



SINDROME DI CAROLI IN PAZIENTE EMODIALIZZATO: DIFFICOLTÀ DIAGNOSTICHE E TERAPEUTICHE

Ennio Duranti, Guido Gatti, Diletta Duranti

UOS Nefrologia e Dialisi, Ospedale di Sansepolcro, Sansepolcro (AR)

Caroli's syndrome in a patient on hemodialysis: diagnostic and therapeutic difficulties

We present the case of a 65-year-old male patient without any family history of renal or hepatic disease. He had been on maintenance hemodialysis for 4 months because of autosomal recessive polycystic kidney disease. At the start of the hemodialysis session he reported general malaise, abdominal pain, fever and diarrhea occurring in the last two days. Laboratory workup showed neutrophilic leukocytosis and increased serum amylase and C-reactive protein. Abdominal contrast-enhanced CT scan and MRI cholangiography showed hepatic cysts with marked dilatation of the intra- and extrahepatic bile ducts. The patient underwent cholecystectomy with hepaticojejunal Roux-en-Y anastomosis and was discharged with oral ciprofloxacin. Histology confirmed marked cystic dilatation of the bile ducts. Because of persistent episodes of septic fever, administration of ciprofloxacin was continued. After 4 months retrograde endoscopic pancreatography was performed which led to a diagnosis of Caroli's syndrome associated with polycystic kidneys. Given the rarity of the disease and its difficult diagnosis, when patients with polycystic kidneys and liver cysts experience recurrent episodes of septic fever of unknown origin, Caroli's disease should be taken into account and the appropriate tests should be carried out to confirm the diagnosis.

Conflict of interest: None

KEY WORDS:

Polycystic liver,
Polycystic kidney
disease,
Caroli's syndrome

PAROLE CHIAVE:

Fegato
policistico,
Rene policistico,
Sindrome di
Caroli

✉ Indirizzo degli Autori:

Dr. Ennio Duranti
UOS Nefrologia e Dialisi
Ospedale di Sansepolcro
52037 Sansepolcro (AR)
e-mail: enniodil@libero.it

INTRODUZIONE

È noto che il Rene policistico autosomico dominante (ADPKD) e il Rene policistico autosomico recessivo (ARPKD) possono essere associati ad alterazioni epatiche congenite di tipo cistico (1, 2). Tra queste la letteratura riporta la sindrome di Caroli (3, 4), una rara patologia dilatativa congenita delle vie biliari intra ed extraepatiche. Ad oggi sono stati segnalati pochissimi casi di adulti affetti da uremia secondaria a malattia renale policistica in trattamento dialitico o portatori di trapianto di rene (1-11) ed affetti da sindrome di Caroli. Riportiamo le difficoltà diagnostiche e terapeutiche incontrate nel caso di un paziente emodializzato con

reni policistici ed episodi ricorrenti di colangiti batteriche, che hanno poi orientato la diagnosi verso questa particolare patologia.

CASO CLINICO

Un maschio caucasico di anni 61, è giunto alla nostra attenzione, inviato dal medico curante, in seguito al riscontro di alterati valori di funzionalità renale (creatinemia 2.1 mg/dL, azotemia 85 mg/dL). L'anamnesi patologica remota era negativa per patologie importanti e all'esame obiettivo non erano rilevabili alterazioni di particolare entità eccetto lieve epatome-

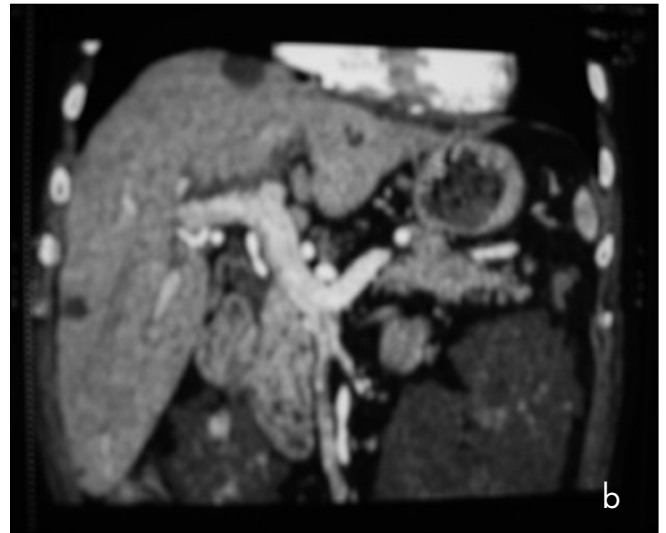
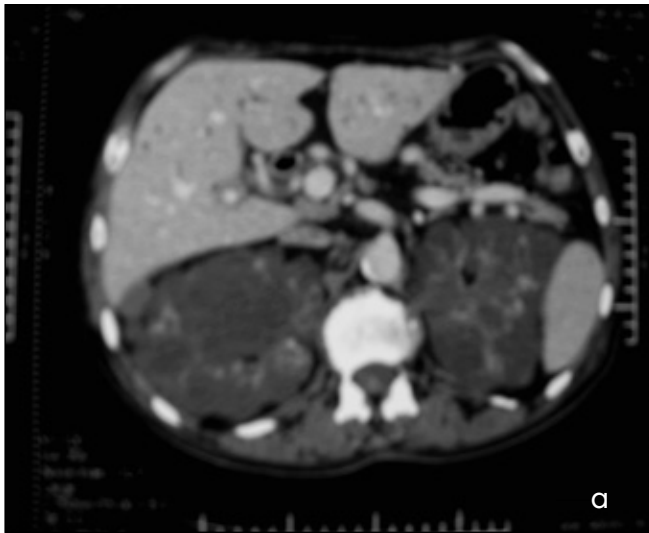


Fig. 1a e 1b - TC addome con mezzo di contrasto. Evidenti multiple formazioni cistiche con marcata dilatazione delle vie biliari extraepatiche ed intraepatiche soprattutto del coledoco. Completo sovvertimento policistico dei reni che sono di notevoli dimensioni.

galia. L'ecografia addominale evidenziava entrambi i reni con ecostruttura completamente sovvertita da cisti, mentre a livello epatico era presente una steatosi di primo grado con minima dilatazione delle vie biliari intraepatiche. L'indagine ecografica non aveva mostrato nei 2 fratelli alterazioni renali ed i genitori erano deceduti in età avanzata per cause non nefrologiche.

TEST DI VERIFICA

1) Che diagnosi fareste?

- Renne policistico autosomico dominante
- Renne policistico autosomico recessivo
- Renne multicistico
- Renne a spugna
- Nessuna delle precedenti.

Tutti i parametri sierici risultarono nel range di normalità eccetto il paratormone (PTH 90 ng/L) e l'emocromo (Hb 11 g/dL). È stata pertanto diagnosticata insufficienza renale cronica al 3° stadio secondaria ad ARPKD ed iniziata terapia conservativa e dieta ipoproteica. Quattro anni più tardi si è reso necessario iniziare il trattamento emodialitico trisettimanale. Quattro mesi più tardi, all'inizio della seduta emodialitica il paziente ha riferito dolore addominale a sbarra associato a malessere generalizzato, iperpiressia e diarrea insorte negli ultimi due giorni. All'esame obiettivo si rilevava dolenzia diffusa sui quadranti addominali superiori con irradiazione posteriore, Murphy debolmente positivo, Blumberg negativo, lieve epatomegalia, peristalsi valida. L'esame emocromocitome-

trico mostrava una leucocitosi neutrofila (GB 12000/ μ L) associata ad un aumento dell'amilasemia (224 UI/L) e della proteina-C reattiva (2.5 mg/dL). Per tale motivo il paziente è stato ricoverato presso la Chirurgia del nostro ospedale. Durante il ricovero è stata eseguita prima una TC addome con mdc (Fig. 1a e 1b) che descriveva "fegato di dimensioni leggermente aumentate, multiple formazioni cistiche ipodense riferibili a piccole cisti, marcata dilatazione delle vie biliari extraepatiche ed intraepatiche, coledoco di dimensioni massime e assenza di lesioni pancreatiche acute". Successivamente una colangio RM (Fig. 2) che evidenziava "dilatazione delle vie biliari intraepatiche e della via biliare principale ectasica fino in sede iuxta papillare dove termina in modo piuttosto brusco, nella norma il calibro del dotto pancreatico principale, assenza di litiasi coledocica". Visto il persistere della sintomatologia ed il peggioramento del quadro clinico, sospettando una causa ostruttiva delle vie biliari, il paziente fu sottoposto a colecistectomia con epatocodigiunostomia su ansa di Roux. L'esame istologico del materiale asportato nel corso dell'intervento escludeva alterazioni neoplastiche coinvolgenti duodeno e papilla di Vater, mettendo però in luce "dilatazione cistica della parete dei dotti biliari extraepatici e del coledoco". Il paziente fu quindi dimesso ed inviato al proprio domicilio consigliando profilassi antibiotica con ciprofloxacina. Nelle settimane seguenti si susseguirono episodi di colangiti ricorrenti che si manifestavano come episodi febbrili serotini nei giorni in cui il paziente si sottoponeva a terapia emodialitica (un episodio febbrile ogni 10 giorni). Per tale motivo furono consigliati dai Colleghi gastroenterologi cicli con chinolonici (ciprofloxacina o levofloxacina per 2-3

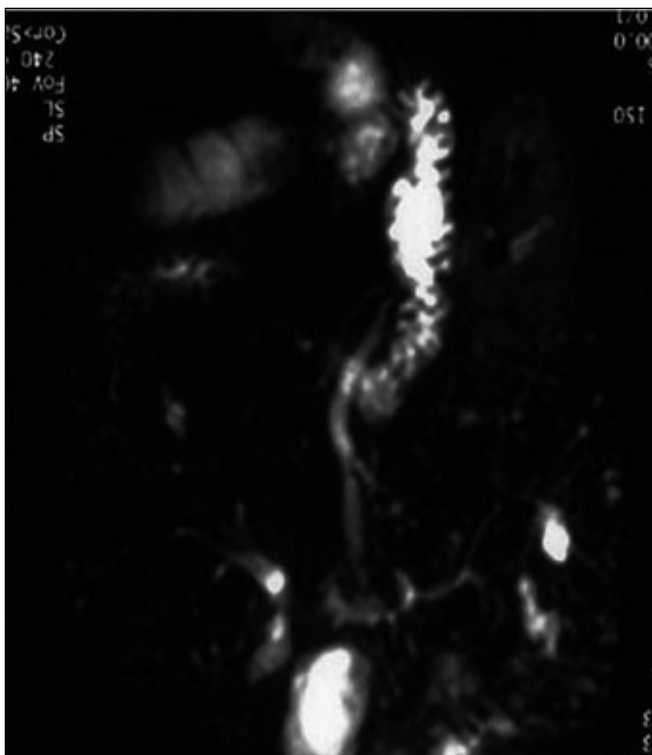


Fig. 2 - Colangio RM. Confermata la dilatazione delle vie biliari intraepatiche e della via biliare principale ectasica fino in sede iuxta papillare che termina bruscamente.

giorni), al fine di non rischiare l'insorgenza di resistenze batteriche. Dopo 3 mesi dall'intervento chirurgico è stata eseguita una colangio-pancreatografia-retrograda-endoscopica (CPRE) che documentava "epatico digiunostomia notevolmente ampia ed aspetto stenotico, per ispessimento e per aspetti nodulari dei rami biliari di sinistra. Tale esame unito ai precedenti, fa porre diagnosi di sindrome di Caroli in paziente con reni policistici" (Fig. 3). A distanza di 6 mesi dall'intervento di colecistectomia e stomia bilio-digestiva, una ulteriore TC addome con mdc evidenziava un peggioramento del quadro epatico essendo presenti segni di aerobilia e dilatazione delle vie biliari in toto.

TEST DI VERIFICA

2) Qual è la terapia medica in corso di sindrome di Caroli?

- Chinoloni a cicli
- Acido ursodesossicolico
- Cortisonici
- Nessuna delle precedenti
- a + b.

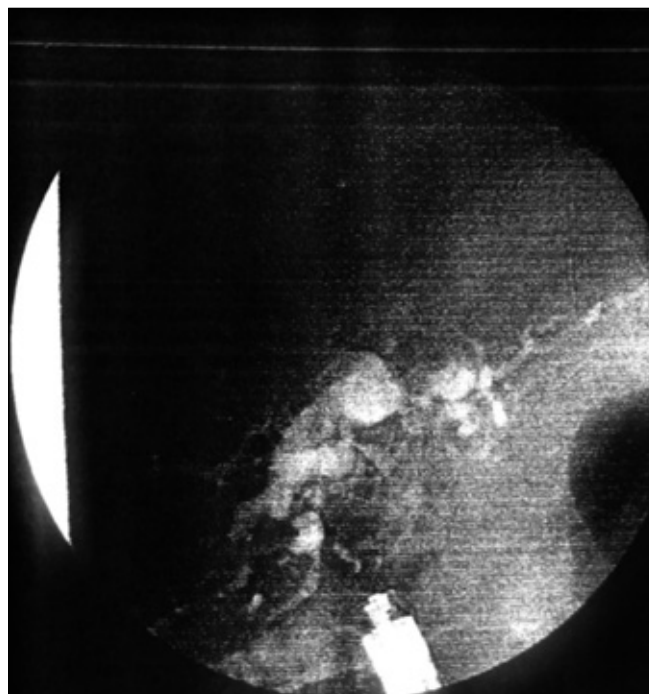


Fig. 3 - Colangio-pancreatografia-retrograda-endoscopica. Aspetto nodulare dei rami biliari, principalmente di sinistra.

DISCUSSIONE

Il Rene policistico autosomico dominante (ADPKD) e il Rene policistico autosomico recessivo (ARPKD), possono essere associati ad alterazioni cistiche epatiche derivanti dalla dilatazione dei dotti biliari intraepatici più periferici; cisti che però non comunicano con il sistema biliare (1-5). Per malattia di Caroli (6-10) si intende una patologia congenita rara, caratterizzata dalla dilatazione multifocale dei grandi dotti biliari intraepatici distali o segmentari. Le zone dilatate, in questo caso, formano delle cisti di vario volume che comunicano con l'albero biliare. La dilatazione multifocale può essere diffusa ed interessare l'insieme dell'albero biliare intraepatico o prevalere su un segmento od un settore, solitamente il lobo sinistro. Possono essere interessati anche il dotto epatico destro o sinistro ed il dotto epato-coledocico. Le cavità cistiche sono rivestite da epitelio cubico o cilindrico e possono contenere bile o calcoli o pus. Da un punto di vista sintomatologico, si manifesta con colangite batterica ricorrente, calcolosi biliare ed episodi di pancreatite. Il paziente quindi presenta dolore, febbre ed in circa il 50% dei casi ittero ostruttivo (assente nel caso del nostro paziente). Sono state descritte più varianti di questa malattia (6, 10) che molto raramente si presenta come forma "pura", ovvero con sola dilatazione cistica delle vie biliari intraepatiche ed in questo caso definita malattia di Caroli. La variante relativamente più comune

viene definita sindrome di Caroli ed è caratterizzata, oltre che dalla dilatazione dei grandi dotti biliari, dalla fibrosi epatica, associata ad una dilatazione cistica dell'epato-coledoco (come nel caso del nostro paziente). La sintomatologia è correlata anche al grado di fibrosi epatica, infatti è possibile riscontrare ipertensione portale e colangite batterica. Possono essere presenti anche segni secondari come, splenomegalia, varici esofagee, emorragie gastrointestinali.

La sindrome di Caroli oltre alla relativamente più frequente associazione con l'ARPKD, può associarsi all'ADPKD (più raramente) o al rene a spugna (1-11); nel caso del nostro paziente, la condizione di recessività della malattia policistica era ipotizzata per il fatto che l'anamnesi familiare era muta sia per patologia renale policistica o di altro genere, che per patologie epatiche.

L'eziologia della sindrome di Caroli non è nota anche se è ipotizzabile la sua trasmissione come carattere autosomico recessivo nel 25-50% dei casi e sporadica nel restante 50-75% dei casi. La diagnosi si basa sullo studio per immagini (12, 13): ecografia, tomografia computerizzata o colangio RM. Nei casi dubbi, possono rendersi necessarie la CPRE, la colangiografia percutanea (PTC), la scintigrafia epatica con HIDA (acido immunoacetico marcato con tecnecio 99), la colangiografia diretta e la biopsia epatica. Sono stati inoltre riportati casi di diagnosi ecografica prenatale (12). La terapia dipende dalla clinica (10), dalla localizzazione delle cisti e dallo stadio della malattia. Può essere di tipo conservativo: antibiotici per le complicanze infettive (come nel nostro paziente), acido ursodesossico colico per prevenire la litiasi intraepatica, litotrixxia extracorporea. La terapia chirurgica (emiepatectomia, lobectomia o segmentomia) può essere risolutiva: in quest'ultimo caso il trattamento della sindrome di Caroli è l'asportazione chirurgica delle dilatazioni cistiche ma questa è possibile quando la malattia interessa solo una parte del fegato. Se invece la malattia è diffusa a tutto il fegato, come nel caso del nostro paziente, la chirurgia non è giustificata nemmeno se con il solo obiettivo di togliere la parte più malata. La parte residua sarebbe comunque esposta a nuove infezioni e al rischio di cancerizzazione. Il trattamento più logico nei casi più gravi (ovvero quando la malattia è diffusa a tutto il fegato) è il trapianto epatico (11). La prognosi è variabile ed è condizionata dalla frequenza e dalla gravità degli episodi di colangite, dalla presenza di malattie associate e dall'aumento del rischio di tumore dei dotti biliari. La malattia di Caroli è una patologia la cui diagnosi viene solitamente formulata nella quarta decade di vita, anche se la sua età di insorgenza può variare (il nostro paziente ha attualmente 65 anni), rimanendo asintomatica fino al primo episodio di esordio. Dal 1958 (6) sono

stati documentati circa 250 casi in tutto il mondo e comunque in pochissimi casi di pazienti dializzati adulti (7-9), tuttavia la sua eccezionale incidenza potrebbe essere spiegata anche dai grossi problemi diagnostici, per cui molti casi potrebbero essere non diagnosticati. Nel nostro caso, ma anche in altri casi riportati in letteratura (7-13), la sola tecnica ecografica, non ha permesso la formulazione della diagnosi, documentando esclusivamente a livello epatico una steatosi di primo grado e minima dilatazione delle vie biliari intraepatiche. Anche la TC addome e la colangio RM, sebbene siano state in grado di osservare multiple formazioni cistiche ipodense e marcata dilatazione delle vie biliari extraepatiche ed intraepatiche, non sono mai state risolutive nel porre la diagnosi non riuscendo ad evidenziare in modo certo la comunicazione tra le cisti e i dotti biliari, requisito indispensabile per porre diagnosi di malattia o di sindrome di Caroli. Pertanto a posteriori, anche se tutti i dati potevano far porre un forte sospetto per la malattia di Caroli, la diagnosi di certezza è stata data dalla biopsia e dalla CPRE.

La terapia a cui il nostro paziente è stato sottoposto è stata inizialmente chirurgica (colecistectomia con epaticodigiunostomia su ansa di Roux), con lo scopo di ricanalizzare le vie epatiche. Tuttavia l'intervento sembra avere peggiorato il quadro per le complicanze infettive derivanti dalla non continenza della stomia che ha ancor più aggravato il reflusso e la stasi del materiale biliare e quindi gli episodi di colangiti ricorrenti, nuovamente trattati con i cicli di chinolonici.

In conclusione in pazienti con reni policistici associati a cisti epatiche, che sviluppano febbre di origine sconosciuta, la malattia o la sindrome di Caroli dovrebbero essere sospettate, e indagini appropriate dovrebbero essere condotte per confermare la diagnosi e quindi orientare la terapia. Inoltre qualunque terapia chirurgica che abbia come obiettivo il ripristino di un adeguato drenaggio biliare interno, deve tenere conto prima di tutto delle particolari peculiarità di questa rara patologia e quindi dei possibili rischi di peggioramento dell'incontinenza biliare derivanti da un non appropriato intervento eseguito prima ancora di conoscere la reale portata e particolarità della diagnosi.

TEST DI VERIFICA

3) La malattia di Caroli è:

- a. Dilatazione cistica congenita delle vie biliari intraepatiche
- b. Dilatazione cistica congenita intraepatica
- c. Dilatazione cistica congenita della colecisti
- d. Nessuna delle precedenti
- e. Tutte le precedenti.

RIASSUNTO

Riportiamo il caso di un paziente maschio caucasico di 65 anni in trattamento dialitico da 4 mesi per uremia secondaria a rene policistico autosomico recessivo. All'inizio della seduta emodialitica ha riferito un dolore addominale a sbarra, associato a malessere generalizzato, iperpiressia e diarrea insorte negli ultimi due giorni. Gli esami di laboratorio dimostravano leucocitosi neutrofila, aumento dell'amilasemia e della proteina-C reattiva. Durante il ricovero in reparto chirurgico sono state eseguite una TC addome con mdc e una colaggio RM che hanno evidenziato cisti epatiche, con marcata dilatazione delle vie biliari intra ed extraepatiche. Il paziente è stato quindi sottoposto a colecistectomia con epaticodigiunostomia su ansa di Roux. Alla dimissione è stata prescritta ciprofloxacina. L'istologia segnalava la dilatazione cistica del-

le vie biliari e del coledoco. Per il persistere degli episodi di iperpiressia sono stati prescritti cicli di ciprofloxacina e, dopo 4 mesi, il paziente è stato sottoposto a colangiopancreatografia-retrograda-endoscopica (CPRE) che faceva porre diagnosi di sindrome di Caroli associata a reni policistici. Data la rarità della malattia e la difficoltà della diagnosi, noi suggeriamo che nei pazienti con reni policistici e cisti epatiche con episodi febbrili ricorrenti, debba essere considerata l'eventualità di tale diagnosi e che le indagini diagnostiche e terapeutiche vadano orientate in tal senso.

DICHIARAZIONE DI CONFLITTO DI INTERESSI

Gli Autori dichiarano di non avere conflitto di interessi.

BIBLIOGRAFIA

1. Pirson I, Grunfeld JP. Autosomal dominant polycystic kidney disease. In: Cameron S, Davison A, Grunfeld JP, Kerr D, Ritz E. Ed. Oxford textbook of clinical nephrology. Oxford University Press 1992; 3: 2176-86.
2. Kleinknecht C, Habib R. Nephronophthisis. In: Cameron S, Davison A, Grunfeld JP, Kerr D, Ritz E. Ed. Oxford textbook of clinical nephrology. Oxford University Press 1992; 3: 2186-97.
3. Jordon D, Harpaz N, Thung SN. Caroli's disease and adult polycystic kidney disease: a rarely recognized association. Liver 1989; 9: 30-5.
4. Sung JM, Huang JJ, Lin XZ, Ruaan M, et al. Caroli's disease and congenital hepatic fibrosis associated with polycystic kidney disease. A case presenting with acute focal bacterial nephritis. Clin Nephrol 1992; 38: 324-8.
5. Chauveau D, Pirson Y, Le Moine A, Franco D, Belghiti J, Grünfeld JP. Extrarenal manifestations in autosomal dominant polycystic kidney diseases. Adv Nephrol Necker Hosp 1997; 26: 265-89.
6. Caroli J, Soupault R, Kossakowski J, et al. La dilatation polykystique congenitale des voies biliaires intra - hepaticques. Essai de classification. Sem Hop Paris 1958; 34: 128-35.
7. Mousson C, Rabec M, Cercueil JP, Virof JS, Hillon P, Rifle G. Caroli's disease and autosomal dominant polycystic kidney disease: a rare association? Nephrol Dial Transplant 1997; 12: 1481-3.
8. Tamiolakis D, Arvanitidou V, Nikolaidou S, Barbagadaki S, Avgidou K, Boglou P, Papadopoulos N. Caroli's syndrome. A case report and review of the literature. Minerva Gastroenterol Dietol 2004; 50: 179-81.
9. Shedda S, Robertson A. Caroli's syndrome and adult polycystic kidney disease. ANZ J Surg 2007; 77: 292-4.
10. Ananthakrishnan AN, Saeian K. Caroli's disease: identification and treatment strategy. Curr Gastroenterol Rep 2007; 9: 151-5.
11. Tallón-Aguilar L, Pareja-Ciuró F, Alamo-Martínez JM, Gómez-Bravo MA. Caroli syndrome as a reason for liver transplant. Cir Esp 2008; 83: 48.
12. Aguilera V, Rayón M, Pérez-Aguilar F, Berenguer J. Caroli's syndrome and imaging: report of a case. Rev Esp Enferm Dig 2004; 96: 74-6.
13. Krausé D, Cercueil JP, Dransart M, Cognet F, Piard F, Hillon P. MRI for evaluating congenital bile duct abnormalities. J Comput Assist Tomogr 2002; 26: 541-52.