

ENFERMEDADES FIBROQUÍSTICAS DEL HÍGADO Y QUISTES DE COLÉDOCO

A García-Herola
J Berenguer

Las enfermedades fibroquísticas del hígado representan un espectro o familia de procesos congénitos de las vías biliares relacionados entre sí cuyo estadio final se caracteriza por la dilatación quística en grado y extensión variables de las vías biliares intrahepáticas acompañada la mayor parte de las veces de fibrosis y que pueden presentarse de manera aislada o en diferentes combinaciones. La anomalía fundamental en todas ellas es la malformación de la placa ductal (MPD), esto es, la persistencia en mayor o menor medida de la placa ductal, como consecuencia de la detención completa o parcial del proceso de remodelación de la misma a lo largo de todo el periodo de desarrollo de las vías biliares. Recordemos que se denomina placa ductal al cilindro epitelial que rodea las ramas portales, estructura que normalmente es transitoria, sufriendo un rápido proceso de remodelación, y que el desarrollo de las vías biliares intrahepáticas sigue la ramificación progresiva de la vena porta, que se inicia en el hilo.

La MPD puede situarse a cualquier altura del árbol biliar intrahepático (conductos segmentarios, conductos interlobulillares, conductos interlobulillares de las ramificaciones portales terminales), determinando así las entidades anatómico-clínicas conocidas como enfermedad de Caroli, y la poliquistosis hepatorenal, que incluye la "poliquistosis juvenil" (poliquistosis renal autosómica recesiva) y la "poliquistosis del adulto" (poliquistosis renal autosómica dominante). Más raramente, la MPD puede extenderse a todo el árbol biliar intrahepático, dando lugar a la asociación de las distintas entidades anatómico-clínicas mencionadas.

La MPD, además, se asocia frecuentemente a una destrucción progresiva –por un proceso necrótico inflamatorio inespecífico, de las vías biliares intrahepáticas, dando lugar a las entidades anatómico-clínicas conocidas como Síndrome de Caroli (enfermedad de Caroli asociada a fibrosis hepática congénita) y fibrosis hepática congénita aislada.

FIBROSIS HEPÁTICA CONGÉNITA (FHC)

Se trata de una afección hereditaria, de naturaleza autosómica recesiva, asociada en la mayoría de los casos a una "poliquistosis infantil" (poliquistosis renal autosómica recesiva), aunque se han descrito algunos casos asociada a una "poliquistosis del adulto" (poliquistosis renal autosómica dominante) y a otras malformaciones renales, tales como displasia renal y nefronoptosis (enfermedad quística medular). Puede asociarse a

otras enfermedades fibroquísticas hepáticas, tales como los complejos de von Meyenburg (microhamartomas biliares), la enfermedad de Caroli y los quistes de colédoco.

ANATOMÍA PATOLÓGICA

Histológicamente siempre se observa MPD que afecta a los conductos biliares interlobulillares. Los espacios porta aparecen agrandados con bandas fibrosas, proliferación y dilatación de los conductos biliares y pobreza o hipoplasia de las vénulas portales, lo que condiciona el desarrollo de hipertensión portal. Los conductos biliares afectados están comunicados con el resto del árbol biliar y algunos de ellos pueden contener bilis. Macroscópicamente el hígado suele ser de tamaño normal y consistencia aumentada con densas bandas fibrosas que surcan la superficie hepática. Estas lesiones pueden progresar con el tiempo con aumento variable de la fibrosis.

MANIFESTACIONES CLÍNICAS

Suele manifestarse en la primera década de la vida, bien por síntomas/signos de hipertensión portal, o bien por episodios de colangitis, pero ocasionalmente puede permanecer silente y no diagnosticarse hasta la edad adulta. No infrecuentemente se diagnostica erróneamente como cirrosis hepática, de la que se distingue básicamente porque la función hepatocelular se mantiene conservada hasta estadios finales. Como en otras enfermedades fibroquísticas del hígado, el riesgo de desarrollo de colangiocarcinoma está incrementado.

DIAGNÓSTICO

Las pruebas de laboratorio suelen arrojar valores normales, aunque puede observarse elevación de la fosfatasa alcalina sérica. La ecografía puede mostrar áreas de ecogenicidad aumentada debido a la presencia de bandas de tejido fibroso. La colangiografía, percutánea o endoscópica, puede mostrar vías biliares intrahepáticas de aspecto fusiforme. El diagnóstico definitivo se establece mediante el estudio histológico de la biopsia hepática. La presencia de anomalías renales asociadas se objetiva por medio de técnicas de imagen no invasivas, tales como la ecografía y la tomografía computadorizada (TC), y mediante urografía intravenosa.

TRATAMIENTO

El tratamiento de la FHC implica fundamentalmente el control de las manifestaciones de la hipertensión portal, sobre todo de la hemorragia digestiva por rotura de varices esófago-gástricas. Estos pacientes son subsidiarios de tratamientos farmacológicos, endoscópicos (escleroterapia y ligadura con bandas elásticas de las varices), así como de derivaciones portosistémicas, que suelen ser bien tolerados dada la buena reserva funcional hepática.

Los pacientes con episodios recurrentes de colangitis bacteriana precisan la administración intermitente de antibióticos.

El trasplante hepático debe reservarse para aquellos pacientes que presenten colangitis crónica recurrente y/o disfunción hepática progresiva.

La insuficiencia renal crónica suele ser la causa de muerte en estos pacientes, por lo que debe indicarse el trasplante renal en cuanto la situación del paciente lo requiera. Sólo ocasionalmente suele ser necesaria la práctica de trasplante combinado hepático y renal, dado que la función hepática suele estar preservada.

ENFERMEDAD DE CAROLI Y SÍNDROME DE CAROLI

La enfermedad de Caroli (EC) se caracteriza por la dilatación congénita no obstructiva de los conductos biliares intrahepáticos segmentarios de mayor tamaño. Se distinguen dos formas: la forma pura o simple (EC en sentido estricto), en la que el parénquima hepático es normal; y la forma combinada o compleja (síndrome de Caroli), que se asocia a FHC. Ambas formas se transmiten con carácter autosómico recesivo. Por lo general se asocian a anomalías renales, tales como la poliquistosis renal autosómica recesiva (sobre todo la forma compleja) y mucho más raramente a la poliquistosis renal autosómica del adulto. Se han descrito, además, algunos casos de EC en asociación con quistes de colédoco. La dilatación quística puede ser difusa, afectando a todo el hígado, o limitada a una parte del mismo, generalmente al lóbulo hepático izquierdo.

ANATOMÍA PATOLÓGICA

En la forma pura, el hígado está moderadamente aumentado de tamaño, de consistencia normal y superficie lisa. Se observan dilataciones saculares de los ductos biliares intrahepáticos segmentarios que se encuentran en comunicación con el resto del árbol biliar. En la forma combinada, el hígado está aumentado de tamaño y de consistencia, y las lesiones antes mencionadas se asocian a las propias de la FHC. En ambas formas la arquitectura hepática está conservada.

MANIFESTACIONES CLÍNICAS

La enfermedad de Caroli, a menudo permanece asintomática hasta la tercera década de la vida, siendo rara la presentación en la infancia y por encima de los 50 años. El 75% de los pacientes son varones. Suele manifestarse en forma de episodios de fiebre bilioséptica, expresión de la colangitis bacteriana, sin dolor abdominal ni ictericia, a veces separados por intervalos prolongados libres de síntomas. No es de extrañar por ello que el

verdadero origen causal de los mismos a menudo tarde mucho tiempo en ser reconocido. El dolor de cólico biliar es inconstante, apareciendo únicamente cuando se han formado cálculos.

En pacientes con síndrome de Caroli son comunes las manifestaciones de hipertensión portal, que normalmente preceden a las crisis colangíticas. El curso evolutivo está dominado por los episodios recurrentes de colangitis, pudiendo complicarse con la formación de abscesos intrahepáticos o subfrénicos, sepsis y raramente amiloidosis o cirrosis biliar secundaria.

Las dilataciones saculares de los conductos biliares son un factor predisponente para la estasis e infección de la bilis, lo que induce la formación de barro biliar y cálculos intraquísticos pigmentarios, y en algunos casos de colesterol, que pueden migrar a la vía biliar principal causando dolor biliar, colestasis y pancreatitis aguda. El colangiocarcinoma es cien veces más frecuente que en la población general, apareciendo en el 7% de los pacientes en el curso de la enfermedad.

El pronóstico es desfavorable y la mayoría de los pacientes fallecen dentro de los 10 años que siguen al inicio de los episodios de colangitis, habitualmente por un episodio de colangitis bacteriana no controlado. La enfermedad renal asociada en ocasiones puede condicionar el pronóstico.

DIAGNÓSTICO

En la forma simple, tanto la exploración física como los exámenes de laboratorio no suelen revelar anormalidad alguna excepto un aumento moderado de las enzimas de colestasis. En la forma combinada son comunes las manifestaciones de hipertensión portal con hepatomegalia y esplenomegalia.

En general el diagnóstico puede establecerse fácilmente mediante ecografía y la TC, que objetivan numerosas áreas anecoicas o de densidad agua de tamaño diverso distribuidas difusamente o limitadas a una parte del hígado. La TC con contraste puede mostrar la presencia de pequeñas ramas venosas portales dentro de conductos biliares intrahepáticos dilatados. Recientemente la colangiografía por resonancia magnética, ha demostrado su utilidad para el diagnóstico.

La colangiografía, transhepática o retrógrada endoscópica (CPRE), puede favorecer el desarrollo de colangitis y, por lo tanto, su realización debe quedar limitada a los pocos pacientes en quienes la comunicación de los quistes con el árbol biliar no se pudo evidenciar mediante técnicas no invasivas.

TRATAMIENTO

El tratamiento médico va encaminado, por un lado, al control de los episodios de colangitis bacteriana y a la prevención de las recidivas, y por otro, a la prevención y tratamiento de las litiasis intraquísticas.

Tratamiento de los episodios de colangitis bacteriana

El tratamiento antibiótico debe iniciarse de modo inmediato ante la sospecha de cuadro colangítico, dado el elevado riesgo de sepsis que presentan estos pacientes. Deben administrarse antibióticos de amplio espectro por vía intravenosa de manera empírica, antes de conocer el resultado de los hemocultivos que se habrán extraído previamente.

A la hora de elegir los antibióticos se debe tener en cuenta algunos factores: 1) los gérmenes implicados con mayor frecuencia en las infecciones de la vía biliar y su sensibilidad a los diferentes agentes antimicrobianos; 2) la tasa de excreción biliar y la concentración en bilis de los antibióticos; 3) la potencia antimicrobiana.

Los gérmenes más frecuentemente implicados en la producción de colangitis bacteriana en estos pacientes son: *Enterobacteriaceae* (*Escherichia coli*, *Klebsiella*), *Enterococcus*, *Pseudomonas aeruginosa* y gérmenes anaerobios como *Bacteroides* y *Clostridium*. Algunas combinaciones de antibióticos adecuadas incluyen piperacilina /tazobactam + metronidazol, amoxicilina/ácido clavulánico + gentamicina + metronidazol, imipenem o meropenem. Como alternativa puede utilizarse cefalosporinas de tercera generación (cefotaxima, cefuroxima, ceftriaxona) + metronidazol o clindamicina, o aztreonam + clindamicina.

Para la prevención de los episodios de colangitis se aconseja la administración periódica de antibióticos por vía oral en ciclos de 10 días, pudiendo utilizarse cefalexina (500 mg/6 horas) o ciprofloxacino (500 mg/12 horas). Estas pautas sólo son eficaces en algunos pacientes.

Tratamiento de la litiasis intraquística

Recientemente se ha podido comprobar que los pacientes con litiasis intraquística, en los que el examen microscópico de la bilis duodenal revela la presencia de cristales de colesterol, pueden ser tratados con éxito con ácido ursodesoxicólico, administrado durante períodos prolongados, a dosis de 10-20 mg/kg/día, lográndose no sólo la remisión clínica y la normalización de las pruebas de función hepática, sino incluso la disolución completa de los cálculos.

Tratamiento endoscópico. Algunos autores han propuesto la realización de CPRE con esfinterotomía endoscópica e inserción de prótesis, e

incluso la utilización de litotricia extracorpórea o intraductal, en algunos casos seleccionados de pacientes con colangitis.

Tratamiento quirúrgico. La segmentectomía, lobectomía o hepatectomía parcial constituyen el tratamiento de elección en caso de las formas simples de EC limitada a un segmento o lóbulo, con resultados excelentes a largo plazo. Con la resección del segmento/lóbulo afecto se resuelven o evitan las complicaciones evolutivas: colangitis, litiasis intraquísticas y degeneración maligna. Si existe un quiste de colédoco asociado la resección hepática debe completarse con la realización de anastomosis hepático-yeyunal.

La hepatectomía parcial debe considerarse también en casos de afectación difusa pero predominante en una parte del hígado, aunque los resultados a largo plazo no sean ni mucho menos tan satisfactorios como en los casos limitados a una parte del hígado.

Trasplante hepático. El trasplante hepático debe considerarse en pacientes sintomáticos con afectación difusa sin predominio de las dilataciones en ninguna parte del hígado, así como en los de afectación del lóbulo hepático derecho en los que la resección hepática pueda ser peligrosa.

QUISTES DE COLÉDOCO

Los quistes de colédoco son dilataciones congénitas del árbol biliar. Por orden de frecuencia, es la segunda anomalía anatómica de las vías biliares extrahepáticas tras la atresia de las vías biliares extrahepáticas. El origen es incierto.

CLASIFICACIÓN

Actualmente suele utilizarse la clasificación de Alonso-Lej modificada por Todani.

Tipo I: dilatación del colédoco que puede ser esférica (Ia), segmentaria (Ib) o fusiforme (Ic).

Tipo II: divertículo congénito de colédoco.

Tipo III: coledococoele o dilatación del colédoco intrapancreático, dentro de la pared duodenal.

Tipo IVa: quistes múltiples intrahepáticos y extrahepáticos. Comprende el tipo I con quistes intrahepáticos.

Tipo IVb: quistes múltiples extrahepáticos. Comprende el tipo I con un coleococele.

El tipo I es el más frecuente (93%), seguido por el tipo IVa, sobre todo en adultos. El tipo III es la forma más rara (1,4%) y hoy día se cuestiona su clasificación como quiste de colédoco. Pueden asociarse a la EC, de hecho, algunos autores consideran a esta enfermedad como el quiste de colédoco tipo V. En el tipo I el colédoco distal suele estar parcialmente estenosado, y puede asociar ciertas anomalías de la vesícula biliar.

El volumen del quiste es variable, variando entre 6 y 8 cm de diámetro, con 300 a 500 ml de fluido de color marrón oscuro en su interior.

MANIFESTACIONES CLÍNICAS

Alrededor de 2/3 de los quistes presentan síntomas en la infancia, antes de los 10 años, si bien hasta un 50% de los casos pueden diagnosticarse en la edad adulta, con frecuencia en forma de complicaciones que pueden ser fatales. Los síntomas en la infancia son, de forma característica, intermitentes pero progresivos, con ictericia intermitente, dolor abdominal en hipocondrio derecho y percepción de masa abdominal. La tríada clásica de ictericia, dolor y masa abdominal a menudo no se presenta. En los adultos es más frecuente el dolor abdominal, pudiendo presentarse en forma de pancreatitis aguda recurrente. Existe riesgo de degeneración maligna, que parece aumentar con la edad.

DIAGNÓSTICO

Es fundamental la sospecha clínica. La ecografía es de gran utilidad, siendo capaz de identificar quistes de colédoco en la etapa intrauterina. La TC puede ser de ayuda para valorar la extensión biliar intra o extrahepática. Para el diagnóstico definitivo es necesaria la realización de colangiografía, bien percutánea o endoscópica, si bien recientemente se viene utilizando con éxito la colangiografía por resonancia magnética.

TRATAMIENTO

Es siempre quirúrgico. En los tipos I y II debe realizarse la escisión total del quiste y de la vesícula con reconstrucción mediante hepático-yeyunostomía en Y de Roux. El tipo III puede ser tratado, bien por escisión seguida por colédoco-duodenostomía, bien por esfinterotomía endoscópica. En el tipo IV se realiza escisión de todo el componente extrahepático, y si la dilatación se confina al lóbulo hepático izquierdo puede practicarse lobectomía.

RESUMEN

- Fibrosis hepática congénita.
 - Control de las manifestaciones de hipertensión portal.
 - Control de las crisis colangíticas con antibióticos.
 - Trasplante renal en casos de enfermedad renal terminal.
- Enfermedad de Caroli y síndrome de Caroli.
 - Tratamiento de los episodios de colangitis bacteriana con antibióticos iv.
 - Profilaxis de la recidiva infecciosa con ciclos periódicos de antibióticos por vía oral 10 días al mes.
 - Tratamiento de las litiasis intraquística con ácido ursodesoxicólico.
 - Tratamiento quirúrgico:
 - Hepatectomía parcial en afectación parcial (un lóbulo).
 - Trasplante hepático en caso de afectación difusa sintomática y resistente al tratamiento médico.
- Quistes de colédoco.
 - En los tipos I y II debe realizarse escisión total del quiste y de la vesícula. En el tipo III se puede realizar escisión o bien esfinterotomía endoscópica. En el tipo IV se debe realizar escisión del componente extrahepático y lobectomía si el componente intrahepático se confina al lóbulo hepático izquierdo.

BIBLIOGRAFÍA

Berenguer J, García-Herola A. Enfermedades congénitas de las vías biliares intrahepáticas y extrahepáticas. En: Enfermedades Digestivas. 2ª ed. Vilardell F, Rodés J, Malagelada JR, Pajares JM, Pérez-Mota A, Moreno-González E, Puig de la Calle J, eds. Aula Médica. Madrid-Barcelona 1998; 2363-2373.

Caroli-Bosc FX, Demarquay JF, Conio M, et al. The role of therapeutic endoscopy associated with extracorporeal shock-wave lithotripsy and bile acid treatment in the management of Caroli's disease. *Endoscopy* 1998; 30: 559-563.

Ciambotti GF, Ravi J, Abrol RP, et al. Right-sided monolobar Caroli's disease with intrahepatic stones: nonsurgical management with ERCP. *Gastrointest Endosc* 1994; 40: 761-764.

D'Agata IDA, Jonas MM, Pérez-Atayde AR, et al. Combined cystic disease of the liver and kidney. *Semin Liver Dis* 1994; 14: 215-228.

Dagli U, Atalay F, Sasmaz N, et al. Caroli's disease: 1997-1995 experiences. *Eur J Gastroenterol Hepatol* 1998; 10: 109-112.

Desmet VJ. Congenital diseases of intrahepatic bile ducts: variations on the theme "Ductal Plate Malformation". *Hepatology* 1992; 16: 1069-1083.

Govil S, Justus A, Korah I, et al. Choledocal cysts: evaluation with MR cholangiography. *Abdominal Imaging* 1998; 23: 616-619.

Lipsett PA, Pitt HA, Colombani PM, et al. Choledocal cyst disease: a changing pattern of presentation. *Ann Surg* 1994; 220: 644-652.

Ros E, Narro S, Bru C, et al. Ursodeoxycholic acid treatment of primary hepatolithiasis in Caroli's syndrome. *Lancet* 1993; 342: 404-406.

Sherlock S. Cystic diseases of the liver. En: *Diseases of the liver*. 8th ed. Schiff ER, Sorrell MF, Maddrey WC, eds. Lippincott-Raven. Philadelphia-New York 1999; 1083-1090.

Stain SC, Guthrie CR, Yellin AE, et al. Choledocal cyst in the adult. *Ann Surg* 1995; 222: 128-133.

Taylor ACF, Palmer KR. Caroli's disease. *Eur J Gastroenterol Hepatol* 1998; 10: 105-108.