

关于 Caroli 综合征引起新生儿胆汁淤积症的研究进展

康利民 李 莉

新生儿胆汁淤积症是由于肝细胞不能正常地合成胆汁酸,或由于胆管系统功能异常,不能有效将胆汁排泄而导致的胆汁物质例如胆红素、胆酸及胆固醇在血液及肝外组织蓄积的临床过程,临床表现为高直接胆红素血症、黄疸持续时间延长、白陶土样大便和尿色加深等。黄疸是新生儿常见的症状,当生后黄疸持续时间延长,超过 2~4 周时,应考虑胆汁淤积症的可能^[1]。本病的发病原因可分为感染性、代谢性、中毒、染色体异常、血管异常和胆管异常等^[2]。人们对于新生儿胆汁淤积症病因的研究中,对于最常见的原因如胆道闭锁和特发性新生儿肝炎等报道较多,但近年来对于一些引起新生儿胆汁淤积症的遗传性疾病的研究逐渐增多,Caroli 综合征就是其中的一种,本文就其研究进展做一综述。

一、Caroli 综合征及其发病机制

Caroli 综合征是引起新生儿胆汁淤积症的常染色体隐性遗传疾病,包括两大特征,一是肝内胆管局部多发性囊性扩张,即 Caroli 病,二是先天性肝组织纤维化,该病可引起胆汁在胆道排出不畅,从而表现为胆汁淤积^[3,4]。该病是以它的首位发现者 Dr Jacques Caroli (1902 ~ 1979 年) 的名字命名的,Caroli 是巴黎圣安东尼医院的内科医生,他在 1958 年发现一种少见疾病,该病表现为肝内胆管囊性扩张,并可引起胆汁淤积和肝内胆管结石,后来人们就以他的名字来命名该病。该病是由于 PKHD1 基因突变引起^[5]。国外报道发病率约为 1/20000。

肝内胆管来源于最初的肝母细胞。肝母细胞首先形成管状板,然后管状板重塑形成胆管,这一过程是受一些调控因素调控的,包括调控上皮细胞的增生和凋亡的因素和各种黏附分子等,同时这些因素也影响周围间质组织及门静脉的发育。随着门静脉的分支形成,管状板重塑成胆管,并分布到肝脏周围,从较大胆管发育为较小胆管。如果这些调控因素发生异常,引起肝内胆管发育异常,如肝内胆管多发性囊性

扩张等,即引起 Caroli 病,如果同时伴有间质发育异常,如门静脉周围纤维化,即称为 Caroli 综合征^[6,7]。这些调控因素异常可发生在胚胎早期,即肝内较大胆管形成时,也可发生在后期较小胆管形成时期,说明 Caroli 综合征可发生在新生儿期,也可发生在以后^[8]。故有学者认为,Caroli 综合征的肝组织纤维化与 Caroli 病发病是由于同一种原因引起的以肝门周围纤维化和胆管扩张为特点的同一种疾病的不同发展阶段^[9]。

Caroli 综合征引起胆汁淤积症的原因可能有:

①肝内胆管局部多发性囊性扩张,导致胆汁在胆道内淤积;②由于胆汁淤积引起胆道结石,又进一步加剧胆汁引流不畅;③由于先天性肝组织纤维化引起门脉部位小胆管的局部增生,引起胆管局部狭窄、胆汁引流不畅以及胆汁淤积^[10]。

二、Caroli 综合征的临床表现及实验室、影像学检查特点

Caroli 综合征的临床表现包括 Caroli 病的表现(包括各种表现形式的黄疸^[11]、反复发作的胆管炎、肝结石病和胆囊结石病)和先天性肝组织纤维化的表现(如门脉高压等),并且容易并发其他由于组织纤维化引起的疾病如多发性囊性肾病等^[9]。Caroli 综合征的临床表现和疾病演变过程是多种多样的,症状出现可早可晚,可在新生儿期出现,也可在成年后才出现相关临床表现,甚至终身无明显症状^[12]。先天性肝组织纤维化的主要后果是门脉高压和食管静脉曲张,而前者可致脾功能亢进^[13]。

Caroli 综合征在实验室检查方面多数是非特异性的,如转氨酶可轻度增高,当并发门脉高压和脾功能亢进是可出现血小板和白细胞减少,当有胆管炎时白细胞计数可增高,当累及肾脏时,如多发性囊性肾病,可有血尿素氮和肌酐增高。

影像学检查对于 Caroli 综合征的诊断是很重要的,如腹部超声、CT、MRI、ERCP(逆行胆管造影)。确定肝内胆管上的囊状突起与胆管之间是连通的,这一点对于确诊 Caroli 综合征是很重要的,因为在很多疾

病如多发性囊性肝病、单纯性肝囊肿、多发性肝脓肿中也可见在胆管上有囊状突起,但这些囊状突起与胆管内部是不连通的,故肝内胆管上的囊状突起与胆管之间是否是连通的,可作为 Caroli 综合征与这些疾病之间的鉴别点^[14]。另外,影像学检查可看到胆管上囊性扩张的形状和分布,Caroli 综合征的胆管囊性扩张分布是不规则的,突起的形状多种多样的,如纺锤形、圆形等,每个突起中间有一个明显的突起区域,两边基本对称,这可与阻塞性胆管扩张疾病鉴别,后者的胆管囊性扩张突起的分布与阻塞部位有关,多集中在阻塞部位周围,离阻塞部位越远,突起越小。

在显微镜下观察 Caroli 综合征患者病变肝组织的组织化学切片时,可看到大量呈囊状扩张的胆管,并且这些囊状扩张部分与胆管是相通的,并且同时可看到胆管壁增生及其周围肝组织纤维化^[8,9]。

三、Caroli 综合征的并发症及治疗

Caroli 综合征可由于胆汁淤积和泥沙样胆汁沉淀在胆管内,并发胆管炎、肝脓肿、败血症、肝内胆管结石、胆管上皮细胞发育不良和胆管癌,当并发胆管炎后,大多数病人在 5~10 年内死亡,死亡与肝衰竭和门脉高压有关^[5,9]。

Caroli 综合征治疗的目标是尽量引流胆管并减轻症状,减少并发症的发生^[9]。可用抗生素治疗胆管炎,可用 ERCP 作胆汁引流,同时可做胆管括约肌切除术来促进胆汁排出,结石排除,从而降低胆管炎发生率,但这些对症治疗的效果通常都会在病情进展后消失,同时反复的对症治疗延长了症状持续时间,增加了胆管发生恶性病变的风险。本病的肝内胆管囊性扩张多数是弥漫分布的,但多数局限在一个肝叶或肝的某一部分,肝左叶很少被累及,故可通过肝叶切除来治疗。针对门脉高压,当有脾功能亢进时,可行脾切除;对于静脉曲张所致出血,可用输血或血制品、应用血管加压素、早期采用经内镜血管硬化治疗或血管结扎。当血管硬化及结扎方法失败后,门脉血管分流被认为是一种治疗方法,当所有这些方法均失败后,只能考虑肝脏移植^[14]。肝脏移植被认为是对于解除 Caroli 病或 Caroli 综合征症状的唯一有效的治疗^[9]。如果病人有反复胆管炎发作、肝功能衰竭等严重并发症甚至恶性病变时,应该施行肝脏移植,如果并发了肾脏疾病如多发性囊性肾病,可作肝肾联合移植^[15]。

四、展望

胆汁淤积症是新生儿期常见的疾病,引起的原因

很多,Caroli 综合征是其中较少见的原因之一。目前对本病的报道还较少,我们应逐渐增加对本病的了解,当发现患儿生后黄疸持续时间较长,有胆汁淤积的表现,而用一些常见的原因如胆道闭锁、新生儿肝炎、脓毒血症等又不能解释时,应考虑到本病的可能,及时作影像学、组织学及基因等检查,及早明确诊断并给予相应的治疗,在延长患者生命、改善患者生活质量的同时,又能逐渐积累人们对本病的认识,由此能更好地为患者服务。

参考文献

- 1 Sridevi V, Glenn RG. Neonatal Cholestasis [J]. *Semin Perinatol*, 2004, 28(5): 348-355
- 2 Mckiemman PJ. Neonatal cholestasis [J]. *Semin Neonatol*, 2002, 7(2): 153-165
- 3 Nicola M, Marco C. Caroli Disease [J]. *Mayo Clin Proc*, 2007, 82(2): 208-212
- 4 Yonem O, Bayraktar Y. Clinical characteristics of Caroli's syndrome [J]. *World J Gastroenterol*, 2007, 13(13): 1934-1937
- 5 Housset C. Cystic liver diseases. Genetics and cell Biology [J]. *Clin Biol*, 2005, 29(8-9): 861-869
- 6 Bratu I, Laberge JM, Khalife S, et al. Regression of antenatally diagnosed localized Caroli's disease [J]. *J Pediatr Surg*, 2000, 35(9): 1390-1393
- 7 Taylor AC, Palmer KR. Caroli's disease [J]. *Eur J Gastroenterol Hepatol*, 1998, 10(2): 105-108
- 8 Shramana M, Partha M D A. K. Caroli's syndrome Leading to Splenic Artery Aneurysm: A Rare Presentation. *Mandal. International [J]. Journal of Surgical Pathology*, 2009, 17(1): 78-80
- 9 Yonem O, Bayraktar Y. Clinical characteristics of Caroli's syndrome [J]. *World J Gastroenterol*, 2007, 13(13): 1934-1937
- 10 Manm h R K Bal. Caroli's syndrome. *Pediatr Surg Int*, 2000, 16(5-6): 431-432
- 11 Kassahun WT, Kahn T, Wittekind C, et al. Caroli's disease: Liver resection and liver transplantation. Experience in 33 patients [J]. *Surgery*, 2005, 138(5): 888-898
- 12 Schiano TD, Fiel MI, Miller CM, et al. Adult presentation of Caroli's syndrome treated with orthotopic liver transplantation [J]. *Am J Gastroenterol*, 1997, 92(10): 1938-1940
- 13 De Kerckhove L, De Meyer M, Verbaandert C, et al. The place of liver transplantation I Caroli's disease and syndrome [J]. *Transpl Int*, 2006, 19(5): 381-388
- 14 Senyuz O F, Yesildag E, Kuruoglu S, et al. Caroli's disease in children: Is it commonly misdiagnosed? [J]. *Acta Paediatrica*, 2005, 94(1): 117-120
- 15 Waechter FL, Sampaio JA, Pinto RD, et al. The role of liver transplantation in patients with Caroli's disease. *Hepatogastroenterology*, 2001, 48(39): 672-674

(收稿: 2011-03-31)