

Saša Štupar¹, Diana Vozlič²

Carolijeva bolezen

Caroli Disease

IZVLEČEK

KLJUČNE BESEDE: Carolijeva bolezen, Carolijev sindrom, žolčni vodi, jetrna fibroza

Carolijeva bolezen je bila prvič opisana leta 1958. Zanj so značilne razširitve intrahepatičnih žolčnih vodov. Obstajata dve različici bolezni: Carolijeva bolezen in Carolijev sindrom. Pri slednjem je poleg razširitev vodov prisotna tudi kongenitalna jetrna fibroza. Bolezen je tesno povezana z avtosomno recesivno policistično boleznijo ledvic. Nastane zaradi napačnega remodeliranja duktalne plošče. Simptomi so nespecifični in se v večini primerov pojavijo že v otroštvu oz. v mladosti. Kažejo se kot bolečina v zgornjem desnem kvadrantu trebuha, vročina, srbečica in utrujenost. Zatipamo lahko povečana jetra in povečano vranico. Zaradi zastajanja žolča pride do tvorbe kamnov, holangitisov, sepse in biliarne jetrne ciroze. Diagnoza bolezni se postavi s pomočjo slikovne diagnostike – UZ, endoskopska retrogradna holangiopankreatografija, magnetnoresonančna holangiografija, CT in MRI. Zdravljenje je simptomatsko, usmerjeno v zdravljenje in preprečevanje zapletov bolezni. Dokončna rešitev je presaditev jeter. Preživetje po presaditvi je visoko. Pri bolnikih s Carolijevo boleznijo oz. Carolijevim sindromom je povečano tveganje za holangiokarcinom, zato je priporočljivo spremljati tudi bolnike brez izraženih simptomov.

ABSTRACT

KEY WORDS: Caroli disease, Caroli syndrome, biliary ducts, liver fibrosis

Caroli disease was first described in 1958. It is characterized by dilatation of intrahepatic bile ducts. There are two variants of the disease: Caroli disease and Caroli syndrome. In the latter, congenital hepatic fibrosis is present in addition to dilatation of the ducts. The disease is closely associated with autosomal recessive polycystic kidney disease. The main pathological feature is improper remodeling of the ductal plate. Symptoms are non-specific and in most cases occur in childhood or in youth. Patients have pain in the upper right quadrant of the abdomen, fever, itching and fatigue. In clinical examination, enlarged liver and enlargement of the spleen are found. Formation of biliary stones, cholangitis, sepsis, and biliary cirrhosis are common complications. Diagnosis of the disease is established with imaging diagnostics—ultrasound, endoscopic retrograde cholangiopancreatography, magnetic resonance cholangiography, CT, and MRI. Treatment is symptomatic with the aim of treating and preventing the complications of the disease. The final solution is liver transplantation. Survival rates after transplantation are high. Patients with Caroli disease or Caroli syndrome are at an increased risk of cholangiocarcinoma; screening of asymptomatic patients is therefore advisable.

¹ Saša Štupar, dr. med., Splošna nujna medicinska pomoč, Zdravstveni dom Celje, Gregorčičeva ulica 5, 3000 Celje; stupar.sasa@outlook.com

² Diana Vozlič, dr. med., Splošna bolnišnica Celje, Oblakova ulica 5, 3000 Celje

UVOD

Carolijeva bolezen (CB) je motnja, za katero so značilne neobstruktivne multifokalne, segmentne razširitve velikih intrahepatičnih žolčevodov, ki vključujejo celotna jetra, lobus ali le en segment, medtem pa vodi ostajajo povezani z glavnim sistemom žolčnih vodov (1–3). Prvi jo je opisal Caroli s sodelavci leta 1958 (4). Obstajata dve različici bolezni (5, 6):

- Tip I ali enostavna Carolijeva bolezen je redkejša oblika. Zanj so značilne cistične razširitve intrahepatičnih žolčnih vodov brez drugih očitnih nenormalnosti jeter.
- Tip II ali kompleksna Carolijeva bolezen, imenovana tudi Carolijev sindrom (CS), je pogostejša različica. Pri njej je poleg razširitve žolčnih vodov prisotna kongenitalna jetrna fibroza. Poleg hepatične fibroze je lahko povezana s cirozo, portalno hipertenzijo (le-ta se razvije v 25–50 %) in varicami požiralnika.

Nekaj avtorjev verjame, da sta CB in CS dva različna stadija iste bolezni (6).

Incidenca je nizka – 1 primer na 1.000.000 ljudi (7). Zaradi redkosti te motnje sta diagnoza in zdravljenje pogosto zapoznela.

PATOGENEZA IN PATOLOGIJA

Molekularna patogeneza CB in CS ni popolnoma raziskana. Bolezen je pogosto povezana z avtosomno recesivno policistično boleznijo ledvic, 30 % bolnikov z avtosomno recesivno boleznijo ledvic ima CB. Za obe bolezni naj bi bila odgovorna homozigotna mutacija gena *PKHD1* (angl. *polycystic kidney and hepatic disease 1*). Opisanih je tudi nekaj primerov sopojavnosti z avtosomno dominantno policistično boleznijo ledvic (8–17).

Za CB in CS so značilne vrečaste segmentne razširitve velikih intrahepatičnih žolčnih vodov, ki komunicirajo s preostalimi deli žolčnih vodov. Bolezen je lahko omejena na en jetrni lobus, najpogosteje je prizadet levi lobus. Razširjeni vodi so prekriti z biliarnim epitelijem, ki je lahko hiper-

plastičen in ulceriran. Pri CS je prisotna kongenitalna jetrna fibroza (1, 18–20).

CB in CS sodita v skupino bolezni, imenovano ciliopatije. Njihova glavna jetrna patologija je nenormalno remodeliranje duktalne plošče. Glede na stopnjo remodeliranja in nivo portobiliranega vejevja, ki je prizadeto, ločimo: kongenitalno jetrno fibrozo (mikroskopski žolčni vodi), CS (mikroskopski in srednje veliki žolčni vodi), CB (srednje veliki in veliki žolčni vodi) in policistično jetrno bolezen (najverjetneje najbolj periferni konec žolčnega sistema) (13, 20, 21).

KLINIČNE ZNAČILNOSTI

CB navadno postane simptomatska v otroštvu ali v adolescenci, v nekaterih primerih pa tudi v odrasli dobi, lahko pa bolniki ostanejo brez simptomov celo življenje (6, 22–25). Več kot 80 % bolnikov ima simptome pred 30. letom (2, 3). Bolniki, ki imajo simptome CB pred 40. letom, imajo verjetneje CB tipa II kot tipa I. Glede pojavnosti tipa I ali tipa II ni razlike med spoloma (26, 27).

CB nima klinično nobenih specifičnih simptomov ali znakov, prav tako ni razlike med simptomi in znaki med bolniki, ki imajo tip I in tip II, vendar so imeli bolniki s CB tipa I simptome redkeje kot bolniki s tipom II. Najpogostejši simptomi so bolečina v zgornjem desnem kvadrantu trebuha, ki je lahko le občasna, vročina in srbečica. Bolniki lahko tudi izgubijo apetit in so bolj utrujeni, pojavi se lahko zlatenica. Razširjenje žolčnih vodov v jetrih je predispozicija za zastajanje žolča, kar lahko vodi do tvorbe kamnov, ponavljajočih se holangitiso, abscesov, sepse in pankreatitiso. Zaradi kronične obstrukcije žolčnih vodov lahko pride do biliarne jetrne ciroze (7, 23, 27, 28). Zaradi zastajanja žolča pride do malabsorpcije vitamina K, kar povzroči koagulopatijo (29).

Pri bolnikih s CS se zaradi kongenitalne jetrne fibroze razvije portalna hipertenzija, ki ima za posledico nastanek ascitesa, varic in povečanje vranice. Pogoste so krva-

vitve iz požiralnika, melena in hematemeza (6, 19, 27).

V kliničnem pregledu lahko najdemo povečana jetra, ob razviti portalni hipertenziji pa tudi povečano vranico (29).

60–80 % bolnikov s CB ima pridružene ledvične lezije, ki obsegajo razširitev tubulov do multicistične ali policistične bolezni ledvic (30).

DIAGNOZA

Diagnoza CB in CS se postavi s pomočjo slikovne diagnostike. Značilnosti bolezni lahko odkrijemo z UZ-pregledom, endoskopsko retrogradno holangiopankreatografijo, magnetnoresonačno holangiografijo, CT in MRI (31–34).

Na UZ se bolezni pokažeta kot intrahepatična cistična anehogena področja, ki lahko vključujejo fibrovaskularne vozličke, kamne in linearne povezave ali septume. Fibrovaskularni vozlički so sestavljeni iz portalnih ven in hepatalnih arterij (22, 27). Kljub temu da si lahko z UZ prikažemo jetrne ciste, intrahepatično litiazno in skupni žolčni vod, je še vedno težko razlikovati med cistami zaradi CB in cistami zaradi drugih vzrokov – npr. policistične jetrne bolezni (35).

Na CT lahko vidimo t. i. *central-dot sign*, to je znak, ki je specifičen in ključen – prikazuje fibrovaskularne vozličke, ki vsebujejo portalno veno in vejo jetrne arterije, ki premošča cisto (35). *Central-dot sign* ni vedno prisoten, zato je natančnost CT 71,4 %. MRI s 77 % natančnostjo nima prednosti pred CT-slikanjem. Najvišji nivo senzitivnosti pri diagnostiki CB ima endoskopska retrogradna holangiopankreatografija (angl. *endoscopic retrograde cholangiopancreatography*, ERCP) (27, 34, 36). Magnetnoresonačna holangiografija lahko pokaže povezave med cističnimi razširitvami in normalnim žolčnim vodom, s tem postavi diagnozo CB in izključi druge bolezni, kot so npr. multipli abscesi jeter in policistična bolezen jeter (35).

Laboratorijski kazalci so nespecifični. Pancitopenija, anemija, levkopenija in trombocitopenija so pogostejše pri bolnikih s CB tipa II (CS) – tako lahko z laboratorijskimi kazalci razlikujemo med tipom I in tipom II (27). V kolikor je bolnik že razvil cirozo, lahko tudi s slikovnimi preiskavami razlikujemo tip II (ciroza se lahko razvije) od tipa I (ciroza se ne razvije) (27).

Funkcija jetrnih celic je v začetnih stadijih relativno dobro ohranjena, jetrni encimi so normalni ali blago povišani. Lahko opazimo povišanje serumske alkalne fosfataze in direktnega bilirubina. Povišana hitrost sedimentacije eritrocitov, povišane vrednosti C-reaktivne beljakovine in levkocitoza lahko kažejo na holangitis (6, 21, 29). V primeru povezave z boleznijo ledvic lahko najdemo tudi povišane ledvične retente (6, 37).

Za postavitve diagnoze je biopsija jeter redko potrebna.

Diferencialne diagnoze

Diferencialno diagnostično pridejo v poštev vse bolezni, ki povzročajo razširitev žolčnih vodov. Razlikovanje med holangiokarcinomom in lokalizirano CB je težko. V prid holangiokarcinomu govorita izguba teže in visoki nivoji serumskega Ca19-9. Glavna za razlikovanje je prisotnost komunikacije med intrahepatičnimi cističnimi lezijami in levim ali desnim jetrnim vodom s pomočjo ERCP – pri holangiokarcinom komunikacije skoraj ni (obstruktivna razširitev žolčnih vodov), medtem ko je pri CB komunikacija ohranjena (2, 3, 38). Direktna komunikacija je patognomonična za CB in jo razlikuje od drugih jetrnih bolezni s podobnimi značilnostmi na slikovnih preiskavah, kot so primarni sklerozantni holangitis, hepatične ciste pri autosomno dominantni policistični bolezni ledvic, biliarni hamartomi in tip V holedohusnih cist (8, 39, 40). Ne smemo pozabiti na dejstvo, da se v 10 % primerov CB razvije v holangiokarcinom (38).

ZDRAVLJENJE

Zdravljenje temelji na klinični sliki bolezni in lokaciji sprememb žolčnih vodov. Asimptomatski bolniki potrebujejo redne kontrole, da se pravočasno diagnosticira poslabšanje bolezni ali maligno transformacijo (41).

Holangitis in sepsa zdravimo z ustreznimi antibiotiki in odstranitvijo žolčnih kamnov, da izboljšamo drenažo žolča. Zaradi biliarne staze in prisotnosti intrahepatične litiaze je okužbe težko eradicirati in so lahko povezane s progresivnim slabšanjem jetrne funkcije. Bolniki lahko potrebujejo podaljšano zdravljenje z antibiotiki, sčasoma pa konzervativno zdravljenje zaradi napredovanja bolezni lahko postane neučinkovito (41, 42).

Portalna hipertenzija je povezana z akutno krvavitvijo iz varic, bolniki potrebujejo profilakso z neselektivnim zaviralcem receptorjev β in/ali endoskopsko zdravljenje. Portalno hipertenzijo omili portokavalni spoj (12).

Bolniki s kronično holestazo potrebujejo nadomeščanje vitaminov, topnih v maščobi (42).

Ursodeksiholna kislina je učinkovita tako za preventivo kot za zdravljenje intrahepatičnih žolčnih kamnov. Ursodeksiholna kislina najverjetneje poveča pretok žolča in zmanjša žolčno stazo, ne deluje pa z raztopitvijo kamnov, saj je večina kamnov pigmentiranih (43).

Lokalizirane oblike, ki vključujejo levo ali desno polovico jeter, se lahko zdravi s hemihepatektomijo. Difuzna prizadetost obeh lobusov se zdravi konzervativno (27, 35, 44–46). Možnost zdravljenja pri teh bolnikih je tudi presaditev jeter, kljub temu da so lahko asimptomatski (11).

Bolniki, ki imajo ponavljajoče se izbruhe okužb žolčnega sistema, predvsem tisti, ki imajo še zaplete, povezane s portalno hipertenzijo, potrebujejo presaditev jeter (35, 47–49). V primerih povezave CB z ledvično policistično boleznijo je učinkovita

kombinirana presaditev jeter in ledvic (50). Odložitev presaditve ima za posledico težje kirurške tehnike, povečano pojavnost pooperativnih zapletov ter oteženo optimalno presaditev zaradi slabše preoperativne kondicije bolnikov (41).

PROGNOZA

Prognoza je odvisna od stopnje bolezni in pridružene prizadetosti ledvic. Ponavljajoče se okužbe in pojav zapletov so povezani z visoko smrtnostjo (51).

Zaradi kroničnega zastoja žolča v žolčnih vodih in visokih koncentracij nekonjugiranih sekundarnih žolčnih soli je povečano tveganje za holangiokarcinom (2,5–25%) (28, 35, 41, 42, 52–55). Bolniki s CB imajo tako stokrat višje tveganje za razvoj holangiokarcinoma kot ljudje z normalnimi žolčnimi vodi in desetkrat višje kot bolniki s kamni v žolčnih izvodilih (22).

Kot posledica vnetja zaradi kroničnega ali rekurentnega holangitisa je bila opisana tudi amiloidoza (51, 56).

Kot je bilo omenjeno zgoraj, je presaditev jeter edina možnost izboljšanja stanja pri bolnikih z refraktorno boleznijo. Bolniki s CB imajo podobno ali večjo možnost preživetja v primerjavi s skupinami bolnikov, ki imajo bolezen, pri katerih se presaditev jeter izvaja rutinsko. Bolniki s CB imajo izboljšano preživetje tako bolnikov kot tudi presadka v primerjavi s presaditvijo jeter pri bolnikih s sekundarno biliarno cirozo. V primerjavi s presaditvijo pri bolnikih s primarno biliarno jetrno cirozo in primarnim sklerozantnim holangitisom pa imajo enako preživetje (49). V retrospektivni, multicentrični študiji niso našli operativne umrljivosti pri resekcijah jeter zaradi CB ali CS, petletno preživetje je bilo 89 %, desetletno preživetje pa 82 % (57). Dobro preživetje po presaditvi jeter govori proti temu, da je po presaditvi povečano tveganje za razvoj holangiokarcinoma. Z vzpostavitvijo normalnega žolčnega toka in drenaže s presaditvijo jeter se pri CB ne pojavljajo več vnetje,

poškodba in žolčna staza, s tem pa se prepreči razvoj holangiokarcinoma (49).

Avtorji si niso enotni glede časa presaditve jeter – večina predlaga, da bi morali simptomatske bolnike najprej zdraviti neoperativno (41). Nekateri pa menijo, da bi morali presaditev opraviti v zgodnji fazi bolezni, na račun tveganja za razvoj karcinoma, saj je le-ta v zgodnjih fazah težko prepoznaven (46). Pri tem je treba razlikovati tudi med CB in CS, saj so prisotnost jetrne fibroze, višja starost prejemnika in ponovna presaditev neodvisni napovedni dejavniki slabega preživetja po presaditvi jeter (48).

Asimptomatske bolnike s CB je treba redno spremljati/presejati, da se prepričamo,

da simptomi ne napredujejo in da jetrna fibroza ne povzroča portalne hipertenzije, zmanjševanja funkcije jeter ali maligne transformacije (35, 41).

ZAKLJUČEK

CB je redka bolezen, ki je lahko vzrok življenje ogrožajočemu holangitisu ali hepatobiliarni degeneraciji ter raku. Kljub redki incidenci pa se diferencialno diagnostično nanjo ne sme pozabiti pri bolnikih z rekururentnimi holangitisi. Potrebno je genetsko svetovanje, presejanje in spremljanje družinskih članov obolelega, saj ima bolezen avtosomno recesivno dedovanje.

LITERATURA

1. Levy AD, Rohrmann CA Jr, Murakata LA, et al. Caroli's disease: radiologic spectrum with pathologic correlation. *AJR Am J Roentgenol.* 2002; 179 (4): 1053–7.
2. Welzel TM, McClynn KA, Hsing AW, et al. Impact of classification of hilar cholangiocarcinomas (Klatskin tumors) on the incidence of intra- and extrahepatic cholangiocarcinoma in the United States. *J Natl Cancer Inst.* 2006; 98 (12): 873–5.
3. Yalcin S. Diagnosis and management of cholangiocarcinomas: a comprehensive review. *Hepatogastroenterology.* 2004; 51 (55): 43–50.
4. Caroli J, Soupault R, Kossakowski J, et al. Congenital polycystic dilation of the intrahepatic bile ducts; attempt at classification. *Sem Hop.* 1958; 34 (8/2): 488–95.
5. Caroli J. Diseases of the intrahepatic biliary tree. *Clin Gastroenterol.* 1973; 2 (1): 147–61.
6. Yonem O, Bayraktar Y. Clinical characteristics of Caroli's syndrome. *World J Gastroenterol.* 2007; 13 (13): 1934–7.
7. Yonem O, Bayraktar Y. Clinical characteristics of Caroli's disease. *World J Gastroenterol.* 2007; 13 (13): 1930–3.
8. Torra R, Badenas C, Darnell A, et al. Autosomal dominant polycystic kidney disease with anticipation and Caroli's disease associated with a PKD1 mutation. Rapid communication. *Kidney Int.* 1997; 52 (1): 33–8.
9. Hao X, Liu S, Dong Q, et al. Whole exome sequencing identifies recessive PKHD1 mutations in a Chinese twin family with Caroli disease. *PLoS One.* 2014; 9 (4): e92661.
10. Gunay-Aygun M, Tuchman M, Font-Montgomery E, et al. PKHD1 sequence variations in 78 children and adults with autosomal recessive polycystic kidney disease and congenital hepatic fibrosis. *Mol Genet Metab.* 2010; 99 (2): 160–73.
11. Rossetti S, Torra R, Coto E, et al. A complete mutation screen of PKHD1 in autosomal-recessive polycystic kidney disease (ARPKD) pedigrees. *Kidney Int.* 2003; 64 (2): 391–403.
12. Calinescu-Tuleasca AM, Bottani A, Rougemont AL, et al. Caroli disease, bilateral diffuse cystic renal dysplasia, situs inversus, postaxial polydactyly, and preauricular fistulas: a ciliopathy caused by a homozygous NPHP3 mutation. *Eur J Pediatr.* 2013; 172 (7): 877–81.
13. Nakanuma Y, Harada K, Sato Y, et al. Recent progress in the etiopathogenesis of pediatric biliary disease, particularly Caroli's disease with congenital hepatic fibrosis and biliary atresia. *Histol Histopathol.* 2010; 25 (2): 223–35.
14. Shedda S, Robertson A. Caroli's syndrome and adult polycystic kidney disease. *ANZ J Surg.* 2007; 77 (4): 292–4.
15. Bergmann C, Küpper F, Dornia C, et al. Algorithm for efficient PKHD1 mutation screening in autosomal recessive polycystic kidney disease (ARPKD). *Hum Mutat.* 2005; 25 (3): 225–31.
16. Sweeney WE Jr, Avner ED. Pathophysiology of childhood polycystic kidney diseases: new insights into disease-specific therapy. *Pediatr Res.* 2014; 75 (1–2): 148–57.
17. Büscher R, Büscher AK, Weber S, et al. Clinical manifestations of autosomal recessive polycystic kidney disease (ARPKD): kidney-related and non-kidney-related phenotypes. *Pediatr Nephrol.* 2014; 29 (10): 1915–25.
18. Desmet VJ. Congenital diseases of intrahepatic bile ducts: variations on the theme »ductal plate malformation«. *Hepatology.* 1992; 16 (4): 1069–83.
19. D'Agata ID, Jonas MM, Perez-Atayde AR, et al. Combined cystic disease of the liver and kidney. *Semin Liver Dis.* 1994; 14 (3): 215–28.
20. Desmet VJ. Ludwig symposium on biliary disorders—part I. Pathogenesis of ductal plate abnormalities. *Mayo Clin Proc.* 1998; 73 (1): 80–9.
21. Gunay-Aygun M. Liver and kidney disease in ciliopathies. *Am J Med Genet C Semin Med Genet.* 2009; 151C (4): 296–306.
22. Wu KL, Changchien CS, Kuo CM, et al. Caroli's disease – a report of two siblings. *Eur J Gastroenterol Hepatol.* 2002; 14 (12): 1397–9.
23. de Tommaso AM, Santos DS, Hessel G. Caroli's disease: 6 case studies. *Acta Gastroenterol Latinoam.* 2003; 33 (1): 47–51.
24. Hussman KL, Friedwald JP, Gollub MJ, et al. Caroli's disease associated with infantile polycystic kidney disease. Prenatal sonographic appearance. *J Ultrasound Med.* 1991; 10 (4): 235–7.
25. Bavikar R, Kulkarni R. Caroli's syndrome: A case report. *Curr Pediatr Res.* 2011; 15: 59–60.
26. Madjov R, Chervenkov P, Madjova V, et al. Caroli's disease. Report of 5 cases and review of literature. *Hepatogastroenterology.* 2005; 52 (62): 606–9.
27. Wang ZX, Li YG, Wang RL, et al. Clinical classification of Caroli's disease: an analysis of 30 patients. *HPB (Oxford).* 2015; 17 (3): 278–83.
28. Dayton MT, Longmire WP Jr, Tompkins RK. Caroli's Disease: a premalignant condition? *Am J Surg.* 1983; 145 (1): 41–8.
29. Veigel MC, Prescott-Focht J, Rodriguez MC, et al. Fibropolycystic liver disease in children. *Pediatr Radiol.* 2009; 39 (4): 317–27.

30. Takehara Y, Takahashi M, Naito M, et al. Caroli's disease associated with polycystic kidney: its noninvasive diagnosis. *Radiat Med.* 1989; 7 (1): 13–5.
31. Asselah T, Ernst O, Sergeant G, et al. Caroli's disease: a magnetic resonance cholangiopancreatography diagnosis. *Am J Gastroenterol.* 1998; 93 (1): 109–10.
32. Hussain SZ, Bloom DA, Tolia V. Caroli's disease diagnosed in a child by MRCP. *Clin Imaging.* 2000; 24 (5): 289–91.
33. Lefere M, Thijs M, De Hertogh G, et al. Caroli disease: review of eight cases with emphasis on magnetic resonance imaging features. *Eur J Gastroenterol Hepatol.* 2011; 23 (7): 578–85.
34. Guy F, Cognet F, Dransart M, et al. Caroli's disease: magnetic resonance imaging features. *Eur Radiol.* 2002; 12 (11): 2730–6.
35. Kassahun WT, Kahn T, Wittekind C, et al. Caroli's disease: liver resection and liver transplantation. Experience in 33 patients. *Surgery.* 2005; 138 (5): 888–98.
36. Rickes S, Neye H, Wirth J, et al. Improved accuracy in the diagnosis of intrahepatic bile duct ectasia in Caroli's disease by combination of ultrasound and endoscopic retrograde cholangiography. *Ultraschall Med.* 2000; 21 (5): 223–5.
37. Shenoy P, Zaki SA, Shanbag P, et al. Caroli's syndrome with autosomal recessive polycystic kidney disease. *Saudi J Kidney Dis Transpl.* 2014; 25 (4): 840–3.
38. Baghbanian M, Salmanroghani H, Baghbanian A. Cholangiocarcinoma or Caroli disease: a case presentation. *Gastroenterol Hepatol Bed Bench.* 2013; 6 (4): 214–6.
39. Chung EM, Conran RM, Schroeder JW, et al. From the radiologic pathology archives: pediatric polycystic kidney disease and other ciliopathies: radiologic-pathologic correlation. *Radiographics.* 2014; 34 (1): 155–78.
40. Nasu K, Yoshimatsu J, Anai T, et al. Magnetic resonance imaging of fetal autosomal recessive polycystic kidney disease. *J Obstet Gynaecol Res.* 1998; 24 (1): 33–6.
41. Bockhorn M, Malagó M, Lang H, et al. The role of surgery in Caroli's disease. *J Am Coll Surg.* 2006; 202 (6): 928–32.
42. Taylor AC, Palmer KR. Caroli's disease. *Eur J Gastroenterol Hepatol.* 1998; 10 (2): 105–8.
43. Ros E, Navarro S, Bru C, et al. Ursodeoxycholic acid treatment of primary hepatolithiasis in Caroli's syndrome. *Lancet.* 1993; 342 (8868): 404–6.
44. Ammori BJ, Jenkins BL, Lim PC, et al. Surgical strategy for cystic diseases of the liver in a western hepatobiliary center. *World J Surg.* 2002; 26 (4): 462–9.
45. Mabrut JY, Partensky C, Jaecq D, et al. Congenital intrahepatic bile duct dilatation is a potentially curable disease: long-term results of a multi-institutional study. *Ann Surg.* 2007; 246 (2): 236–45.
46. Ulrich F, Pratschke J, Pascher A, et al. Long-term outcome of liver resection and transplantation for Caroli disease and syndrome. *Ann Surg.* 2008; 247 (2): 357–64.
47. Waechter FL, Sampaio JA, Pinto RD, et al. The role of liver transplantation in patients with Caroli's disease. *Hepatogastroenterology.* 2001; 48 (39): 672–4.
48. Habib S, Shakil O, Couto OF, et al. Caroli's disease and orthotopic liver transplantation. *Liver Transpl.* 2006; 12 (3): 416–21.
49. Harring TR, Nguyen NT, Liu H, et al. Caroli disease patients have excellent survival after liver transplant. *J Surg Res.* 2012; 177 (2): 365–72.
50. Kim JT, Hur YJ, Park JM, et al. Caroli's syndrome with autosomal recessive polycystic kidney disease in a two month old infant. *Yonsei Med J.* 2006; 47 (1): 131–4.
51. Fevery J, Tanghe W, Kerremans R, et al. Congenital dilatation of the intrahepatic bile ducts associated with the development of amyloidosis. *Gut.* 1972; 13 (8): 604–9.
52. Sans M, Rimola A, Navasa M, et al. Liver transplantation in patients with Caroli's disease and recurrent cholangitis. *Transpl Int.* 1997; 10 (3): 241–4.
53. Chapman RW. Risk factors for biliary tract carcinogenesis. *Ann Oncol.* 1999; 10 (Suppl 4): 308–11.
54. Wang ZX, Yan LN, Li B, et al. Orthotopic liver transplantation for patients with Caroli's disease. *Hepatobiliary Pancreat Dis Int.* 2008; 7 (1): 97–100.
55. Čeranič D, Skok P, Potrč S. Prikaz bolnika s Carolijevo boleznijo jeter in progresom v maligno bolezen. *Gastroenterolog.* 2004; 8 (Suppl 2): 380.
56. Fozard JB, Wyatt JL, Hall RI. Epithelial dysplasia in Caroli's disease. *Gut.* 1989; 30 (8): 1150–3.
57. Mabrut JY, 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. *Ann Surg.* 2013; 258 (5): 713–21.