

## Litiasi biliare

Per litiasi biliare si intende la presenza di calcoli nelle vie biliare (colecisti e VBP). Le popolazioni più colpite sono quelle occidentali ed in particolare gli Indiani d'America (75% donne e 45% uomini). Anche in Europa la prevalenza è alta. In Italia l'11% della popolazione presenta calcoli della colecisti, che è più frequente nelle donne. La frequenza aumenta con l'età e la maggior parte delle persone con calcoli non ha mai avuto coliche biliari. Le malattie associate alla litiasi biliare sono il diabete, la cirrosi epatica, l'angina pectoris, l'infarto del miocardio, l'ulcera peptica.

Fisiopatologia. La bile è prodotta dal fegato in quantità giornaliera da 500ml a 1500ml in relazione all'intensità di diversi stimoli coleretici (nervosi, ormonali, circolatori, dietetici, farmacologici). Il fenomeno principale della secrezione biliare è costituito dalla sintesi epatocitaria degli acidi biliari. Questi sono:

- acido colico e chenodesossicolico: acidi biliari primari, che dopo essere stati coniugati con taurina e glicina, vengono escreti sotto forma di sali sodici nei canalicoli biliari per trasporto attivo.
- Acido desossicolico, litocolico e 3-cheto-litocolico: sono acidi biliari secondari e si formano nel colon come prodotti di trasformazione batterica degli acidi biliari principali.
- Acido ursodesossicolico: acido biliare terziario, formato a livello epatico a partire dall'acido 3-cheto-litocolico.

Circa 2/3 della secrezione giornaliera della bile dipende dalla secrezione di sali biliari che costituiscono la forza trainante (12-16 grammi in 24 ore); il restante 1/3 di bile è una frazione ricca di acqua e bicarbonati, viene prodotta dalle cellule dei dotti sotto stimolo ormonale (secretina, VIP, CCK).

I più importanti componenti della bile sono l'acqua (82%), i sali biliari (12%), la lecitina e altri fosfolipidi (4%) e il colesterolo. Altri costituenti sono la bilirubina coniugata, proteine quali IgA, cataboliti ormonali, *muco*, anioni e cationi.

Lo stato di equilibrio tra i principali componenti della bile condiziona il grado di solubilizzazione del colesterolo e dei fosfolipidi, di per sé insolubili in acqua, tramite la formazione di aggregati denominati *micelle miste*. L'aggregazione micellare è resa possibile dalla polarità dei sali biliari che presentano: gruppi polari idrofili rivolti verso l'esterno della micella, a contatto con l'acqua; gruppi idrofobi costituiti da un nucleo steroideo, rivolti verso l'interno, che circondano il colesterolo impedendone la precipitazione.

Esiste una capacità critica di tenere in soluzione il colesterolo da parte degli acidi biliari e fosfolipidi, superata la quale la bile diventa supersatura in colesterolo. Tale capacità è un'area del triangolo di Admirand, che esprime la zona di equilibrio ottimale tra colesterolo, lecitina e sali biliari.

I fattori che favoriscono la supersaturazione di colesterolo sono: 1) la presenza di fattori (proteine di flogosi e *muco*) nella bile che determinano un'accelerata nucleazione (pronucleanti) del colesterolo; 2) la stasi biliare all'interno della colecisti.

I calcoli che si possono formare possono essere:

- *calcoli puri di colesterolo* sono singoli, rotondeggianti o ovalare, a superficie liscia. Sono di dimensioni variabili, in genere superano 1 cm di diametro. Hanno colorito bianco-giallastro come cera vecchia, struttura cristallina a raggi centrifughi.
- *calcoli misti*: contengono più del 70% di colesterolo monoidrato ed una miscela di sali di calcio, sali biliari, pigmenti biliari, proteine, acidi grassi e fosfolipidi. Sono multipli, di forma poliedrica, superficie liscia. Dimensioni < 1cm, di colore variabile a seconda della prevalenza di colesterolo, pigmenti o calcio.

### Patogenesi colesterinica

La saturazione del colesterolo nella bile e la potenzialità per la precipitazione si instaurano quando il colesterolo stesso costituisce più del 80% dei lipidi biliari. Tra i meccanismi genetico-metabolici ritroviamo:

- aumentata sintesi epatica di colesterolo per aumento dell'attività dell'HMG-CoA reduttasi. E' una condizione su base genetica.
- Eccessiva secrezione di colesterolo nella bile che si verifica nei soggetti anziani, negli obesi (↑escr. colesterolo, ↓secr. sali biliari), uso farmaci ipolipemizzanti orali (clofibrato) con mobilizzazione colesterolo sierico
- eccessivo apporto dietetico di colesterolo
- diminuzione del riassorbimento intestinale dei sali biliari: l'eliminazione fecale dei sali biliari in misura superiore alla capacità di neosintesi epatica è causa di deplezione del pool; ne consegue un aumento relativo della saturazione biliari in colesterolo. Questa situazione si verifica in caso di: affezioni flogistiche (ileo distale), fibrosi cistica, resezioni chirurgiche o by-pass ileali, farmaci che legano i sali biliari (colestiramina)
- ridotta sintesi epatica dei sali biliari: può essere congenita, con diminuita attività della 7-alfa-idrossilasi che promuove la sintesi degli acidi biliare a partire dal colesterolo

La formazione dei calcoli consta di 2 fasi:

1. *fase della nucleazione*: può essere omogenea ed in questo caso necessita di concentrazioni elevatissime di colesterolo. Nel caso di nucleazione eterogenea i calcoli di colesterolo si strutturano intorno ad un nucleo condensante che può essere costituito da concrezioni pigmentarie, sali di Calcio, muco, corpi estranei, detriti cellulari, essudato infiammatorio, corpi batterici. Il *muco* determina un aumento della viscosità della bile; l'eccesso di calcio ionizzato determina un aumento della formazione dei suoi sali che precipitano. Muco, sali di calcio e bilirubina monoglucuronide sono *agenti nucleanti*.
2. *Fase dell'accrescimento*: affinché il calcolo si accresca è necessario che esso non venga espulso dalla colecisti e che perdurino le influenze litogene. Le possibilità di crescita del calcolo aumentano in maniera proporzionale alle dimensioni della superficie d'attacco offerta dal nucleo condensante

I calcoli misti di colesterolo sono quelli più frequenti (80% di tutti i calcoli colesterinici).

I calcoli pigmentari rappresentano il 25% dei calcoli biliari e si distinguono in:

1. *black stones*: sono di colore marrone scuro o nero. Di solito multipli, moriformi e piccoli. Sono composti da bilirubinato, fosfato e bicarbonato di calcio. Sono provvisti di una intelaiatura glicoproteica. Si associano ad emolisi cronica, malattie croniche epatiche e nell'anziano maschio si formano in assenza di fattori predisponenti.
2. *Brown stones*: sono formati da bilirubinato di calcio non cristallino, sali di calcio e acidi grassi tipo a. palmitico. Si associano a malattie croniche del fegato e ad infezioni delle vie biliari. Sono ubicati per lo più nella via biliare principale e recidivano dopo colecistectomia e/o dopo papillo-sfintero-plastica.

Ogni disordine della dinamica motoria della colecisti potrebbe avere come conseguenza un'alterazione del numero di giri della circolazione entero-epatica dei sali biliari. E' dunque da ricordare che sia l'ipo-atonìa che l'ipercinesia colecistica possono essere responsabili della formazione dei calcoli.

## Clinica

I calcoli biliari possono restare asintomatici nel 2/3 dei casi per tutta la vita ed essere diagnosticati occasionalmente. Solo il 15-30% dei pz sviluppa sintomi.

La fase sintomatica è indicata dalla colica (causata dal trasferimento dei calcoli all'infundibolo della cistifellea o nel coledoco). Il termine colica è improprio perché il dolore è continuo, lancinante, di tipo subentrante con attenuazione e riacutizzazione, in genere dopo un pasto ricco di grassi. Compare spesso di notte o nelle prime ore del mattino e può durare da pochi minuti fino ad uno-due giorni. Il dolore è localizzato al fianco destro o all'epigastrio e per stimolazione del nervo frenico può irradiarsi alla spalla destra. Si associa a nausea e vomito di tipo biliare.

Può esserci anche solo dispepsia. Il pz è sofferente, subitterico. La palpazione sottocostale è mal tollerata.

Gli esami di laboratorio mostrano un aumento della bilirubina coniugata (<5mg/dL).

I sintomi recedono con analgesici o antispastici.

Le **COMPLICANZE** della litiasi biliare dipendono dalla sede d'incuneamento del calcolo.

La colecistite cronica è di scarso rilievo clinico.

Se il calcolo è incuneato nella colecisti possiamo avere:

1. colecistite flemmonosa: flogosi suppurativa non cavitaria ma parietale
2. colecistite gangrenosa: si verifica negli anziani, origina da lesioni provocate dal decubito parietale del calcolo

Si possono formare fistole biliari, evenienza inusuale e dovute ad aderenze pericolecistiche da episodi ricorrenti di flogosi. Possono essere colecisto-duodenali o colecisto-coliche. Se il calcolo che giunge all'intestino è piccolo, viene eliminato con le feci. Se le dimensioni superano 2,5cm il calcolo si blocca a livello della valvola ileo-ciecale provocando occlusione intestinale ovvero ileo-biliare o sindrome di Bouveret: aerobilia ed occlusione meccanica + calcolo all'rx.

Se il calcolo si incunea nel dotto cistico si ha una *colecistite acuta*: il 95% di tale complicanza insorge a seguito della litiasi della colecisti. La prolungata ostruzione del dotto cistico può determinare accumulo di muco e acqua con la formazione di un idrope o mucocele. In tal caso la colecisti diventa palpabile e può estendersi fino alla fossa iliaca destra. Si ha dolore in sede colecistica che interessa tutto l'ipocondrio destro, rigidità muscolare con dolore palpatorio, a volte piastrone flogistico, nausea, vomito, ileo paralitico e febbre intermittente.

Nella genesi della colecistite acuta sono implicati:

- infiammazione meccanica: edema nelle zone dell'ostruzione per compressione dei vasi sanguigni;
- infiammazione chimica: trasformazione di lecitina in isolecitina per azione delle fosfolipasi
- infiammazione batterica

L'empiema è una complicanza suppurativa dell'idrope con possibile sepsi da Gram-. Possibile è l'evoluzione con piastrone flemmonoso o ascessi sottoepatici.

La conseguenza più temibile della colecistite acuta è la perforazione che può essere libera (peritonite batterica) o circoscritta (ascesso localizzato subfrenico). La mortalità è del 30%.

Esiste anche una *sindrome della perforazione senza perforazione* causata dalla filtrazione in peritoneo di bile asettica per l'estremo assottigliamento della parete della colecisti con irritazione chimica peritoneale acuta.

Il calcolo può incunearsi nella *Via Biliare Principale*. In genere si verifica migrazione nella VBP di calcoli formati nella colecisti. Se piccoli possono passare nel duodeno. Raramente i calcoli in tale via sono primitivi, per stasi biliare o infezioni prolungate. D.D. Con ittero neoplastico che è continuo, senza dolore. Nel caso che il calcolo si incunei nella VBP possono verificarsi le seguenti situazioni:

1. Pancreatite acuta biliare: per reflusso nel Wirsung con attivazione del tripsinogeno;
2. Colangite acuta: se c'è un'occlusione completa o incompleta della VBP; in tal caso tipica è la triade di Charcot: dolore, febbre con brivido, ittero.
3. colangite acuta suppurativa: si instaura un grave quadro settico-tossico
4. Emobilia: emorragia per rottura di un vaso sanguigno biliare nella VBP prodotto dall'azione meccanica dei calcoli e dall'infezione. Si ha emorragia digestiva, anemia, e utile per la diagnosi è l'arteriografia del tripode celiaco.

Il calcolo può superare la via biliare principale e andare nell'intestino.

Altra evenienza è il cancro della colecisti. Il rischio aumenta in caso di colecistite cronica o colecisti a porcellana. La prognosi è tra le più infauste perché al momento della sua manifestazione clinica sono già presenti metastasi per contiguità, per via linfatica o per via ematica.; è inoperabile e la mortalità ad 1 anno è >90%.

### Diagnosi

Gli esami di laboratorio dimostrano un aumento di: transaminasi, gammaGT, fosfatasi alcalina, bilirubina; si ha anche leucocitosi neutrofila e aumento globuli bianchi in corso di colecistite acuta. Il coinvolgimento pancreatico dimostrerà aumento di amilasi e lipasi.

L'ecografia sarà più utile in caso di litiasi colecistica reperendo immagini iperecogene. I limiti sono: meteorismo, mancato digiuno ed obesità.

La TC permette la valutazione della quantità di calcio per scegliere il trattamento di dissoluzione.

RMN anche utile.

Ecoendoscopia visualizza la via biliare anche nel tratto intraduodenale, inesplorabile con l'eco standard.

La colangiopancreatografia retrograda endoscopica (ERCP) è il gold standard per la litiasi coledocica. Conferma la diagnosi e permette di effettuare la papillosfinterotomia endoscopica per la bonifica della via biliare con l'estrazione di calcoli mediante basket o palloncino gonfiabile.

Se c'è infezione si posiziona un sondino naso-biliare per il drenaggio.

Il trattamento endoscopico è indicato nella calcolosi residua o recidivante dopo colecistectomia o prima della chirurgia.

Le controindicazioni sono: pancreatite acuta in atto, colangite acuta in atto, calcoli di grosse dimensioni, coagulopatie, stenosi del coledoco terminale.

### Terapia

In fase di colica biliare in atto somministra: antispastici, FANS, analgesici centrali ad eccezione di morfina che fa aumentare lo spasmo dello sfintere di Oddi.

Il trattamento cronico prevede: restrizioni delle abitudini alimentari. Somministrare farmaci litolici, UDCA per il solubilizzare il colesterolo attraverso la formazione di cristalli liquidi. Questi farmaci sono utili sono in caso di calcoli di colesterolo, non per calcoli di pigmento. I criteri di selezione dei pz per la terapia litolitica sono: colecisti funzionante, calcoli radiotrasparenti, con diametro massimo di 15mm e che occupano più dei 2/3 del volume radiologico della colecisti; assenza di calcificazioni nel calcolo.

La litotrixxia extracorporea più acidi biliari è indicata in caso di calcoli radiotrasparenti di diametro tra i 5 e i 30mm in colecisti funzionante.

La terapia *chirurgica* (colecistectomia per via laparoscopica) è indicata nei pz sintomatici o in quelli

asintomatici giovani, donne che vogliono una gravidanza, pz refrattari alla terapia medica, immunodepressi o portatori di calcolosi a porcellana, anziani in cui il 40% avrà una complicanza. Dunque in generale possiamo dire che la chirurgia si effettua in caso di complicanze o coledocolitiasi che se non trattata conduce entro breve al decesso nel 35% dei casi. La colecistectomia non si effettua in caso di ca. della colecisti. Nel caso di calcolosi della VBP: bonifica con sfinterectomia endoscopica + colecistectomia videolaparoscopica oppure tutto in un solo tempo.

### **Altre patologie della colecisti**

*Colecisti a porcellana*: deposito di calcio nella parete colecistica, diagnosticabile con ECO o Rx diretta dell'addome. In tal caso il rischio di cancro aumenta.

*Colesterolosi*: accumulo di lipidi nella parete colecistica in forma diffusa (colecisti a fragola) o localizzata (polipi di colesterolo).

*Adenomiomatosi*: proliferazione epiteliale con formazione di strutture simil-ghiandolari. Sono presenti possibili aree di carcinoma in situ e si effettua la colecistectomia profilattica.

*Colecistopatia alitiasica*: dolore biliare e sintomia dopo infusione di CCK; aumento del volume della colecisti e disfunzione dello sfintere di Oddi.

*Colecistite acuta non litiasica*: senza calcoli e senza eziologia. Fattori precipitanti sono: vasculite, diabete, infezioni, forme post-traumatiche.