

• 综述 • DOI:10.3969/j.issn.1672-9455.2020.17.047

先天性肝内胆管扩张症的诊治进展

代文全¹, 刘南秋²综述, 龚建平^{2△}审校

1. 重庆市彭水苗族土家族自治县汉葭街道社区卫生服务中心, 重庆 490600;

2. 重庆医科大学附属第二医院肝胆外科, 重庆 400010

关键词: Caroli 病; 诊断; 手术治疗

中图分类号: R575.7

文献标志码: A

文章编号: 1672-9455(2020)17-2576-03

先天性肝内胆管扩张症(Caroli 病)是一种少见的先天性胆道疾病,其特征是非梗阻性肝内胆管囊性扩张。Caroli 病的发病机制尚不清楚,目前主要认为其与 PKHD1 基因突变有关。Caroli 病临床表现并不典型,主要通过影像学检查帮助诊断。本文就 Caroli 病相关研究进展及治疗作一概述。

Caroli 病根据组织结构主要分为两种类型,Ⅰ型为单纯性肝内胆管扩张,Ⅱ型除肝内胆管扩张外,常伴有门脉高压、先天性肝纤维化和(或)肾脏囊性病变,又称 Caroli 综合征。目前对于 Caroli 病的治疗主要考虑手术切除病灶,辅助以药物、介入等其他治疗方式,肝移植仍为 Caroli 病患者终末期的治疗首选。随着微创外科的发展,腹腔镜手术也逐渐被用于 Caroli 病患者的治疗,成为新的手术方式。

1 流行病学

Caroli 病较为罕见,发病率约为 1/1 000 000,其中Ⅰ型 Caroli 病相对于Ⅱ型 Caroli 病更为少见^[1]。Caroli 病的发病可能出现在任何年龄,男女发病率无明显差异;通常情况下,首次症状发作通常始于青春期和成年早期,且有研究发现在 40 岁之前出现症状的患者更有可能患Ⅱ型 Caroli 病^[2]。

2 发病机制

关于 Caroli 病的病因仍不清楚。有研究者认为,Caroli 病是一种与 PKHD1 基因突变有关的常染色体隐性遗传病,该基因影响纤维囊蛋白,而该蛋白在肾小管细胞、肝胆管细胞等多器官系统中表达。PKHD1 基因的突变导致纤维囊蛋白异常,从而引起肾脏和肝脏的纤维囊性改变,故 Caroli 病常伴有常染色体隐性多囊肾病(ARPKD),但 Caroli 病伴常染色体显性遗传的多囊肾病案例也有报道^[3]。另外有研究通过对患有肾消耗病伴 Caroli 病的患者进行外显子测序,发现在韩国人群中 Caroli 病是与 WDR19 突变相关的一种主要的肾外表型^[4]。而最近 MAVLI-KEEV 等^[5]报道了 1 例 PKHD1 基因复合杂合子突变引起的Ⅱ型 Caroli 病,通过对患者病理形态学的研究,考虑其形态变化可能与胆管细胞 HLA-DR 的表达有关。

3 临床表现

Caroli 病临床表现包括黄疸、右上腹痛、发热、食欲减退、体质量减轻等,主要体征为肝脏肿大或腹部

包块,其中Ⅰ型 Caroli 病因肝内胆管结石或细菌性胆管炎等并发症而主要表现为复发性胆管炎,而Ⅱ型 Caroli 病因常伴随先天性肝纤维化,故多表现为门脉高压、肝硬化、脾大、食管静脉曲张和腹水等。少数患者由于慢性炎症和导管上皮长期暴露于高水平胆汁酸而可能发展为胆管癌,恶性转化率为 7.0%~14.0%。研究发现,肝内胆管基底膜基层蛋白在 Caroli 病或先天性肝纤维化患者中表达减少,且在原位癌时基层蛋白也同样减少,故推测在 Caroli 病或先天性肝纤维化患者中,原位癌的形成使得基底层更易被侵入,从而导致肝内胆管癌的早期发展^[6]。但 Caroli 病临床表现常不典型,部分患者可能只表现为慢性轻度腹痛,甚至可能出现与消化系统无关的其他症状,如咳嗽^[7]等,少数患者可能终生无症状,或可能在年纪较大时在影像学检查中被偶然发现。

4 检查、诊断及分型

4.1 检查 (1)病理活检:Caroli 病在组织学上以汇管区纤维化、胆管增生扩张为主要特点,表现为肝内胆管囊性扩张,并与胆管树相通,囊内可见由纤维组织及血管构成的条索^[8]。(2)实验室检查:在早期无症状阶段,肝功能等检查可无明显异常,随着之后胆管炎的反反复发,可能出现转氨酶和胆红素异常,伴中性粒细胞为主的白细胞升高。(3)影像学检查:超声表现为肝内胆管局限性或节段性的无回声区,有时伴因胆石症引起的肝外胆管扩张。同时可以通过超声对肾脏进行评估,确定是否合并多囊肾。虽然Ⅱ型 Caroli 病与其他器官囊性改变的关系尚未确定,但肝内胆管扩张的患者即使没有肝胆方面的症状,也应当考虑 Caroli 病的可能性,尤其是当发现其他器官有囊性改变时^[9]。Caroli 病在 CT 或 MRI 上可见肝内导管囊状或梭形扩张,胆总管正常及“中央点征”,即肝内胆管扩张内强对比增强的小病灶,实为门静脉分支突出于扩张胆管的腔内,被认为在诊断 Caroli 病方面具有高度特异性^[10]。另外,磁共振胰胆管成像(MRCP)可以清晰显示整个胆管系统情况,可见病变囊腔与胆道相通,与一些肝内囊性病变区别,也是 Caroli 病主要诊断方法之一^[11]。(4)基因检测:目前,对于 Caroli 病患者的基因检测并未常规开展,但部分 Caroli 病患者的临床表现及影像学表现与原发硬化性胆管炎相似^[12],不易鉴别,有研究者在此类 Caroli

△ 通信作者, E-mail: gongjianping11@126.com。

病患者的基因检测中发现两个致病的 PKHD1 基因的杂合子变异(c. 370C>T 和 4870C>T),且这两种变异体在 ClinVar 数据库中已经确定为致病性,故建议对 Caroli 病患者进行基因检测以有助于病情的明确诊断^[13]。

4.2 诊断 Caroli 病的诊断除了结合常见的临床表现外,主要依赖影像学检查,影像学检查发现其有先天性肝内胆道系统的异常扩张,且排除肿瘤、胆结石等后天因素引起的肝内胆管扩张,可考虑诊断为 Caroli 病。

4.3 分型 根据 Todani 分型,Caroli 病属于 Todani V 型,即单纯性肝内胆管扩张症,而 Todani 分型并未对 Caroli 病做进一步的细化分类。根据董氏分型,Caroli 病可分为 A、B 两型,A 型为周围肝管型肝内胆管扩张,其中 A1 型指病变局限于部分肝叶,A2 型指病变弥漫于全肝;B 型为中央肝管型肝内胆管扩张,其中 B1 型为单侧肝叶中央肝管扩张,B2 型为病变累及双侧肝叶主肝管及左右肝管汇合处。

5 治 疗

Caroli 病的治疗方式取决于临床表现和胆道异常的程度。无症状或症状轻微的患者可考虑保守治疗。经保守治疗效果不佳或症状较重患者,应及时考虑手术切除病灶。

5.1 保守治疗 对无症状 Caroli 病患者是否采取手术治疗及手术治疗的时间尚未有定论。对于症状较轻患者,予以广谱抗菌药物、利胆和保肝药物,可适当延缓病程,但有时效果可能不佳,导致胆管炎的反复发生,需进一步考虑手术治疗。

5.2 肝切除术 通常对于局限性 Caroli 病(局限于单叶),无复发性胆管炎、肝纤维化或肝硬化的情况下,推荐肝切除术作为最佳选择^[14];而对于双侧 Caroli 病病变,且不伴有肝实质病变的患者,建议行肝空肠吻合术。根据分型,对于局限性的 A1 和 B1 型 Caroli 病,一般推荐受累肝段或肝叶切除;B2 型累及双侧及左右肝管汇合处者,根据累及肝段等级不同,可行胆囊切除+肝外胆管及病变肝段切除(或病变肝外胆管节段切除)+胆肠吻合术。为避免手术切除不完全,残余病灶致反复胆管炎而发展为肝脓肿,以致需再次手术治疗,建议即使在良性病变中,术中可使用超声确定所有病变的切除线,达到完全切除病灶的目的^[15]。一项前瞻性研究评估了 25 例接受肝切除的单纯局限性 Caroli 病患者的术后预后及长期随访状况,发现单小叶性 Caroli 病手术治疗有效,近期疗效好,并发症少,中位长期随访 18 个月,96% 的患者预后良好,而 Caroli 病患者行半肝切除或左外侧叶切除,术后并发症包括胆漏、胸腔积液、尿道感染,术后总体并发症发生率为 37%^[16]。

5.3 肝移植 对于弥漫性病变,涉及两叶,合并肝纤维化或门脉高压者,即 A2 型,应当考虑肝移植^[17]。MABRUT 等^[18]统计了 111 例行解剖型肝切除术和 28 例肝移植术患者,两者术后病死率分别为 0.0% 和 10.7%,术后 3 级及以上并发症的发生率分别为 15.3% 和 39.3%,5 年生存率分别为 88.5% 和

88.7%,表明肝切除术和肝移植术治疗取得了良好的远期疗效和生存率。有研究报道,活体肝移植术后胆道狭窄发生率虽然高达 27%,但可以通过介入治疗成功解决胆道狭窄问题^[19]。此外,门脉性肺动脉高压(POPH)是晚期等待肝移植术患者中一种常见并发症,重度门脉性肺动脉高压(平均肺动脉压>50 mm Hg)通常被认为是肝移植术的禁忌证,因此肝移植术前对 II 型 Caroli 病患者进行肺动脉压评估是必要的,若患者评估为中度至重度肺动脉高压,则应在手术前进行前列环素、西地那非等药物治疗。研究发现,术前联合前列环素等药物治疗可降低肺动脉高压,有助于降低肝移植术围术期病死率,提高肝移植术安全性^[20]。另外早期评估常染色体显性多囊肾病患者是否合并 Caroli 病,有利于评估是否可行肝肾联合移植^[21]。

5.4 腹腔镜手术 随着腹腔镜技术的普及,腹腔镜微创治疗 Caroli 病也逐渐受到重视。因 Caroli 病具有高度恶性转化潜能,建议考虑腹腔镜肝段切除这类低风险手术。尤其是在局限性 Caroli 病患者中,当病变局限在左半肝或左外段时,可以尝试腹腔镜手术。ABAYIE 等^[22]在对 1 例 70 岁老年患者体检时偶然发现其患有 Caroli 病,并经影像学证实了该诊断,虽患者在随访期间无症状及相关体征,但考虑到 Caroli 病可导致胆管细胞癌的风险增加,遂行腹腔镜下肝段切除(II、III 段)。另外在腹腔镜手术中,若部分病变邻近肝内血管,因术中安全问题不得不保留部分囊壁,但残存部分仍有恶变可能^[23],因此术后长期的随访是有必要的。德国研究者在行腹腔镜左半肝切除时,在阻断左肝动脉及左肝门静脉后,术中静脉注射吲哚菁绿(ICG),在可见光和近外红光滤光系统下观察肝脏,使血流正常部分的肝脏呈现荧光,切除 ICG 未灌注部分肝脏,提高了腹腔镜手术切除的精准性^[24-25]。此外,已有实验表明腹腔镜治疗胆管扩张症(不包含 Caroli 病)与开腹手术相比,患者术后并发症发生率、5 年生存率差异无统计学意义($P>0.05$),而腹腔镜治疗后的整体住院时间短于开腹手术,且差异有统计学意义($P<0.05$)^[26],而腹腔镜手术也逐渐作为局限性 Caroli 病患者的手术治疗方式,但其手术疗效和术后并发症发生率是否优于传统开腹仍未有明确的研究证实。

5.5 其他 内镜下治疗食管静脉曲张破裂出血已被广泛应用于临床,但在 Caroli 病患者中的应用相对较少;目前已有研究者将内镜下静脉曲张结扎、内镜下硬化剂注射联合组织黏合剂等方法用于治疗因 Caroli 病引起的门脉高压所致的食管静脉曲张性出血^[27],取得了较好的效果,可有效地治疗正在等待肝移植术的 Caroli 病患者。对于 Caroli 病伴有肝内胆管和胆总管结石的患者,经内科保守治疗无效后,内窥镜逆行性胆管胰管造影术可作为一种相对安全可靠的选择方法^[28],但其不能预防反复胆管炎的发生^[29]。

6 小 结

综上所述,Caroli 病患者的发病机制尚未完全阐明,Caroli 病患者的临床表现不明显且缺乏特异性。

随着影像学技术的发展,Caroli 病的诊断也相对准确,影像学检查为其主要诊断方法。肝切除或肝移植是 Caroli 病手术治疗的主要方式,术后可获得较好的疗效与生存率,但术后仍有恶变可能,故需术后长期随访。腹腔镜手术作为微创治疗方法,有望逐渐在 Caroli 病患者手术中发挥重要作用。

参考文献

- [1] 李莉,姚晶晶,杨江辉,等. 5 例 Caroli 病临床病理学特征分析[J]. 临床肝胆病杂志,2019,35(11):2523-2527.
- [2] WANG Z X, LI Y G, WANG R L, et al. Clinical classification of Caroli's disease; an analysis of 30 patients[J]. HPB (Oxford), 2015, 17(3):278-283.
- [3] 陈洋溢,袁继丽,邢枫,等. Caroli 综合征合并常染色体显性遗传性多囊肾 1 例报告[J]. 临床肝胆病杂志,2017,33(12):2403-2404.
- [4] LEE J M, AHN Y H, KANG H G, et al. Nephronophthisis 13: implications of its association with Caroli disease and altered intracellular localization of WDR19 in the kidney[J]. *Pediatr Nephrol*, 2015, 30(9):1451-1458.
- [5] MAVLIKEEV M, ANGELINE T, RENATA S, et al. Caroli syndrome; a clinical case with detailed histopathological analysis[J]. *Clin J Gastroen*, 2019, 12(2):106-111.
- [6] MIN H J, LEE Y J, KIM H. Intrahepatic cholangiocarcinoma arising in Caroli's disease[J]. *Korean J Hepatol*, 2014, 20(4):402-405.
- [7] KASZYNSKA A, ZIELONKA T M, ZYCINSKA K. A cough in a patient with cholangitis in the course of caroli's disease: case report[J]. *Wiad Lek*, 2019, 72(2):294-297.
- [8] 李跃莹,田素芳,蔡子翔,等. Caroli 病的临床病理特征及文献复习[J]. 武汉大学学报(医学版), 2020, 41(1):149-152.
- [9] ALSOMALI M I, YEARSLEY M M, LEVIN D M, et al. Diagnosis of congenital hepatic fibrosis in adulthood[J]. *Am J Clin Pathol*, 2020, 153(4):119-125.
- [10] PERRICONE G, VANZULLI A. Education and imaging. Hepatology: "central dot sign" of Caroli syndrome[J]. *J Gastroenterol Hepatol*, 2015, 30(2):234-239.
- [11] SALVADORI P S, TORRES U S, D'IPPOLITO G. Contrast-enhanced magnetic resonance cholangiography with gadoxetic-acid-disodium for the detection of biliary-cyst communication in Caroli disease[J]. *Gastroenterol Hepatol*, 2016, 39(10):669-670.
- [12] 沈小静,纪元. 先天性肝纤维化 2 例及鉴别诊断[J]. 肝脏, 2017, 22(8):709-713.
- [13] GU D H, PARK M S, JUNG C H, et al. Caroli's disease misdiagnosed as intraductal papillary neoplasm of the bile duct[J]. *Clin Mol Hepatol*, 2015, 21(2):175-179.
- [14] SMOLOVIC B, DAMIR M, HODZIC A, et al. The role of next generation sequencing in the differential diagnosis of Caroli's syndrome[J]. *Balkan J Med Gen (BJMG)*, 2018, 21(2):49-53.
- [15] AHMED Z, ASTRIDE B, HUBERT S, et al. Re-resection of remnant Caroli syndrome six years after the first resection (case report) [J]. *Intern J Surg Open*, 2016, 3(5):8-10.
- [16] YAMAGUCHI T, CRISTAUDI A, KOKUDO T, et al. Surgical treatment for monolobular Caroli's disease-Report of a 30-year single center case series[J]. *Bioscience Trends*, 2018, 12(4):426-431.
- [17] 霍枫等. 胆管扩张症诊断与治疗指南[J]. 中华消化外科杂志, 2017, 16(8):767-774.
- [18] MABRUT J, KIANMANESH R, NUZZO G, et al. Surgical management of congenital intrahepatic bile duct dilatation, caroli's disease and syndrome: long-term results of the french association of surgery multicenter study[J]. *Annals Surg*, 2013, 258(5):713-721.
- [19] FAHRNER R, DENNLER S G, DONDORF F, et al. Liver resection and transplantation in Caroli disease and syndrome[J]. *J Visc Surg*, 2019, 156(2):91-95.
- [20] CHEN X J, ZHU Z J, SUN L Y, et al. Liver transplantation for severe portopulmonary hypertension; a case report and literature review[J]. *World J Clin Cases*, 2019, 7(21):3569-3574.
- [21] KUMAR A, AKSELROD D, PRIKIS M. Caroli disease revisited; a case of a kidney transplant patient with autosomal polycystic kidney disease and recurrent episodes of cholangitis[J]. *Transplant Proc*, 2019, 51(2):541-544.
- [22] ABAYIE A O, NYARKO K M, LOZA N, et al. Laparoscopic liver resection in a case of asymptomatic elderly patient with caroli syndrome[J]. *J Gastroin Cancer*, 2019, 50(4):951-954.
- [23] CHEN C B, HU W D, ZHAO W W, et al. Laparoscopic hepatectomy for the treatment of Caroli's disease; a case report[J]. *Annals Surg Treat Res*, 2018, 94(3):162-165.
- [24] SUCHER R, RADEMACHER S, LEDERER A, et al. Laparoscopic left hemihepatectomy applying intraoperative indocyanine green fluorescence detection counter perfusion method for visualization[J]. *Zentralbl Chir*, 2020, 145(2):135-137.
- [25] UENO M, HAYAMI S, SONOMURA T, et al. Indocyanine green fluorescence imaging techniques and interventional radiology during laparoscopic anatomical liver resection (with video)[J]. *Surg Endosc*, 2018, 32(2):1051-1055.
- [26] MARGONIS G A, SPOLVERATO G, KIM Y, et al. Minimally invasive resection of choledochal cyst: a feasible and safe surgical option[J]. *J Gastroin Surg*, 2015, 19(5):858-865.
- [27] WANG S, XIAO M, HUA L, et al. Endoscopic therapy for gastro-oesophageal varices of Caroli's syndrome: a case report[J]. *J Intern Med Res*, 2019, 17(10):7993-7995.
- [28] 梅剑锋,王征,张筱凤,等. ERCP 处理 Caroli's 病合并胆道感染: 1 例案例报告和文献综述[J]. 世界华人消化杂志, 2019, 27(8):535-538.
- [29] HWANG M J, KIM T N. Diffuse-type caroli disease with characteristic central dot sign complicated by multiple intrahepatic and common bile duct stones[J]. *Clin Endoscopy*, 2017, 50(4):400-403.