

儿童 Caroli's 综合征

李冀, 邱正庆, 魏珉

(中国医学科学院北京协和医学院北京协和医院儿科, 北京 100730)

[摘要] **目的** Caroli's 综合征是一种罕见的常染色体隐性遗传病。该文报道 1 例儿童 Caroli's 综合征合并髓质海绵肾病例。此病例为幼年男性患儿, 以发现肝脾大入院, 无发热、腹痛、黄疸等症状, 影像学检查显示典型肝内胆管囊性扩张及脾大, 伴有髓质海绵肾及双肾弥漫钙质沉积。结合此病例, 介绍了 Caroli's 综合征的临床特点、诊断和治疗方面的最新进展。[中国当代儿科杂志, 2009, 11(1): 10-14]

[关键词] Caroli's 综合征; Caroli's 病; 髓质海绵肾; 肝移植; 儿童
[中图分类号] R596 **[文献标识码]** A **[文章编号]** 1008-8830(2009)01-0010-05

Caroli's syndrome

LI Ji, QIU Zheng-Qing, WEI Min. Department of Pediatrics, Peking Union Hospital, Peking Union Medical University, Chinese Academy of Medical Sciences, Beijing 100730, China (Wei M, Email: pumch_wm@126.com)

Abstract: Objective Caroli's syndrome is a rare autosomal recessive hereditary disease. Here a case of Caroli's syndrome associated with medullary sponge kidney was reported. The patient was a 2-years and 10 months-old boy. He presented with hepatosplenomegaly. Fever, abdominal pain or jaundice was not found. The imaging examination showed intrahepatic bile duct dilation, splenomegaly, medullary sponge kidney and nephrocalcinosis. After introduction of the case, this paper reviewed the clinical characteristics, diagnosis and treatment of Caroli's syndrome.

[Chin J Contemp Pediatr, 2009, 11(1): 10-14]

Key words: Caroli's syndrome; Caroli's disease; Medullary sponge kidney; Liver transplantation; Child

Caroli's 综合征是一种罕见的常染色体隐性遗传病^[1], 表现为胆道系统中的肝内胆管异常扩张及先天性肝纤维化。可伴胰腺囊肿、囊性肾病等囊性纤维化疾病。该病发病率低, 临床医生的认识不足; 临床表现的隐匿性和复杂性导致容易出现误诊及漏诊; 当已经合并严重并发症之后, 临床上尚无规范化的治疗指南, 这些都是该病诊断治疗中所存在的问题。作为一种可能伴随多系统受累的遗传性疾病, 儿童期的早期发现和治疗就显得十分重要。本研究结合 1 例我院儿科病房收治的 Caroli's 综合征合并髓质海绵肾的病例, 总结了 Caroli's 综合征的临床特点和诊治进展, 希望为 Caroli's 综合征的诊断、治疗提供参考。

1 概述

Caroli's 综合征是一种常染色体隐性遗传病, 其特征为多发肝内胆管囊状扩张及先天性肝纤维化,

它是囊性纤维化疾病家族的成员之一, 可伴发胰腺囊肿、囊性肾病等相关的囊性纤维化疾病。临床表现为反复发作的胆管炎、胆石症以及脾大、门脉高压、消化道出血等。组织学特征为肝内胆管的多发节段性囊性扩张及肝门脉纤维化。此处的肝纤维化指的是一种特有的肝脏组织学特点, 即轻度的肝门纤维化, 门脉区小叶内胆管增生伴有胆管形态直径各异, 而小叶结构正常。

当患者同时有胆管囊性扩张及先天性肝纤维化时, 称为 Caroli's 综合征; 当患者仅有胆管囊性扩张而无先天性肝纤维化时, 称为 Caroli's 病。有人认为 Caroli's 病和 Caroli's 综合征实际上是同一疾病的不同阶段。关于 Caroli's 病的流行病学数据, 目前报告仅约 200 例, Caroli's 综合征的发病率可能更高一些^[2]。

1.1 发病机制

目前认为 Caroli's 综合征为常染色体隐性遗传

[收稿日期] 2008-07-12; [修回日期] 2008-09-05
[作者简介] 李冀, 男, 大学, 医师。主攻方向: 遗传代谢性疾病。
[通讯作者] 魏珉, 男, 教授, 北京协和医院儿科, 北京, 邮编: 100730。

病,是 *PKHD1* 基因的突变造成的,该基因位于染色体 6p21.1-p12,它不仅与 *Caroli's* 综合征相关,也与成人隐性遗传多囊肾疾病 (*ARPKD*) 相关^[3]。*PKHD1* 基因编码 *fibrocystin* 蛋白,该蛋白的变异会导致囊性化的发生。

Caroli's 综合征的病理发生过程与肝内胆管树形成过程中不同阶段的胆管板畸形相关。肝内胆管来源于双潜能肝脏祖细胞,并与来源于胆管板的门静脉的间充质相关,胆管板而后重塑为成型的胆管系统。这个过程是由许多因素调节的,包括影响上皮增生凋亡的因素、周围的间充质组织、门静脉以及多种粘附分子。而由于门静脉由肝门向肝内生长的过程与胆道系统由大向小分化的过程时间上非常接近,遗传因素同时影响了肝内胆道系统的形成和肝脏的纤维化,则表现为 *Caroli's* 综合征^[4]。

Caroli's 综合征是囊性纤维化疾病家族的成员之一,目前已经认识到囊性纤维化并不是孤立的一种疾病,而是一大组疾病中的成员之一。这些成员往往有多种交叉组合,并且往往是遗传性的。它们包括 *Caroli's* 病,微型错构瘤,先天性肝脏纤维化,肝脏的多囊病变以及胆囊管囊肿。60% 的 *Caroli's* 综合征患者合并肾脏受累,主要是肾脏集合管的扩张。肾脏损伤包括:肾小管扩张(包括髓质海绵肾,肾皮质囊性变)、成人隐性遗传多囊肾病、或罕见的常染色体显性多囊肾病。近几年研究,人们认为除了要考囊性纤维化这一疾病家族之外,先天性肝纤维化的患者还可能发生肺纤维化、先天性心脏病、肺动脉高压伴动静脉瘘、门静脉海绵样变性及 *Joubert* 综合征。

1.2 临床特点

Caroli's 综合征好发于儿童或青少年,但可以出现在任何年龄。*Caroli's* 综合征的临床表现分为两部分:*Caroli's* 病和先天性肝纤维化。

①*Caroli's* 病:发作性胆管炎、肝内胆管结石病和胆囊结石。临床上可出现发热、腹痛等症状。肝内胆管结石和胆汁淤积解释了反复发作的胆管炎,而反复发作的胆管炎是主导临床过程、死亡率和发病率的主要因素。其他的并发症包括胆道结石造成的慢性腹痛和胰腺炎,肝脓肿。②先天性肝纤维化:主要为门脉高压的表现,包括脾大、消化道出血等等。*Caroli's* 综合征的临床表现和病情进展的差异很大,临床过程从无并发症的反复发作的胆管炎,到增生或扩张的小终末肝内胆管硬化和门脉高压,囊内结石,肝囊肿和继发性淀粉样变性病或者胰腺炎

等等。大部分病人不会发生门脉高压,或仅仅在疾病晚期才发生门脉高压。若 *Caroli's* 综合征的病人晚期出现门脉高压的表现,则说明肝纤维化在进展或处于活动期。

另外,*Caroli's* 综合征的病人还可能伴随各种囊性纤维化疾病家族的症状,最常见的是肾脏、胰腺等脏器的受累。伴发髓质海绵肾的患者,其肾脏表现的临床过程通常是良性的,极少数进展为慢性肾衰竭。常常有结石形成(约 60% 的病人),尿路感染(30%),慢性肾盂肾炎(10%),或肾钙质沉着症(50%,大多数为草酸钙)^[5]。

本例患者 *Caroli's* 病的表现不典型,尚未发生反复的胆管炎及胆石症,虽无肝纤维化的证据,但是已经出现脾大的表现。同时伴有髓质海绵肾,双肾弥漫钙质沉积。

常见的并发症包括胆管炎,脓毒血症,胆总管结石、肝脓肿、胆管上皮癌、门脉高压等,其中以胆管炎、门脉高压最为常见。发生胆管炎后,大部分病人在 5~10 年内死亡。肝衰竭或门脉高压并发症也常常是患者死亡的原因。值得关注的是,*Caroli's* 综合征可能进展为胆管上皮癌,发生率 7%~14%,危险是正常人群的 100 倍。

1.3 诊断与鉴别诊断

1.3.1 *Caroli's* 病 重要的是检查是否有胆管囊性化。检查方法有超声、CT、磁共振胰胆管造影(MRCP)和内窥镜逆行性胰胆管造影(ERCP)。

超声:肝内存在囊性无回声区,在无回声区可能见到纤维血管束、结石、线性连接桥带或隔膜。纤维血管束由门静脉和肝动脉造成。

CT 和 MRCP:在影像学上,*Caroli's* 病典型的表现是肝内胆管囊状或梭状的扩张,直径可达 5 cm,常伴有结石或泥沙淤滞。在增强 CT 或钆增强的 MRI 上,通常在扩张的肝内囊状胆管中可见明显强化的纤维血管束,即小点征(dot sign),是胆管板错构的特异性影像学表现。同时可见门静脉分支侵入扩张的胆管腔内。胆道直接造影显示与胆道树相通的囊状扩张,内部的充盈缺损提示结石。CT 和 MRCP 同时可以发现门脉高压、肝硬化及肾脏受累^[6](图 1,2)。

ERCP:当胆道扩张为梭形扩张时,会给诊断带来困难,此时,ERCP 是金标准。ERCP 可以显示囊和胆道的关系,以及肝内胆管树中的憩室状囊变^[7](图 3)。



图1 CT 和 MRCP 检查 A:CT 平扫显示多发结石(箭头)及扩张的胆管(直线箭头); B:轴向 T2 像 MR 显示多发囊状扩张(直线箭头)及结石(箭头); C:冠状 MR 胆道造影显示多发扩张的胆管及结石。

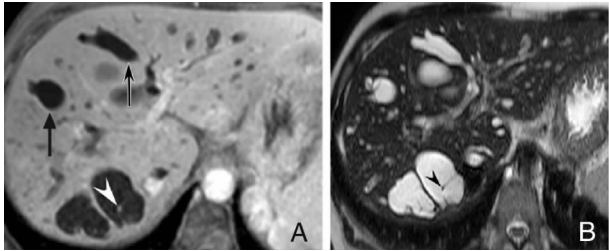


图2 MR T1 及 T2 图像 A:T1 显示多发扩张的肝内胆管(直线箭头)同时可见纤维血管束(箭头);B:T2 可见纤维血管束(箭头)。



图3 ERCP 检查 可见肝内胆管多发囊性扩张。

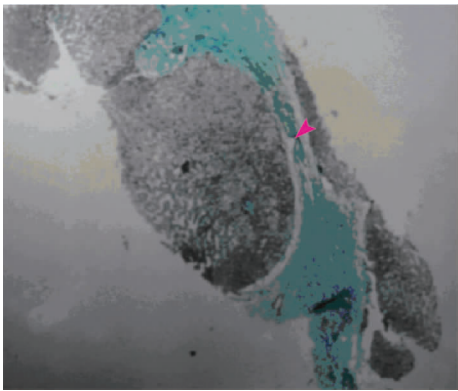


图4 肝脏活检组织学切片 可见门脉周围纤维化带。

1.3.2 肝纤维化 需要组织病理诊断。组织病理表现为肝内胆管扩张及增生,该表现与严重的门脉周围纤维化相关^[5](图4)。

1.3.3 鉴别诊断方面 Caroli's 综合征的 CT/MRI 表现需与多囊肝、梗阻性胆道扩张鉴别:Caroli's 综合征胆道扩张的囊性变大小形状不一,且与胆道树相通;而多囊肝的囊性变为圆形,光滑,与胆道树不相通,且多囊肝无门脉高压及先天性肝纤维化表现。Caroli's 综合征的扩张胆道特点是随机分布,为局灶性的囊性改变;梗阻性胆道扩张的特点为以梗阻处为中心,有规律的向外围扩张,无局灶的囊性变。

本例患者的腹部 B 超显示肝内胆管扩张,部分呈囊性。腹部 CT 平扫:肝脏体积增大,肝内胆管扩张,脾大。MRCP:肝内胆管多发扩张,肝外胆管未见明显扩张,胆囊饱满。影像学的表现支持 Caroli's 综合征。另外需注意,Caroli's 病合并肝外胆管扩张的病例报告,发生率 21% ~ 53% 不等。因此在肝内外胆管扩张的鉴别诊断中需要考虑 Caroli's 病。

1.4 治疗

Caroli's 综合征的治疗分为对症治疗和手术治疗两部分。对症治疗主要是缓解症状,不会阻止疾病的自然病程。手术治疗是目前研究的热点之一,可以延长患者的生存时间,并且减少并发症的发生。

1.4.1 保守治疗 对于有症状的 Caroli's 综合征患者首先需要进行保守治疗。急性胆管炎发作时主要为抗生素及支持治疗。引流治疗可以促进胆汁和胆结石的排泄,减少胆管炎的发作,ERCP、经皮经肝胆道造影(PTC)是两种重要的引流手段,甚至认为 ERCP 可以完全清除所有患者的结石,但也有认为介入治疗并不完全,需要进一步的处理措施,并且可能有增加败血症发生的风险。但引流为姑息治疗,不能阻止疾病的自然病程,需要避免反复操作,否则可能使恶性变的几率增加。

1.4.2 手术治疗 目前对于 Caroli's 综合征的

治疗最佳方案仍有争议。但是越来越多的医生认为积极的手术治疗是对 Caroli's 综合征患者的最佳治疗方法,特别是对于那些有临床症状但保守治疗无效的患者。原因主要有:①内镜治疗效果不佳;② Caroli's 综合征发生恶性胆管细胞癌的可能性很高;③反复的内镜治疗可能增加恶性变的可能。而对于那些没有临床症状、没有手术指征的患者,起码要进行随诊,防止出现病情进展,尽早发现恶性变可能。临床上 Caroli's 综合征主要的手术指征有:目前的主要保守治疗无效;怀疑恶性变及与慢性肝衰竭等。

图5为 Millwala^[7]和 Habib 等^[8]在2007年制定的 Caroli's 病评估和治疗流程。虽然该文仅针对 Caroli's 病,但是同样考虑到了门脉高压的作用,因此可以借鉴用于 Caroli's 综合征。手术的方法主要有:内部 bypass 术、肝叶切除术和肝移植手术。内部 bypass 术包括胆肠吻合术、肝总管空肠 Roux-en-Y 吻合术等,当病变局限在一个肝叶内时,肝叶切除可以完全缓解症状。肝移植是唯一的根治方法。反复胆管炎或怀疑早期胆道恶性变时,应早期进行肝移植手术。Caroli's 综合征的外科治疗影响因素包括:肝脏病变的程度、伴发的慢性肝脏及肾脏病变、恶性变的情况。

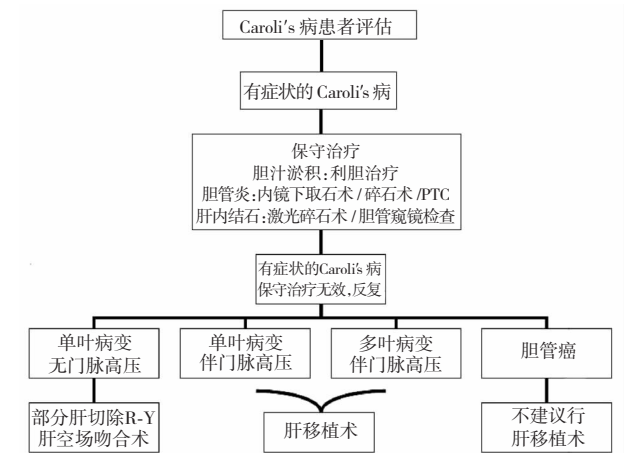


图5 Caroli's 病评估流程图

各种手术方法的治愈率和预后是目前研究的热点。Mabrut 等^[9]针对肝内胆管扩张患者手术治疗的预后进行回顾性研究,手术方式包括肝叶切除及原位肝移植,结果显示早期进行手术治疗会有令人满意的长期预后,需要根据肝内病变制定合理的肝切除范围,同时需要考虑慢性肝脏及肾脏病变的程度。

Habib 等^[10]回顾了自1982~2002年 Pittsburgh 大学 Srarzl 移植中心的33例 Caroli's 病进行原位肝移植的患者。其中90%在接受原位肝移植手术时

有肝脏失代偿的表现。移植后的中位随访时间是7.7年,短期移植物存活率为83%,1个月患者的生存率为86%,移植后1年、5年、10年,移植物存活率分别为73%、62%及53%,而对应的患者生存率为76%、65%及56%。特别是移植后存活超过1年的患者长期预后非常好,这部分患者5年及10年的生存率分别为90%及78%。结果显示,受者的年龄、男性供者、合并存在先天性肝纤维化以及再次原位肝移植与预后不良有关。与因其他原因进行肝移植的患者比较,Caroli's 病患者进行肝移植的预后明显较好。而对于伴有先天性肝纤维化(即 Caroli's 综合征)以及进行原位肝移植手术时伴发胆管炎的患者来说,预后较差。33位患者中有13例患者死亡,最常见的导致死亡的原因是脓毒血症及心血管并发症。死于脓毒血症的患者在原位肝移植前均发生过胆管炎。

总体来说,对于 Caroli's 病的患者来说,应根据不同情况选择个体化的治疗方法。原位肝移植是治愈及挽救生命的治疗方法,特别是对于那些伴有肝脏失代偿疾病或弥漫性肝脏病变的患者。

2 病例报告

患儿,男,2岁10个月,因发现腹部膨隆、肝脾大10个月于2008年5月8日入院。患儿父母于2007年7月发现其腹部膨隆。患儿无发热、腹痛、黄疸、腹泻、便秘、恶心、呕吐等不适,腹部膨隆程度无明显进行性加重。2008年4月16日于外院查体发现肝脾大,肝肋下3cm,脾肋下4cm,未予特殊治疗。患儿既往无肝病、肾病史,无相关疾病家族史。体格检查:皮肤未见黄染、皮疹,未及浅表肿大淋巴结,心律齐,肺音清,腹隆,无腹壁静脉曲张,无压痛、反跳痛,肝肋下5.5cm、剑下5cm,质硬边锐,无压痛,脾肋下6cm,质软,边界清,移动性浊音阴性。入院后血常规:WBC $9.13 \times 10^9/L$, HGB 112 g/L, N 0.47, L 0.35, PLT $204 \times 10^9/L$;尿常规、便常规均正常;肝功能:ALT 15 U/L、TBil 7.7 $\mu\text{mol/L}$ 、DBil 2.9 $\mu\text{mol/L}$ 、ALB 41 g/L;肾功能:尿素氮(BUN) 5.15 mmol/L,肌酐 52 $\mu\text{mol/L}$,尿酸 432 $\mu\text{mol/L}$ 。感染相关检查:EB病毒:病毒衣壳抗原(VCA)/IgM 0.310(<0.290)、VCA/IgG 0.601(<0.300),EB病毒DNA阴性;巨细胞病毒IgM、抗HIV、抗HCV、HBsAg、梅毒均(-);粪便培养两次均(-)。免疫相关检查:自身抗体均(-)。心电图正常。心脏超声无异常。腹部B超:肝内胆管扩张,部分呈囊性,支持

Caroli's 综合征。脾大,双肾弥漫钙质沉积。血管超声:双肾动脉阻力增高。双肾静脉、门脉系统未见异常。腹部 CT 平扫:肝脏体积增大,肝内胆管扩张,胆囊显示不佳,胰腺大小形态正常,胰管未见明显扩张,脾大,双肾上腺大小形态密度未见明显异常。双肾密度欠均匀,腹膜后未见明显肿大淋巴结。MRCP:肝内胆管多发扩张,肝外胆管未见明显扩张,胆囊饱满,胰管未见明显扩张,双肾增大,表面欠光滑,可见多发稍长 T2 信号,双侧肾盏变形。印象:Caroli's 综合征,双肾改变符合髓质海绵肾。患儿确诊为 Caroli's 综合征合并髓质海绵肾。

3 诊断要点

Caroli's 综合征的诊断主要依靠影像学及组织学检查,无特异的实验室检查。转氨酶可轻度升高,门脉高压脾亢可能造成血小板减少或白细胞减少,胆管炎可能造成白细胞升高或血沉增高。需要检查 BUN 或肌酐以明确肾脏是否受累。

4 诊断思维

该例患儿以腹部膨隆、肝脾大为主要临床表现,起病隐匿,慢性病程,且无发热、腹痛、黄疸、腹泻、便秘、恶心、呕吐等不适。儿童肝大应考虑:①感染性肝大:如病毒、细菌、寄生虫、真菌等,而感染性肝大常常有发热、黄疸、疼痛、消化道症状等,实验室检查可以有白细胞升高、肝功能异常、胆红素升高、特异性抗体或者病原学实验结果阳性等。此例患儿特点与以上不相符,且常见的嗜肝病毒抗体等检查均阴性,暂时不支持感染性肝大的诊断。②代谢性疾病导致的肝大,如糖原累积症、脂肪肝等。此类疾病除有特殊代谢因素造成的相应特殊临床表现及实验室检查外,肝脏大往往为弥漫性病变,以肝实质病变为主,而非胆管扩张。该患儿无低血糖及肝酶升高,肝脏病变以胆管扩张为主,因此不支持代谢性疾病的诊断。③淤血性肝大,可见于布-加综合征、心衰等。该患儿无上述疾病的典型表现,影像学检查也不支持该诊断。④淤胆性肝大:此类原因导致肝大的特点是伴有黄疸。此患儿的胆红素升高,且以直接胆红素为主,影像学表现可见肝内胆管扩张。因此考虑为淤胆性肝大。

本例患儿以肝内胆管扩张为主,肝内胆管扩张的病因可能有梗阻性及胆道的先天异常,该患儿影像学未发现胆道梗阻的表现。儿童先天性的胆道异常应首先考虑 Caroli's 综合征。影像学检查是诊断该病的重要手段。本例患儿的肝内胆管扩张呈囊性,支持该病的诊断。

5 评论

Caroli's 综合征是常染色体隐性遗传病,可能有各种囊性纤维化疾病家族的症状。MRCP 有助于本病的早期诊断与鉴别诊断,ERCP 是金标准。目前手术治疗是 Caroli's 病的主要治疗方法之一,术式选择应依据病情而趋于个体化。肝移植具有良好的发展前景,相信经过对 Caroli's 病发病机制及相关治疗的更加科学、深入的研究,Caroli's 病的治疗会有新的突破,以期更好的服务于临床、改善预后。

[参 考 文 献]

[1] Meier C, Deutscher J, Müller S, Haluany K, Fangmann J, Siekmeyer W, et al. Successful liver transplantation in a child with Caroli's disease[J]. *Pediatr Transplant*, 2008, 12(4):483-486.

[2] Gupta AK, Gupta A, Bhardwaj VK, Chansoria M. Caroli's disease[J]. *Indian J Pediatr*, 2006, 73(3): 233-235.

[3] Shedda S, Robertson A. Caroli's syndrome and adult polycystic kidney disease[J]. *ANZ J Surg*, 2007, 77(4):292-294.

[4] Yonem O, Bayraktar Y. Clinical characteristics of Caroli's syndrome[J]. *World J Gastroenterol*, 2007, 13(13): 1934-1937.

[5] Mrowka C, Adam G, Sieberth HG, Matern S. Caroli's syndrome associated with medullary sponge kidney and nephrocalcinosis[J]. *Nephrol Dial Transplant*, 1996, 11(6): 1142-1145.

[6] Brancatelli G, Federle MP, Vilgrain V, Vullierme MP, Marin D, Lagalla R. Fibropolycystic liver disease: CT and MR imaging findings[J]. *Radiographics*, 2005, 25(3): 659-670.

[7] Millwala F, Segev DL, Thuluvath PJ. Caroli's disease and outcomes after liver transplantation[J]. *Liver Transpl*, 2008,14(1):11-17.

[8] Habib S, Shaikh OS. Caroli's disease and liver transplantation[J]. *Liver Transpl*, 2008, 14(1):2-3.

[9] Mabrut JY, Partensky C, Jaeck D, Oussoultzoglou E, Baulieux J, Boillot O, et al. Congenital intrahepatic bile duct dilatation is a potentially curable disease: long-term results of a multi-institutional study[J]. *Ann Surg*, 2007, 246(2): 236-245.

[10] Habib S, Shakil O, Couto OF, Demetris AJ, Fung JJ, Marcos A, et al. Caroli's disease and orthotopic liver transplantation[J]. *Liver Transpl*, 2006, 12(3):416-421.

(本文编辑:吉耕中)