

## Enfermedad de Caroli manifestada por fiebre de origen oscuro en dos hermanos

ALBERTO C. FRATI-MUNARI,  
HERMENEGILDO DE LA RIVA,  
JUAN F. GAVIÑO,  
MARGARITA FUENTES,  
JORGE GONZÁLEZ-ANGULO y  
SERGIO HORI-MILANÉS

*La enfermedad de Caroli se caracteriza por dilatación quística congénita de los conductos biliares intrahepáticos y fibrosis hepática; no se ha descrito como causa de fiebre de origen oscuro. Se presentan dos hermanos con enfermedad de Caroli que tuvieron numerosos episodios febriles durante más de seis meses como manifestación única. En un caso la fiebre se atribuyó retrospectivamente a colangitis por Escherichia coli, el otro tuvo infección prolongada por Salmonella typhi. Se demostró dilatación quística de los conductos biliares intrahepáticos por medio de colangiografía transoperatoria en un caso y por medio de tomografía computada del hígado en el otro. Ambos exhibían fibrosis hepática, uno con hipertensión portal, várices esofágicas e hiperesplenismo. Uno de los pacientes murió después de cuadros repetidos de colangitis grave postoperatoria, el otro se encuentra asintomático 11 años después de esplenectomía. Se sugiere investigar colangitis y enfermedad de Caroli en los pacientes con episodios breves y frecuentes de fiebre elevada, aun cuando no existan otros síntomas.*

CLAVES: ENFERMEDAD DE CAROLI, FIEBRE DE ORIGEN OSCURO, COLANGITIS

Uno de los problemas más interesantes en la medicina interna es la fiebre de origen oscuro, cuya etiología incluye una larga lista de enfermedades. La enfermedad de Caroli es un padecimiento raro que se caracteriza por dilatación quística congénita de los conductos biliares intrahepáticos y fibrosis hepática.<sup>1-12</sup> Este es un informe acerca de dos hermanos con enfermedad de Caroli, que iniciaron como fiebre de origen oscuro. No se ha descrito previamente esta forma de presentación.

Recibido: 14 de julio de 1982.  
Aceptado: 14 de marzo de 1983.

Todos los autores. Hospital de Especialidades. Centro Médico "La Raza". Instituto Mexicano del Seguro Social.

## Descripción de los casos

CASO 1. Varón de 40 años de edad, que ingresó el 15 de febrero de 1981 por diez episodios febriles en los últimos seis meses. Cada episodio, de dos a cuatro días de duración, se caracterizaba por fiebre de 39-39.5°C, escalofríos, diaforesis, mialgias, artralgias, y en tres ocasiones dolor leve y transitorio en el cuadrante superior derecho del abdomen. Se internó en otro hospital, pero numerosos exámenes de laboratorio y radiografías no descubrieron la causa de la fiebre. Antes de su ingreso recibió varios tratamientos con ampicilina, ácido nalidíxico, cloranfenicol, amikacina, tetraciclina, metronidazol y ermetina. El paciente había sido sano previamente. Un hermano es el caso No. 2, otro tenía síndrome de Down; cinco hermanos eran sanos.

A la exploración física a su ingreso, se encontró pulso de 100/min., temperatura oral de 39°C; no había hepatomegalia ni otros hallazgos anormales. Los siguientes exámenes fueron normales o negativos: biometría hemática, urea, creatinina, glucosa, colesterol, bilirrubinas, transaminasas, fosfatasa alcalina, dehidrogenasa láctica, proteínas séricas por electroforesis, VDRL, células LE, anticuerpos antinucleares, prueba de Paul-Bunnell, antígeno HBs, prueba de inmunofluorescencia para toxoplasma, prueba de aglutinación de Widal-Huddleson, cultivos repetidos de sangre, orina y heces. La velocidad de eritrosedimentación fue de 30 mm (normal < 12 mm). Las radiografías de tórax, abdomen, serie gastroduodenal, tránsito intestinal, colon por enema, urografía excretora, radiografías de huesos largos y de cráneo, y la linfografía fueron normales, excepto ligera hepatomegalia. Un centelleograma hepático mostró hepato y esplenomegalia moderadas con captación irregular por el hígado. Una colangiografía intravenosa no mostró vesícula ni conductos biliares.

Diez días después de su ingreso aún tenía fiebre; la fosfatasa alcalina se elevó a 8.5 U/ml (normal < 4U/ml) pero el resto de pruebas de función hepática permaneció normal. Una biopsia hepática fue sugestiva de colangitis aguda y crónica. La urea sanguínea se elevó a 60.9 mmol/l (366 mg/dl) (normal < 6.66 mmol/l ó 40 mg/dl) y la creatinina a 707 mmol/l (8 mg/dl) (normal < 132 mmol/l ó 1.5 mg/dl). Se administró ampicilina y la fiebre remitió. Tres semanas después del ingreso la urea, creatinina y fosfatasa alcalina séricas eran normales.

Se practicó laparotomía exploradora y se encontró hígado crecido y endurecido; el bazo era normal, la vesícula estaba dilatada y sin cálculos, el colédoco dilatado. Se practicó colecistectomía y coledocostomía. La colangiografía por sonda en T mostró dilatación quística de los conductos biliares intrahepáticos sugestiva de enfermedad de Caroli (fig. 1) y ligera dilatación del colédoco. Pocos días después se dio de alta. El cultivo de la bilis obtenida de la vesícula desarrolló *Escherichia coli*.

Dos semanas después reingresó por fiebre, coluria, ictericia y hematemesis. Mostraba hemoglobina de 10.5 g/dl, hematocrito 33 ml, leucocitos 23 000/mm<sup>3</sup>, neutrófilos 94%, linfocitos 6%, urea sérica 50 mmol/l (300 mg/dl), creatinina 433 mmol/l (4.9 mg/dl), bilirrubina directa 80.3 mmol/l (4.7 mg/dl) e indirecta 17.1 mmol/l (1.0 mg/dl), fosfatasa alcalina 4.5 U/ml; de la bilis se aislaron *E. coli*, *Proteus mirabilis* y *Kleb-*



Fig. 1. Colangiografía transoperatoria por sonda en T que muestra dilatación quística de los conductos biliares intrahepáticos y ligera dilatación del colédoco.

*siella pneumoniae*. Una esófago-gastro-duodenoscopia demostró una úlcera duodenal. Se administraron ampicilina, gentamicina, cimetidina y antiácidos. La hemorragia cedió pero persistió la fiebre. Diez días después apareció una neumonía bilateral y choque séptico. Murió el 8 de mayo.

La autopsia reveló hepato y esplenomegalia, dilatación quística de los conductos biliares intrahepáticos, colangitis aguda y pericolangitis (fig. 2). Había neumonía extensa bilateral y pielonefritis aguda con necrosis papilar; no había ectasia tubular renal.

CASO 2. Varón que ingresó en el año de 1969 a los 27 años de edad, por fiebre intermitente durante los últimos nueve meses. El tratamiento con cloranfenicol o ampicilina producía remisión de la fiebre en pocos días, pero ésta reaparecía 8 a 30 días después. Numerosos exámenes de laboratorio y radiografías practicados antes de su ingreso no orientaron a la causa de la fiebre. El examen físico a su ingreso mostró únicamente hepato y esplenomegalia leves. La bilirrubina directa

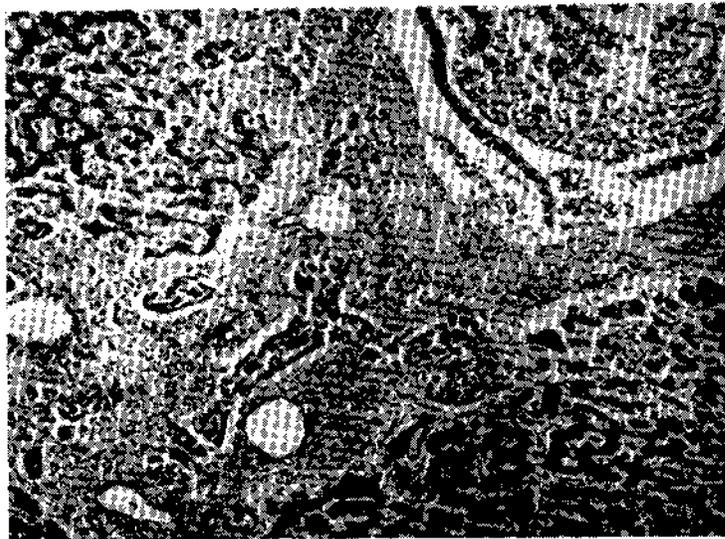


Fig. 2.

Dilatación de un conducto biliar (arriba a la derecha), infiltrado inflamatorio con destrucción focal del epitelio ductal, y fibrosis portal. Hematoxilina-eosina (160 X).

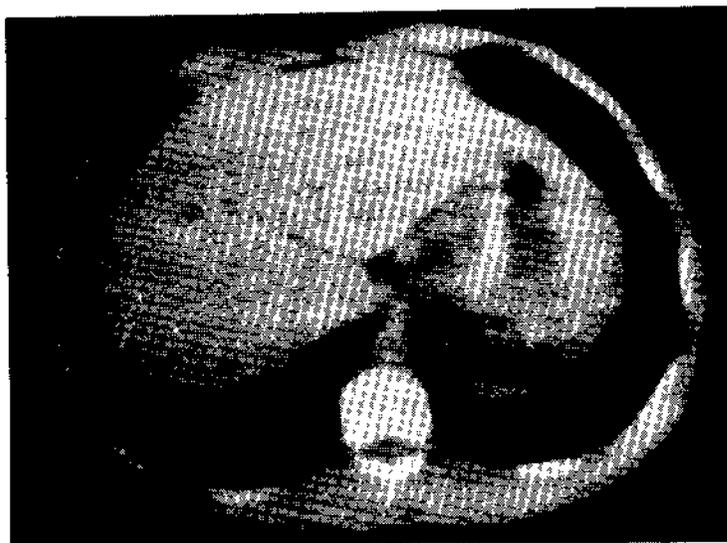


Fig. 3.

Tomografía computada del hígado que muestra áreas de menor densidad, principalmente en la periferia del lóbulo derecho, que sugieren dilatación de los conductos biliares.

fue de 22.2 mmol/l (1.3 mg/dl), la indirecta de 8.5 mmol/l (0.5 mg/dl), la transaminasa glutámico-oxalacética de 44 y la glutámico-pirúvica 70 U/ml (normal 40 U/ml). Las siguientes determinaciones fueron normales o negativas: colesterol total, fosfatasa alcalina sérica, citología hemática, reacción de Widal-Huddleson, investigación de *Plasmodium* en sangre, cultivos repetidos de orina, heces y sangre, y baciloscopia en esputo, jugo gástrico y orina. Las radiografías de tórax y abdomen, serie gastroduodenal, tránsito intestinal, colon por enema, urografía excretora, gammagrafía y arteriografía hepáticas mostraron solamente hepato anemia y leucopenia; se sospechó hiperesplenismo y esplenomegalia moderadas. Una biopsia hepática percutánea informó fibrosis hepática focal. Cuatro semanas después de su ingreso persistía con fiebre y desarrolló choque séptico. Mejoró rápidamente con ampicilina e hidrocortisona. Dos meses después apareció y

se practicó esplenectomía. Una biopsia hepática se diagnosticó como cirrosis postnecrótica, pero no se vieron nódulos de regeneración. La anemia y leucopenia remitieron.

Después de tres años con numerosos episodios febriles, se cultivó *Salmonella typhi* en líquido duodenal y se practicó colecistectomía. La biopsia transoperatoria demostró fibrosis hepática. Recibió cloranfenicol y se dio de alta. Dos meses después reingresó por fiebre; el coprocultivo desarrolló *S. typhi* y se administraron ampicilina y ácido nalidíxico. Desde entonces ha estado asintomático. En 1981, por el padecimiento del hermano, se sospechó enfermedad de Caroli. Las pruebas de función hepática fueron normales; la serie gastroduodenal mostró várices esofágicas; la tomografía computada del hígado mostró zonas hipodensas sugestivas de dilatación de los conductos biliares intrahepáticos (fig. 3).

En 1958 Caroli y col. describieron la dilatación múltiple de los conductos biliares intrahepáticos sin cirrosis ni hipertensión portal.<sup>1</sup> Frecuentemente se acompaña de fibrosis hepática congénita, la que se caracteriza por fibrosis hepática masiva, hipertensión portal y dilatación quística de los conductos biliares intrahepáticos.<sup>2</sup> Ocho de los doce casos con dilatación del árbol biliar intrahepático informados por Caroli y Corcos en 1964, tenían fibrosis hepática.<sup>3</sup> Doce de los 27 casos con fibrosis hepática congénita comunicados por Alvarez y col. exhibieron dilatación quística de los conductos biliares intrahepáticos.<sup>13</sup>

En algunos casos se asocia con ectasia tubular renal<sup>4-6</sup> y en otros, con dilatación del colédoco.<sup>7</sup> La enfermedad de Caroli se diagnostica más frecuentemente en adultos, pero se ha visto en niños, en recién nacidos y en hermanos, por lo que se considera una enfermedad hereditaria autosómica recesiva.<sup>4-9</sup>

La enfermedad de Caroli se manifiesta por colangitis, hipertensión portal, o ambas. La colangitis, usualmente por bacterias gramnegativas, repite durante largos períodos y puede llevar a la muerte por septicemia.<sup>1-10</sup> En un paciente se encontró infección por salmonela, y al igual que en el caso 2, la infección persistió a pesar de la colecistectomía y de tratamiento prolongado con antibióticos.<sup>11</sup> Puede haber microcálculos en los conductos biliares dilatados, várices esofágicas, esplenomegalia e hiperesplenismo. Generalmente hay hepatomegalia sin signos de insuficiencia hepática; las pruebas de función hepática suelen ser normales, a menos que haya colangitis.<sup>9</sup>

Las colangitis por otras causas pueden manifestarse solamente por fiebre intermitente y escalofríos; sin embargo, en la mayoría de los casos se acompaña de ictericia y dolor en el hipocondrio derecho; casi invariablemente hay leucocitosis y en cerca de 90 por ciento de los casos existe elevación de bilirrubinas y de fosfatasa alcalina séricas. La mayoría de las veces existe el antecedente de cirugía o de obstrucción de las vías biliares.<sup>14</sup>

Los síntomas iniciales de los pacientes de esta serie fueron episodios febriles atribuidos retrospectivamente a colangitis, pero la falta de síntomas más específicos y la normalidad de las pruebas de función hepática durante muchos meses llevaron a estudiar a los pacientes como casos de fiebre de origen oscuro. Las condiciones que se aceptan más ampliamente para considerar tal condición incluyen: duración de la enfermedad mayor de tres semanas, fiebre mayor de 38.5°C en varias ocasiones, y ausencia del diagnóstico después de exámenes de laboratorio y gabinete rutinarios o de una semana de estudio en un hospital.<sup>15,16</sup> Ambos casos cumplen con estas condiciones.

El diagnóstico de enfermedad de Caroli se establece al demostrar la típica dilatación de las vías biliares intrahepáticas al través de una colangiografía transoperatoria,<sup>4,9</sup> o percutánea transhepá-

tica,<sup>8,12</sup> o retrógrada endoscópica.<sup>11</sup> La colangiografía intravenosa, en la mayoría de los casos no logra opacificar adecuadamente las vías biliares,<sup>4,9-11</sup> pero ha sido diagnóstica algunas veces.<sup>5,12</sup> Se han demostrado imágenes típicas de dilatación de las vías biliares intrahepáticas con ultrasonografía y con tomografía computada.<sup>7,8</sup> En los dos casos que se presentan, el diagnóstico de enfermedad de Caroli se apoya en las características clínicas, la demostración de dilatación quística de los conductos biliares intrahepáticos por colangiografía transoperatoria en el caso 1 y por tomografía computada en el caso 2. En ambos hubo fibrosis hepática demostrada histológicamente. Recientemente se ha mencionado la utilidad de la tomografía computada en el estudio de casos con fiebre de origen oscuro, sobre todo en el descubrimiento de adenomegalias, tumores y abscesos.<sup>17</sup> En tales pacientes también podría mostrar imágenes sugestivas de enfermedad de Caroli.

La enfermedad de Caroli podría confundirse con colangitis aguda supurativa por otras causas; en ésta el cuadro clínico suele ser dramático, con sepsis y estado de choque. Ante la sospecha de colangitis aguda supurativa, si la enfermedad de las vías biliares subyacente no es evidente, debe iniciarse tratamiento con antibióticos e intentar una colangiografía que aclarará el diagnóstico.<sup>14</sup>

Por la hipertensión portal, la imagen de la centelleografía hepática, el aspecto macroscópico del hígado durante la cirugía, y la presencia de tejido fibroso en las biopsias hepáticas se puede confundir a la enfermedad de Caroli con la cirrosis hepática.

En contraste con la mayoría de las colangitis en las que es necesaria la derivación quirúrgica de las vías biliares,<sup>14</sup> en la enfermedad de Caroli la colangitis debe tratarse con antibióticos y evitarse la cirugía, pues puede ocurrir una colangitis postoperatoria grave, como sucedió en el primer caso. La hemorragia por várices esofágicas o el hiperesplenismo requieren derivación portocava o esplenectomía. El pronóstico a largo plazo en estos casos es favorable.<sup>9,18</sup>

En los pacientes con fiebre de origen oscuro que se caractericen por episodios febriles de pocos días de duración, separados entre sí por días o semanas, sobre todo si remiten con antibióticos, debe sospecharse la posibilidad de colangitis y de enfermedad de Caroli. En estos casos probablemente deba practicarse, entre otros exámenes, una colangiografía intravenosa y una tomografía computada del abdomen y si son negativas, una colangiografía percutánea o retrógrada.

#### REFERENCIAS

1. Caroli, J. Couinaud, C.: *Une affection nouvelle, sans doute congénitale, des voies biliaires: la dilatation kystique unilobaire des canaux hépatiques*. Sem. Hôp. Paris 34:136, 1958.
2. Leger, L.; Boquien, Y.; Kerneis, J. P.; Guyet, P. y Hautefeuille, P.: *Dysgenesies congénitales complexes des voies biliaires intra-hepatiques au cours de cirrhoses juveniles avec hypertension portale*. Press Méd. 66:1147, 1958.
3. Caroli, J. y Corcos, V.: *La dilatation congénitale des*

- voies biliaires intrahepatiques. Rev. Méd.-chir. Mal. Foie 39:1, 1964.
4. Mujahed, Z.; Glen, F. y Evans, J.: *Communicating cavernous ectasia of the intrahepatic ducts (Caroli's disease)*. Am. J. Roentgen. 113:21, 1971.
  5. Lucaya, J.; Gómez, J. L.; Molino, C. y González-Atienza, J.: *Congenital dilatation of the intrahepatic bile ducts (Caroli's disease)*. Radiology 127:746, 1978.
  6. Bernstein, J.: *What is Caroli's disease?* Gastroenterology 68:417, 1975.
  7. Bass, E. M.; Funston, M. R. y Shaff, M. I.: *Caroli's disease: an ultrasonic diagnosis*. Brit. J. Rad. 50: 366, 1977.
  8. Mittelstaedt, C. A.; Volberg, F. M.; Fischer, G. J. y McCartney, W. H.: *Caroli's disease: sonographic findings*. Am. J. Roentgenol. 134:585, 1980.
  9. Foulk, W. T.: *Congenital malformations of the intrahepatic biliary tree in the adult*. Gastroenterology 58: 253, 1970.
  10. Zer, M.; Chaimoff, C.; Dintzman, M.; Glanz, I. y Tiqua, P.: *Cystic dilatation of intrahepatic bile ducts, presenting as Gram negative septicemia*. Arch. Surg, 106:225, 1973.
  11. Walrdam, R.; Vahrman, J. y Williams, R.: *Salmonella heidelberg infection in Caroli's syndrome*. Gastroenterology 68:151, 1975.
  12. Mall, J. C.; Chahremani, C. G. y Boyer, J. L.: *Caroli's disease associated with congenital hepatic fibrosis and renal tubular ectasia*. Gastroenterology 66:1629, 1974.
  13. Alvarez, F.; Bernard, O.; Brunelle, F. y Hadchonel, M.: *Congenital hepatic fibrosis in children*. J. Pediatr. 99: 370, 1981.
  14. Saik, R. P.; Greenburg, A. G.; Farris, J. M. y Peskin, G. W.: *Spectrum of cholangitis*. A. J. Surg. 130:143, 1975.
  15. Petersdorf, R. G. y Beeson, P. B.: *Fever of unexplained origin: report of 100 cases*. Medicine 40:1, 1961.
  16. Vickery, D. M. y Quinnell, R. K.: *Fever of unknown origin. An algorithmic approach*. J.A.M.A. 238:2183, 1977.
  17. Quinn, M. L.; Sheedy, P. F.; Stephens, D. H. y Hattery, R. R.: *Computed tomography of the abdomen in evaluation of patients with fever of unknown origin*. Radiology 136:407, 1980.
  18. Kerr, D. N. S.; Okonkwo, S. y Choa, R. G.: *Congenital hepatic fibrosis: the long-term prognosis*. Gut 19:514, 1978.