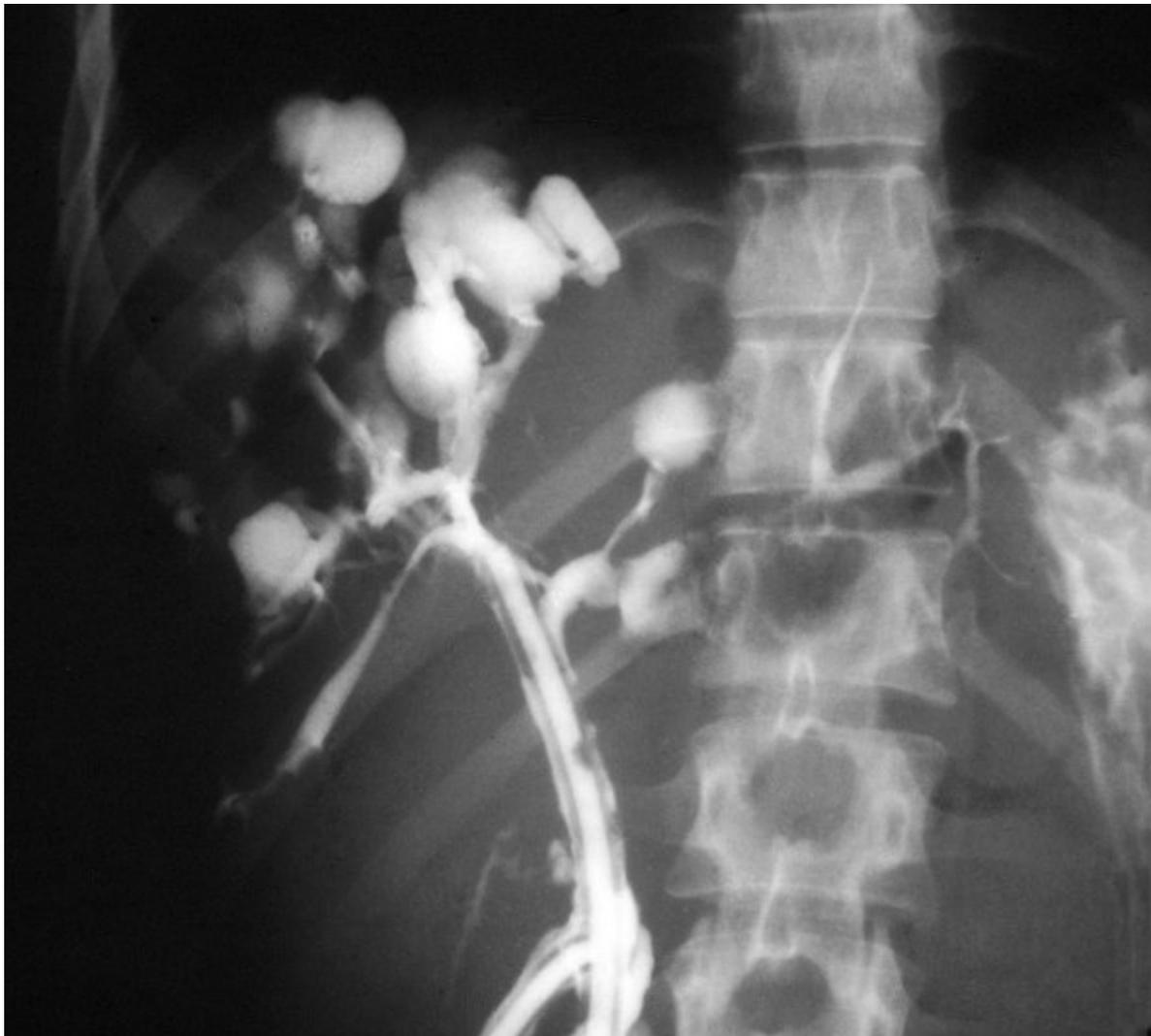


Figura 3 - *Colangiografia transKehr*. Malattia di Caroli: le dilatazioni cistiche multiple epatiche comunicano con le vie biliari intraepatiche (osservazione personale).

La **sindrome di Caroli** non è un'entità unica. In una metà dei casi si associa a fibrosi epatica congenita con ipertensione portale ed a malformazione renale (nefrospangiosi con ectasie tubulari della midollare renale o sindrome di Cacchi-Ricci).<sup>8-10</sup> Nell'altra metà dei casi non ha causa genetica e non si associa né a fibrosi epatica congenita né a malformazione renale. Si associa, però, ad altre malformazioni delle vie biliari, in particolare a cisti del coledoco (tipo IVa secondo Todani).

Dal punto di vista eziopatogenetico, tenuto conto che l'embriogenesi<sup>1</sup> delle vie biliari extraepatiche avviene separatamente da quello delle vie biliari intraepatiche, è probabile una genesi dualistica delle malformazioni dilatative biliari intra ed extraepatiche. Le prime potrebbero dipendere 1) dalla pressione di secrezione epatica, 2) dall'eccessiva proliferazione

epiteliale biliare durante la fase cordonale dello sviluppo embrionario, 3) dall'eccessiva proliferazione del connettivo degli spazi portali, 4) da una stimolazione ormonale gonadotropinica dell'epitelio biliare, 5) da fenomeni di ischemia epatica. Le seconde risentirebbero degli influssi di un'anomalia giunzionale coledoco-pancreatica con reflusso di bile e succhi pancreatici.<sup>11,12</sup>

## SINTOMATOLOGIA E DIAGNOSI

Il paziente con malattia o sindrome di Caroli può essere asintomatico.

La **sintomatologia** è sostenuta dall'insorgenza di temibili complicanze quali *colangiti ricorrenti* (44%), sepsi, ascesso epatico, *litiasi intraepatica* (32,6%) (Fig. 4) associata a litiasi della via biliare principale (26,8%),<sup>12</sup> pancreatite acuta, ipertensione portale (quando è associata fibrosi epatica congenita), cirrosi biliare secondaria, *cancerizzazione* (colangiocarcinoma),<sup>10,13-15</sup> *insufficienza renale* con nefrospongiosi (6%).<sup>9,10</sup>



Figura 4 - *Colangiografia percutanea transepatica*. Litiasi intraepatica e stenosi della via biliare principale in malattia di Caroli (osservazione personale).

La **diagnosi**, di solito, viene fatta nella IV decade di vita per la comparsa di epatomegalia, dolore (85%), febbre (72%), ittero ostruttivo (58,4%).

Per la diagnosi<sup>1,12</sup> sono utili l'ecografia, l'eco-endoscopia, la tomografia computerizzata con mezzo di contrasto (tipica la presenza di un'arteria al centro di una cisti), la RMN, l'ERCP con rischio di colangiti ascendenti (cisti comunicanti con l'albero biliare), la PTC,

la scintigrafia epatica con HIDA (ac. iminodiacetico marcato con  $^{99}\text{Tc}$ ), la colangio-RM. I tests epatici solitamente sono normali tranne che per l'aumento della fosfatasi alcalina.

## TERAPIA

La **terapia medica** si fonda sull'impiego di antibiotici per le complicanze infettive. Per la litiasi intraepatica si può ricorrere ai fluidificanti biliari in presenza di calcoli colesterinici. Anche la litotripsia extracorporea<sup>16</sup> è una metodica da non trascurare. Le instillazioni endobiliari di metil-tert-butil-etero si sono rivelate eccessivamente tossiche.<sup>17</sup>

Sicuramente più risolutiva è la **terapia chirurgica**, che consente di asportare la patologia cistica intraepatica con i calcoli eventualmente associati e di ristabilire un adeguato drenaggio biliare interno.<sup>18,19</sup>

Le *resezioni epatiche* (emiepatectomia, lobectomia o segmentectomia) sono indicate nelle forme circoscritte, unilobari o segmentarie.<sup>20,21</sup> Nel tipo IVa secondo Todani ad esse viene associata l'exeresi della via biliare principale con un'epatico-digiunoanastomosi alla Roux.

Per le complesse forme diffuse, che di solito prevalgono nel lobo sinistro, all'exeresi epatica (fegato sinistro) e della via biliare principale deve essere abbinata la bonifica strumentale delle vie biliari intraepatiche residue (fegato destro) mediante colangioscopia e utilizzo di cateteri di Fogarty, di cestelli di Dormia, di pinze da calcoli e di lavaggi sotto pressione. All'exeresi segue una colangio-digiunoanastomosi centrale alla Roux utilizzando la confluenza dei dotti settoriali dilatati. Con la stessa ansa è possibile associare una seconda anastomosi bilio-digestiva periferica segmentaria (segmento VI), avendo l'accortezza di posizionare un drenaggio transanastomotico, che viene esteriorizzato attraverso la parete addominale.<sup>22</sup> Si conserva, così, un accesso postoperatorio ai dotti segmentari dilatati per eventuali ulteriori rimozioni di calcoli residui. Lo stesso risultato è ottenuto eseguendo una colangio-digiunoanastomosi con ansa sottocutanea od una epatico-digiuno-cutaneo-stomia.<sup>23,24</sup> Se indicate, possono essere realizzate anche colangio-digiunoanastomosi secondo Soupault-Couinaud<sup>25</sup> o secondo Hepp.<sup>26</sup> In casi particolari, al drenaggio biliare interno può essere associato anche un drenaggio biliare esterno transepatico secondo Praderi.<sup>27</sup>

Nei pazienti con varici esofagee può essere prudente far precedere all'exeresi epatica una *scleroterapia endoscopica* od uno *shunt porto-sistemico* (spleno-renale centrale o distale).

I pazienti con lesioni cistiche intraepatiche diffuse, afflitti da colangiti recidivanti o con ipertensione portale da fibrosi epatica congenita e funzione epatocellulare gravemente compromessa, possono necessitare di un *trapianto di fegato*.<sup>9,19</sup> In tale evenienza, la prognosi è aggravata dalle possibili complicanze intraoperatorie (emorragia) e postoperatorie (sepsi).

## BIBLIOGRAFIA

- 1) GIORDANI M.: *Le dilatazioni congenite dell'albero biliare*. A. Delfino Ed., Roma, 1995.
- 2) TODANI T., WATANABE Y., NARUSUE M., TABUCHI K., OKAJIMA K.: *Congenital bile duct cysts. Classification, operative procedures, and review of thirty-seven cases including cancer arising from choledochal cyst*. Am. J. Surg. 1977; 134: 263-9.

- 3) STAIN S.C., GUTHRIE C.R., YELLIN A.E., DONOVAN A.J.: *Choledochal cyst in the adult*. Ann. Surg. 1995; 222: 128-33.
- 4) CAROLI J., SOUPAULT R., KOSSAKOWSKI J., PLOCKER L., MME PARADOWSKA: *La dilatation polykystique congénitale des voies biliaires intra-hépatiques. Essai de classification*. Sem. Hôp. Paris 1958; 34: 128-35.
- 5) CAROLI J., COUINAUD C., SOUPAULT R., PORCHER P., ETÉVÉ J.: *Une affection nouvelle, sans doute congénitale, des voies biliaires. La dilatation kystique unilobaire des canaux hépatiques*. Sem. Hôp. Paris 1958; 34: 136-42.
- 6) GHERA M., MASALA P., SACCHI M., SCOZZARRO A., DE FELICI I.: *Patologia cistica intra- ed extra-epatica delle vie biliari. Etiopatogenesi e profili anatomo-patologici*. Arch. ed Atti Soc. It. Chir., L. Pozzi Ed., Roma, 1992, Vol. 3°, 7-30.
- 7) CAROLI J., LAVERDANT C., MOINE D., HEPP J., HADCHOUEL P.: *La dilatation kystique unilobaire des canaux biliaires segmentaires (maladie de Caroli) avec empierrement microcalculeux*. Méd. Chir. Dig. 1974; 3: 371-5.
- 8) HENRY X., MARASSE E., STOPPA R., CAPRON J.P., SEVESTRE H.: *Association maladie de Caroli - kyste du cholédoque - fibrose hépatique congénitale - polykystose rénale. Proposition d'une nouvelle classification des dysembryoplasies biliaires ectasiantes de la voie biliaire principale. A propos d'une observation*. Chirurgie 1987; 113: 834-43.
- 9) BENHAMOU J.-P., ERLINGER S., BELGHITI J., SAMUEL D., VILGRAIN V.: *Kystes non parasitaires du foie. Fibrose hépatique congénitale. Syndrome de Caroli*. Flammarion Médecine-Sciences, Paris, 1995, Chap. 19, 98-101.
- 10) GUNTZ PH., COPPO B., LORIMIER G., CRONIER P., GUNTZ M.: *La maladie de Caroli unilobaire. Aspects anatomocliniques. Démarche diagnostique et thérapeutique. A propos de 3 observations personnelles et de 101 observations de la littérature*. J. Chir. 1991; 128: 167-81.
- 11) OKADA A., NAKAMURA T., HIGAKI J., OKUMURA K., KAMATA S., OGUCHI Y.: *Congenital dilatation of the bile duct in 100 instances and its relationship with anomalous junction*. Surg. 1990; 171: 291-8.
- 12) KIANMANESH R., RÉGIMBEAU J.-M., BELGHITI J.: *Anomalie della giunzione bilio-pancreatica e dilatazioni cistiche congenite della via biliare dell'adulto*. J. Chir. 2002; 1: 5-13.
- 13) TODANI T., TABUCHI K., WATANABE Y., KOBAYASHI T.: *Carcinoma arising in the wall of congenital bile duct cysts*. Cancer 1979; 44: 1134-41.
- 14) LEROY J.P., GRIFFE J., BRIERE J., VOLANT A., LEMENN G.: *Un nouveau cas de carcinome développé sur maladie de Caroli*. Arch. Anat. Cytol. Pathol. 1981; 29: 188-90.
- 15) MEROÑO-CABAJOSA E.A., CELDRAN-URIARTE A., MORENO-CAPARROS A., SOLERA-ARROYO J.C., MARIJUAN-MARTIN J.L.: *Caroli's disease: study of six cases, including one with epithelial dysplasia*. Int. Surg. 1993; 78: 46-9.
- 16) LOINTIER P.H., KAUFFMANN P., FRANCANNET P., PEZET D., CHIPPONI J.: *Management of intrahepatic calculi in Caroli's disease by extracorporeal shock wave lithotripsy*. Br. J. Surg. 1990; 77: 987-8.
- 17) NEOPTOLEMOS J.P., HALL C., O'CONNOR H.J., MURRAY W.R., CARR-LOCKE D.L.: *Methyl-tert-butyl-ether for treating bile duct stones: the British experience*. Br. J. Surg. 1990; 77: 32-5.
- 18) COLIN R., VAYRE P.: *Lithiase intra-hépatique et ses migrations*. Masson, Paris, 1979.

- 19) COLIZZI C., NERVI M., CERAIOLI T., GIULIANI L.: *Trattamento chirurgico delle dilatazioni congenite dei dotti biliari intraepatici*. Arch. ed Atti Soc. It. Chir., L. Pozzi Ed., Roma, 1992, Vol. 3°, 61-75.
- 20) NAGASUE N.: *Successful treatment of Caroli's disease by hepatic resection. Report of six patients*. Ann. Surg. 1984; 200: 718-23.
- 21) OROZCO H., TAKAHASHI T., GARCIA-TSAO G., MERCADO M.A., QUIROZ F., HERNANDEZ-CENDEJAS A.: *Partial hepatectomy for Caroli's syndrome. Report of two patients with long-term follow-up*. Hepato-Gastroenterol. 1991; 38: 33-5.
- 22) AEBERHARD P.: *Surgical management of Caroli's disease involving both lobes of the liver*. Br. J. Surg. 1985; 72: 651-2.
- 23) KAN F., TSUNG-CHIH C.: *Subcutaneous blind loop: a new type of hepaticocholechojejunostomy for bilateral intrahepatic calculi*. Chin. Med. J. 1977; 3: 413-8.
- 24) BARKER E.M., KALLIDEEN J.M.: *Caroli's disease: successful management using permanent-access hepaticojejunostomy*. Br. J. Surg. 1985; 72: 641-3.
- 25) SOUPAULT R., COUINAUD C.: *Sur un procédé nouveau de dérivation biliaire intra-hépatique. Les cholangio-jéjunostomies gauches sans sacrifice hépatique*. Presse Méd. 1957; 65: 1157-9.
- 26) HEPP J.: *Hepaticojejunostomy using the left biliary trunk for iatrogenic biliary lesions: the French connection*. World J. Surg. 1985; 9: 507-11.
- 27) PRADERI R.C.: *Twelve years' experience with transhepatic intubation*. Ann. Surg. 1974; 179: 937-40.