

CORSO DI LAUREA MAGISTRALE SCIENZE DEGLI ALIMENTI E DELLA NUTRIZIONE UMANA  
Insegnamento: Il ruolo dell'apparato digerente nella nutrizione umana

## PRINCIPALI MALATTIE DELLA COLECISTI

### Panoramica della funzione biliare

Il fegato produce circa 500-600 ml di bile ogni giorno. La bile è una soluzione isosmotica con il plasma e consiste principalmente in acqua e in elettroliti, ma anche in composti organici: sali biliari, fosfolipidi (principalmente lecitina), colesterolo, bilirubina e altri sostanze prodotte per via endogena o ingerite, come le proteine che regolano le funzioni GI, i farmaci o i loro metaboliti. La bilirubina è il prodotto di degradazione del gruppo eme dell'emoglobina dal logorio dei globuli rossi ed è il pigmento che dà alla bile il suo caratteristico colore verde-giallo.

I sali biliari (acidi biliari) sono la principale componente organica nella bile. Il fegato utilizza il trasporto attivo per secernere i sali biliari nei canalicoli, la fessura tra epatociti adiacenti. La secrezione degli acidi biliari nel canalicolo è la fase che limita la velocità di formazione della bile. Una volta secreti, i sali biliari attirano gli altri componenti biliari (in particolare  $\text{Na}^+$  e acqua) nel canalicolo per osmosi. I sali biliari sono anche detergenti biologici che permettono al corpo di espellere il colesterolo e composti potenzialmente tossici (p.es., bilirubina, metaboliti dei farmaci). La funzione dei sali biliari nel duodeno è di solubilizzare i grassi ingeriti e le vitamine liposolubili, facilitandone la digestione e l'assorbimento. Nel fegato la bile defluisce dal sistema collettore intraepatico nei dotti epatici destro e sinistro, che si uniscono nel dotto epatico comune.

A digiuno, circa il 75% della bile prodotta passa dal dotto epatico comune nella colecisti attraverso il dotto cistico. Il resto scorre direttamente nella via biliare principale (o coledoco), formato dalla giunzione del dotto epatico comune e il dotto cistico e da qui nel duodeno. Sempre a digiuno, la colecisti assorbe fino al 90% dell'acqua biliare, concentrando e immagazzinando la bile.

La bile defluisce dalla colecisti nella via biliare principale. Questa si congiunge con il dotto pancreatico di Wirsung a formare l'ampolla di Vater, che sbocca nella seconda porzione del duodeno. Prima di confluire col dotto pancreatico, la via biliare principale si riduce di calibro fino a un diametro  $\leq 0,6$  cm.

Lo sfintere di Oddi, che circonda sia il dotto pancreatico che la via biliare principale, comprende uno sfintere per ogni canale. Normalmente la bile non refluisce nel dotto pancreatico. Questi sfinteri sono molto sensibili alla colecistochinina e agli altri ormoni intestinali (p.es., peptide rilasciante la gastrina) e ai cambiamenti del tono colinergico (p.es., da anticolinergici).

Il mangiare determina la secrezione degli ormoni intestinali e stimola i nervi colinergici, causando la contrazione della cistifellea e il rilasciamento dello sfintere di Oddi. Come risultato, la cistifellea svuota dal 50 al 75% del suo contenuto nel

duodeno. Viceversa, durante il digiuno, un aumento del tono dello sfintere facilita il riempimento della colecisti.

I sali biliari sono scarsamente assorbiti per diffusione passiva, nell'intestino tenue prossimale; la maggior parte degli sali biliari intestinali raggiunge l'ileo terminale, che ne assorbe in modo attivo il 90% immettendolo nella circolazione venosa portale. Ritornati al fegato, i sali biliari sono efficientemente estratti, prontamente metabolizzati (p.es., coniugati se arrivano nella forma libera) e nuovamente secreti nella bile. I sali biliari passano attraverso questa via denominata circolo enteroepatico da 10 a 12 volte/die.

## COLECISTITE

La colecistite, ovvero l'infiammazione della colecisti, può essere acuta o cronica.

### COLECISTITE ACUTA

La colecistite acuta è l'infiammazione della colecisti, che si sviluppa nel corso di ore, solitamente per ostruzione del dotto cistico da parte di un calcolo. I sintomi comprendono dolore e dolorabilità nel quadrante superiore destro dell'addome, talvolta accompagnati da febbre, brividi, nausea e vomito. L'ecografia addominale evidenzia i calcoli nella colecisti e talvolta l'infiammazione associata. Il trattamento di solito prevede l'uso di antibiotici e la colecistectomia.

La colecistite acuta è la complicanza più comune della colelitiasi. Viceversa,  $\geq 95\%$  dei pazienti con colecistite acuta ha una colelitiasi.

Quando un calcolo si incunea nel dotto cistico e lo ostruisce in modo persistente, si determina un'infiammazione acuta. La stasi biliare determina il rilascio di enzimi infiammatori (p.es., fosfolipasi a, che converte la lecitina in lisolecitina, che può successivamente mediare l'infiammazione). La mucosa danneggiata secerne una maggiore quantità di liquidi nella colecisti, più di quanto ne assorba. La distensione che ne risulta determina la liberazione di mediatori dell'infiammazione (p.es., prostaglandine), peggiorando il danno della mucosa e causando ischemia, che perpetua la flogosi. L'infezione batterica può sovrapporsi. Il circolo vizioso della secrezione di liquidi e l'infiammazione, se non controllato, porta a necrosi e perforazione. Se l'infiammazione acuta si risolve, la colecisti diventa fibrotica e contratta, e non concentra la bile o non si svuota normalmente (caratteristiche della colecistite cronica).

### COLECISTITE ACUTA ALITIASICA

Colecistite alitiasica è l'infiammazione della colecisti in assenza di calcoli biliari. Essa rappresenta il 5-10% delle colecistectomie eseguite per colecistite acuta. I fattori di rischio comprendono:

- Malattie gravi (p.es., importanti interventi chirurgici, ustioni, sepsi, o trauma)

- Digiuno prolungato o nutrizione parenterale totale (entrambi predispongono alla stasi biliare)
- Shock
- Deficit immunitario
- Vasculite (p.es., LES, poliarterite nodosa)

Il meccanismo d'azione probabilmente implica il rilascio di mediatori dell'infiammazione a causa dell'ischemia, dell'infezione o della stasi biliare. A volte un microrganismo infettante può essere identificato (p.es., Salmonella sp o cytomegalovirus in pazienti immunodepressi). Nei bambini piccoli, la colecistite acuta alitiasica tende ad associarsi a una malattia febbrile senza un microrganismo infettante identificabile.

### Sintomatologia

La maggior parte dei pazienti ha avuto attacchi precedenti di colica biliare o di colecistite acuta. Il dolore della colecistite ha una qualità e una localizzazione simile a quello della colica biliare, ma con una maggiore durata (ossia > 6 h) e una maggiore gravità. Il vomito è frequente, come anche la dolorabilità in ipocondrio destro. Entro poche ore, diventa positivo il segno di Murphy (la profonda inspirazione esacerba il dolore durante la palpazione del punto cistico in ipocondrio destro e blocca l'inspirazione) insieme con la reazione di difesa involontaria dei muscoli addominali del quadrante superiore-destro. La febbre, in genere lieve, è frequente.

Nell'anziano i primi o soli sintomi possono essere sistemici e non specifici (p.es., inappetenza, nausea, malessere, debolezza, febbre). A volte la febbre non si sviluppa. Una colecistite acuta comincia a migliorare dopo 2-3 die e si risolve entro 1 sett nell'85% dei pazienti.

### Complicanze

Senza trattamento, il 10% dei pazienti sviluppa una perforazione localizzata, e l'1% una perforazione libera con peritonite. Il dolore addominale crescente, la febbre elevata e i brividi con segno di Blumberg positivo o ileo paralitico sono indicativi dell'empiema (pus nella colecisti), della gangrena o della perforazione. Se la colecistite acuta si associa a ittero o colestasi, molto probabilmente si è verificata un'ostruzione parziale della via biliare principale, di solito dovuta ai calcoli o all'infiammazione. Altre complicanze comprendono:

- o **Sindrome di Mirizzi:** Raramente, un calcolo impatta nel dotto cistico o sacchetto di Hartman e comprimendo ostruisce il dotto biliare comune, provocando colestasi.
- o **Pancreatite acuta biliare:** I calcoli biliari passano dalla cistifellea nella via biliare e bloccano il dotto pancreatico.

o Fistola colecisto-enterica: Raramente, un calcolo di grosse dimensioni erode la parete della colecisti, determinando la creazione di una fistola con un'ansa del tenue (o altrove nella cavità addominale); il calcolo può progredire liberamente o ostruire il tenue determinando una condizione di ileo biliare.

I sintomi sono simili a quelli della colecistite acuta con i calcoli biliari, ma può essere difficile da identificare perché i pazienti tendono a essere gravemente malati (p.es., UTI) e possono non essere in grado di comunicare in modo chiaro. La distensione addominale o una febbre inspiegabile possono essere gli unici segni. Se non trattata, la malattia può rapidamente progredire fino alla gangrena della colecisti e alla sua perforazione, che causano sepsi, shock e peritonite; la mortalità si avvicina al 65%.

### Diagnosi

È possibile l'impiego della colescintigrafia se i risultati dell'ecografia non sono chiari o se si sospetta colecistite acuta

La colecistite acuta si sospetta in relazione alla sintomatologia e ai segni clinici.

L'ecografia transaddominale è il miglior esame strumentale per individuare i calcoli biliari. La manovra strumentale può anche suscitare locale difesa addominale sulla colecisti (segno di Murphy ecografico). La presenza di liquido pericolecistico o l'ispessimento della parete colecistica indicano un'inflammatione acuta.

La colescintigrafia è utile quando i risultati non sono chiari; il mancato riempimento della colecisti con materiale radioattivo suggerisce l'ostruzione del dotto cistico (ossia un calcolo bloccato). Posso determinarsi falsi positivi a causa di:

- Una malattia acuta
- Nutrizione parenterale totale senza alimenti PO (la stasi biliare in colecisti ne impedisce di riempimento)
- Epatopatia grave (perché il fegato non riesce a secernere il radionuclide)
- Pregressa sfinterotomia (che facilita l'uscita nel duodeno piuttosto che in colecisti)

La somministrazione di morfina, che aumenta il tono dello sfintere di Oddi e facilita il riempimento, può eliminare un risultato falso-positivo.

La TC addominale rivela complicanze come la perforazione della colecisti o la pancreatite.

Gli esami di laboratorio vengono solitamente eseguiti ma non diagnostici. È frequente una leucocitosi con deviazione a sinistra della formula. Nella colecistite acuta non complicata, i test di funzionalità epatica sono normali o solo leggermente elevati. Lievi anomalie colestatiche (bilirubina totale fino a 4 mg/dL e leggermente elevazione della fosfatasi alcalina) sono frequenti, probabilmente indicando mediatori infiammatori che interessano il fegato piuttosto che ostruzione meccanica. Gli aumenti più marcati dei valori soprattutto della lipasi (l'amilasi è meno specifica) > 2 volte la norma, suggeriscono ostruzione della via biliare principale. Il passaggio di un

calcolo attraverso la via biliare principale determina l'aumento del valore delle aminotransferasi (ALT, AST).

La diagnosi di colecistite acuta alitiasica si può porre nel paziente non portatore di calcoli biliari ma che ha un segno di Murphy ecografico positivo o le pareti della colecisti ispessite con versamento pericolecistico. La colecisti distesa, il fango biliare, e le pareti della colecisti ispessite senza versamento pericolecistico (a causa di ascite o bassi livelli sierici di albumina) possono essere il risultato semplicemente di una malattia acuta. Le scansioni TC identificano le anomalie non di pertinenza biliare. La scintigrafia della colecisti è più utile; il mancato riempimento con il radionuclide può indicare l'ostruzione edematosa del dotto cistico. La somministrazione di morfina aiuta a escludere falsi positivi a causa di stasi biliare in cistifellea.

### Trattamento

Terapia medica di supporto (idratazione, analgesici, antibiotici)

La gestione clinica comprende il ricovero in ospedale, fluidoterapia EV, e l'analgesia con l'utilizzo di FANS o farmaci oppiacei. Non viene somministrato nulla per bocca e si instaura un'opportuna aspirazione nasogastrica quando il vomito o l'ileo paralitico rappresentano un problema. Di solito, viene instaurata un'antibioticoterapia per via parenterale per trattare una possibile infezione, anche se manca l'evidenza di un beneficio. La copertura empirica, diretta a microrganismi enterici Gram-negativi, comporta regimi terapeutici EV come ceftriaxone 2 g ogni 24 h e metronidazolo 500 mg ogni 8 h; piperacillina/tazobactam 4 g ogni 6 h; o ticarcillina/clavulanato 4 g ogni 6 h.

La colecistectomia rappresenta il trattamento per la colecistite acuta e allevia il dolore biliare. La colecistectomia precoce è generalmente preferita, possibilmente durante le prime 24-48 h nelle seguenti situazioni:

- La diagnosi è chiara e i pazienti sono a basso rischio chirurgico.
- I pazienti sono anziani o diabetici e sono quindi a maggior rischio di complicanze infettive.
- I pazienti affetti da empiema, gangrena, perforazione, o colecistite alitiasica.

La chirurgia può essere ritardata quando i pazienti hanno un sottostante disturbo cronico grave (p.es., cardio-polmonare), che aumenta i rischi chirurgici. In tali pazienti, la colecistectomia viene differita fino a quando la terapia medica stabilizza i disturbi in comorbilità o fino a quando si risolve il quadro acuto di colecistite. Se la colecistite si risolve, la colecistectomia può essere eseguita dopo  $\geq 6$  sett. L'atto chirurgico differito comporta comunque il rischio di ricorrenti complicanze biliari. La colecistostomia percutanea rappresenta un'alternativa alla colecistectomia nei pazienti ad alto rischio chirurgico, come gli anziani, quelli con colecistite alitiasica, e quelli in UTI a causa di ustioni, traumi, o insufficienza respiratoria.

## COLECISTITE CRONICA

La colecistite cronica è un'inflammazione di lunga durata della colecisti quasi sempre dovuta alla colelitiasi.

La colecistite cronica è pressochè sempre associata alla presenza di calcoli nella colecisti e a precedenti episodi di colecistite acuta (anche se lievi). La colecisti può presentarsi con un quadro di lieve infiltrazione flogistica con cellule dell'inflammazione cronica fino alla formazione di una colecisti sclero-atrofica. La presenza di calcificazioni estese a causa della fibrosi determina la cosiddetta "cistifellea a porcellana".

### Sintomatologia

I calcoli biliari ostruiscono ad intermittenza il dotto cistico causando ricorrenti coliche biliari. Tali episodi di dolore non sono necessariamente accompagnati da un'evidente infiammazione della colecisti; il grado di infiammazione non è correlato con l'intensità o la frequenza della colica biliare. Può essere presente un indolenzimento dei quadranti superiori dell'addome, in assenza solitamente di febbre. La febbre suggerisce invece un quadro di colecistite acuta. Una volta che questi episodi di dolore si instaurano, è probabile che recidivino.

### Diagnosi

La colecistite cronica è sospettata nei pazienti con coliche biliari ricorrenti e una colelitiasi. L'ecografia o un altro test di imaging solitamente mostra i calcoli biliari e a volte una colecisti sclero-atrofica. La diagnosi viene posta nei pazienti con un'anamnesi positiva per coliche biliari ricorrenti e il riscontro di calcoli biliari all'ecografia. La colescintigrafia può dimostrare la non visualizzazione della colecisti ma è un esame meno accurato.

### Trattamento

La colecistectomia laparoscopica è indicata per prevenire sia la ricorrenza dei sintomi che ulteriori complicanze biliari. Questa procedura è particolarmente valida per la colecisti a porcellana la quale è associata a un rischio maggiore di carcinoma della colecisti.

## DOLORE BILIARE IN ASSENZA DI CALCOLI

Il dolore biliare in assenza di calcoli è una colica biliare che si verifica senza che vi siano calcoli nella colecisti, spesso legato a disturbi organici o funzionali; a volte viene trattata con colecistectomia laparoscopica.

Una colica biliare si può verificare in assenza di litiasi della colecisti, soprattutto in donne giovani. L'indicazione di dolore biliare in assenza di calcoli occupa un

massimo del 15% degli interventi di colecistectomia laparoscopica. Le cause più comuni di tale dolore biliare sono le seguenti:

- o Microcalcolosi non rilevata all'esame ecografico
- o Anomalo svuotamento della colecisti
- o Ipersensibilità delle vie biliari
- o Disfunzione dello sfintere di Oddi
- o Ipersensibilità del duodeno adiacente
- o Calcoli biliari migrati ed espulsi spontaneamente

Alcuni pazienti sviluppano, alla fine, ulteriori disturbi funzionali del tratto GI.

### Diagnosi

La diagnosi di dolore biliare senza calcoli è posta nei soggetti con coliche biliari i cui esami strumentali non evidenziano calcoli nella colecisti. Gli esami strumentali devono comprendere l'ecografia e, se disponibile, l'ecoendoscopia (per la visualizzazione di calcoli di piccole dimensioni < 1 cm). L'alterazione dei test di laboratorio può rivelare un'anomalia delle vie biliari (p.es., elevata fosfatasi alcalina, bilirubinemia, incremento di ALT o AST) o un'anomalia del pancreas (p.es., aumento della lipasi) durante un episodio di dolore acuto. La colescintigrafia con infusione di colecistochinina misura lo svuotamento della colecisti (frazione di eiezione); farmaci potenzialmente interferenti come i Ca-antagonisti, oppioidi e anticolinergici non devono essere somministrati. La colangiopancreatografia retrograda con manometria biliare rileva una disfunzione dello sfintere di Oddi. Al momento resta ancora aperto il problema della migliore strategia diagnostica.

### Trattamento

La colecistectomia laparoscopica migliora i risultati per i pazienti portatori di microcalcoli e probabilmente per quei pazienti con un'alterazione della motilità della colecisti. Il ruolo della colecistectomia laparoscopica o sfinterotomia endoscopica resta un problema aperto. Le terapie farmacologiche non hanno alcun beneficio provato.

### SINDROME POSTCOLECISTECTOMIA

La sindrome postcolecistectomia è la comparsa di sintomi addominali dopo la colecistectomia.

La sindrome postcolecistectomia insorge nel 5-40% dei pazienti. Si riferisce alla presenza di presunti sintomi della colecisti che continuano o che si sviluppano dopo colecistectomia o ad altri sintomi che derivano da colecistectomia. La rimozione della colecisti, l'organo di archiviazione per la bile, normalmente ha poche conseguenze sulla funzione del tratto biliare o sulla pressione al suo interno. In circa il 10% dei

casi, la colica biliare sembra essere dovuta ad alterazioni funzionali o strutturali dello sfintere di Oddi relative all'aumento di pressione all'interno dell'albero biliare o una maggiore ipersensibilità dello stesso.

I sintomi più frequenti sono costituiti dalla dispepsia o da altri disturbi aspecifici piuttosto che da vere coliche biliari. La rara stenosi papillare è un restringimento fibrotico intorno allo sfintere, forse causata da un trauma e dall'infiammazione post pancreatite, iatrogena da passaggio di strumenti (p.es., colangiopancreatografia retrograda) o dal passaggio di pregressi calcoli. Altre cause sono i calcoli trattenuti nella via biliare, la pancreatite e il reflusso gastro-esofageo.

### Diagnosi

L'iter diagnostico prevede la colangiopancreatografia retrograda con manometria biliare o una scintigrafia biliare

Esclusione di dolore di pertinenza non biliare. I pazienti con i sintomi di una sindrome da postcolecistectomia devono essere investigati alla ricerca di cause biliari ed extrabiliari. Se il dolore dipende per una colica biliare, si devono verificare i livelli sierici di fosfatasi alcalina, bilirubina, ALT, amilasi e lipasi, e si devono eseguire la colangiopancreatografia retrograda con la manometria biliare o la scintigrafia della via biliare. Un aumento degli enzimi epatici suggeriscono la disfunzione dello sfintere di Oddi; amilasi e lipasi elevate indicano una disfunzione della porzione pancreatica dello sfintere di Oddi.

La disfunzione è meglio rilevata dalla manometria biliare eseguita durante una colangiopancreatografia retrograda, nonostante la colangiopancreatografia retrograda abbia il rischio di poter indurre una pancreatite. La manometria mostra un aumento della pressione nel tratto biliare durante gli accessi di dolore. Anche un rallentato tempo di transito dall'ilo epatico al duodeno, osservato alla scintigrafia, suggerisce una disfunzione dello sfintere di Oddi. La diagnosi di stenosi papillare si basa su una chiara anamnesi positiva per episodi ricorrenti di dolore biliare e livelli elevati degli esami di funzionalità epatici o del pancreas.

### Trattamento

La sfinterotomia endoscopica può alleviare il dolore ricorrente imputabile a disfunzioni dello sfintere di Oddi, soprattutto se a causa di stenosi papillare. È controverso per i pazienti sono sintomatici ma senza anomalie rilevate con gli esami di laboratorio e strumentali.

## LA CALCOLOSI DELLA COLECISTI

La Calcolosi della Colecisti o Colelitiasi è la presenza di uno o più calcoli (calcoli biliari) nella colecisti. Nei paesi sviluppati, circa il 10% degli adulti e il 20% delle persone > 65 anni sono portatori di calcoli biliari. La presenza di calcoli biliari tende

a essere generalmente asintomatica. Il sintomo più frequente è la colica biliare; la presenza di calcoli biliari non causa dispepsia o intolleranza agli alimenti ricchi di grassi. Fra le complicanze più gravi sono incluse la colecistite; l'ostruzione della via biliare (dalla migrazione di calcoli nelle vie biliari o coledocolitiasi), a volte con sovrainfezione batterica (colangite); e la pancreatite acuta biliare. La diagnosi in genere viene posta mediante ecografia addominale. La colecistectomia rappresenta la terapia per una colelitiasi sintomatica o complicata.

#### Fisiopatologia

Il fango biliare spesso è il precursore di calcoli biliari. Esso è composto da bilirubinato di Ca (un polimero di bilirubina), microcristalli di colesterolo e mucina. Il fango si forma durante la stasi colecistica, come si verifica durante la gravidanza o l'uso di nutrizione parenterale totale. Nella maggior parte dei casi il fango è asintomatico e scompare quando la condizione primaria si risolve. In alternativa, il fango biliare può evolvere in calcoli biliari o migrare nella via biliare, ostruendo i condotti e portando alla colica biliare, alla colangite o alla pancreatite biliare.

Esistono svariati tipi di calcoli biliari.

I calcoli di colesterolo rappresentano > 85% dei calcoli colecistici nei paesi occidentali. Perché i calcoli di colesterolo si formino, deve accadere quanto segue:

- La bile deve essere sovrassatura con il colesterolo. Normalmente, il colesterolo idro-insolubile è reso idro-solubile dalla combinazione con i sali biliari e con la lecitina a formare delle micelle miste. La sovrassaturazione della bile con il colesterolo spesso è legata a un'eccessiva secrezione di colesterolo (p.es., nel diabete o nell'obesità), ma può essere causata anche da una riduzione della secrezione di sali biliari (p.es., nella fibrosi cistica per via del malassorbimento dei sali biliari) o una riduzione della secrezione della lecitina (p.es., come avviene in un disturbo genetico che causa una forma di colestasi intraepatica familiare progressiva).
- Il colesterolo in eccesso precipita nella soluzione sotto forma di microcristalli solidi. Tale precipitazione nella cistifellea è accelerata dalla mucina, una glicoproteina, o altre proteine contenute nella bile.
- I microcristalli devono aggregarsi e aumentare di volume. Questo processo è facilitato dalla capacità legante della mucina a formare un'impalcatura e dalla ritenzione dei microcristalli nella cistifellea la cui contrattilità risulta alterata a causa dell'eccesso di colesterolo nella bile.

I calcoli neri pigmentari sono piccoli e duri, formati da bilirubinato di Ca e da sali inorganici di Ca (p.es., carbonato di Ca, fosfato di Ca). I fattori che accelerano lo sviluppo dei calcoli comprendono l'epatopatia alcolica, l'emolisi cronica e l'età avanzata.

I calcoli marroni pigmentari sono soffici, untuosi e sono composti da bilirubinato e da acidi grassi (palmitato di Ca o stearato di Ca). Si formano durante l'infezione, l'infiammazione e l'infestazione parassitaria (p.es., trematodi epatici in Asia).

I calcoli della colecisti crescono di circa 1-2 mm/anno, impiegando da 5 a 20 anni per diventare sufficientemente grandi da causare problemi. La maggior parte dei calcoli si forma nella colecisti, ma i calcoli marroni si formano nelle vie biliari. I calcoli possono migrare nella via biliare principale dopo la colecistectomia o, soprattutto nel caso dei calcoli marroni pigmentari, si possono formare a monte di una stenosi, a causa della stasi biliare.

### Sintomatologia

Circa l'80% della popolazione affetta da calcoli delle colecisti è asintomatica. Nei restanti casi, i sintomi variano dalla colica biliare a una colecistite, fino a una colangite pericolosa per la vita. La colica biliare è il sintomo più comune.

In alcuni casi, i calcoli possono passare attraverso il dotto cistico senza dare sintomi. Tuttavia, nella maggior parte dei casi, la migrazione dei calcoli biliari porta all'ostruzione del dotto cistico, che, anche se transitoria, causa una colica biliare. La colica biliare inizia caratteristicamente in ipocondrio di destra, ma può verificarsi in altre parti dell'addome. Il dolore è spesso mal localizzato, soprattutto nei diabetici e negli anziani. La sintomatologia dolorosa si può irradiare al dorso omolaterale o lungo il braccio. Le coliche biliari iniziano improvvisamente, diventano intense entro 15-60 min, restano stabili (non più andamento colico) fino a 12 h (spesso < 6 h), poi tendono a scomparire gradualmente in 30-90 min, lasciando un residuo dolore sordo. Il dolore è solitamente abbastanza grave da far rivolgere i pazienti al pronto soccorso per una terapia antalgica. Nausea e vomito sono sintomi frequenti, ma la febbre e i brividi non si verificano a meno che non si è sovrapposta una colecistite. Possono essere presenti indolenzimento al quadrante superiore destro o in epigastro; segni di interessamento peritoneale sono assenti. Tra gli episodi acuti, i pazienti si sentono bene.

Nonostante il dolore di tipo biliare possa seguire un pasto abbondante, il cibo grasso non è un fattore precipitante specifico. Segni GI aspecifici, tra cui eruttazione, distensione e nausea, sono stati ascritti in modo impreciso alla colecistopatia. Questi disturbi sono frequenti, con un'uguale prevalenza nella colelitiasi, nella malattia ulcerosa gastroduodenale e nei disordini funzionali del tratto GI.

Esiste una scarsa correlazione tra la gravità e la frequenza delle coliche biliari e le alterazioni patologiche nella colecisti. La colica biliare si può verificare in assenza di colecistite. Se la colica dura > 12 h, in particolare se associata a vomito o febbre, aumenta la probabilità di presenza di colecistite acuta o di pancreatite.

### Diagnosi

Nei pazienti affetti da colica biliare si sospetta una litiasi della colecisti. L'ecografia addominale è il metodo di scelta per individuare i calcoli colecistici; sensibilità e specificità sono del 95%. L'ecografia rileva anche con precisione fango biliare. La

TC, la RM e la colecistografia orale (oggi raramente disponibile, anche se molto accurata) sono esami alternativi. L'ecoendoscopia è particolarmente accurata per individuare i calcoli più piccoli (< 3 mm) e può essere necessaria se gli altri esami strumentali sono equivoci. I test di laboratorio di solito non sono di aiuto; in genere, i risultati sono normali a meno di insorgenza di complicanze. Calcoli biliari asintomatici e fango biliare sono spesso rilevati incidentalmente quando l'imaging, solitamente ecografico, viene eseguito per altri motivi. Circa il 10-15% dei calcoli biliari sono calcifici e visibili all'esame RX addominale standard.

### Prognosi

I pazienti con litiasi biliare asintomatica diventano sintomatici con una frequenza di circa il 2%/anno. Il sintomo che si sviluppa più di frequente è la colica biliare piuttosto che una complicanza maggiore biliare. Una volta comparsi i sintomi biliari, è probabile che recidivino; il dolore si ripresenta nel 20-40% dei pazienti/anno, e fino all'1-2% dei pazienti/anno sviluppa complicanze quali colecistite, coledocolitiasi, colangite e pancreatite biliare.

### Trattamento

La colecistectomia laparoscopica è il gold standard nella terapia della calcolosi sintomatica. La calcolosi asintomatica è suscettibile di attesa; a volte per dissoluzione dei calcoli biliari. La maggior parte dei pazienti asintomatici pensa che il fastidio, la spesa e il rischio di un intervento elettivo non valgano il vantaggio derivante dalla rimozione di un organo che potrebbe non causare mai alcuna affezione clinica. Tuttavia, se i sintomi si verificano, la rimozione della colecisti (colecistectomia) è indicata a causa del dolore, del rischio di reiterazione della sintomatologia e di gravi complicanze che si possono sviluppare. La chirurgia può essere eseguita con una tecnica open o laparoscopica.

La colecistectomia open, che coinvolge una grande incisione addominale e l'esplorazione diretta, è sicura ed efficace. Il suo tasso di mortalità è di circa lo 0,1% se effettuata elettivamente in un periodo privo di complicanze.

La colecistectomia laparoscopica rappresenta attualmente il trattamento di scelta. Attraverso l'utilizzo di ottiche e strumentazioni endoscopiche attraverso piccole incisioni addominali, la procedura è meno invasiva della colecistectomia a cielo aperto. Il risultato è una convalescenza più breve, un fastidio postoperatorio ridotto, risultati estetici migliori e nessun aumento della morbilità o della mortalità. La colecistectomia laparoscopica viene convertita in una procedura aperta nel 2-5% dei pazienti, generalmente perché l'anatomia biliare non può essere agevolmente identificata o a causa di una complicanza che non può essere gestita per via laparoscopica. L'età avanzata è pressochè correlata all'aumento dei rischi di qualsiasi tipo di chirurgia.

La colecistectomia previene efficacemente future coliche biliari, ma è meno efficace nel trattamento dei sintomi atipici come la dispepsia. La colecistectomia non causa problemi nutrizionali né sono necessarie restrizioni alimentari. Alcuni pazienti sviluppano diarrea, spesso perché si manifesta un malassorbimento dei sali biliari nell'ileo. La colecistectomia profilattica è giustificata nei pazienti asintomatici con colelitiasi solo se in possesso di grandi dimensioni (calcoli biliari > 3 cm) o una colecisti calcificata (colecisti a porcellana); queste condizioni aumentano il rischio di carcinoma della colecisti.

#### Trattamento conservativo dei calcoli biliari

Nei pazienti che rifiutano l'intervento chirurgico o per i quali i rischi chirurgici sono elevati (p.es., a causa di patologie mediche concomitanti o dell'età avanzata), i calcoli della colecisti possono talvolta essere sciolti mediante la somministrazione orale, per molti mesi, di acidi biliari. I migliori candidati per questo trattamento sono quelli con piccoli calcoli radiolucidi (più probabilità di essere composti da colesterolo) e con una colecisti funzionante non esclusa (indicata dal normale riempimento rilevato durante la colecistigrafia o colecistografia orale o dall'assenza di calcoli nel collo della colecisti).

L'acido ursodesossicolico 8-10 mg/kg/die PO dissolve l'80% dei piccoli calcoli di dimensioni < 0,5 cm di diametro entro 6 mesi. Per i calcoli più grandi (la maggioranza), la percentuale di successo è molto più bassa, anche con dosi più elevate di acido ursodesossicolico. Inoltre, anche dopo un'efficace dissoluzione, i calcoli si riformano nel 50% dei casi entro 5 anni. Quasi tutti i pazienti non sono candidati al trattamento conservativo ed è preferibile che vengano sottoposti a colecistectomia laparoscopica. Tuttavia, l'acido ursodesossicolico può aiutare a prevenire la formazione dei calcoli nei pazienti gravemente obesi che perdono peso velocemente dopo un'intervento di chirurgia bariatrica o con una dieta a contenuto calorico molto basso.

La frammentazione dei calcoli (litotrissia extracorporea) per aiutarne la dissoluzione non è attualmente disponibile.

#### NEOPLASIE DELLA COLECISTI E DELLE VIE BILIARI

; in seguito la massa tumorale si sviluppa nella cavità interna dell'organo e può anche invadere le strutture vicine (fegato, duodeno, coledoco).

Alcune malattie che vengono comunemente associate alla comparsa di un tumore della cistifellea (e che richiedono quindi l'asportazione della colecisti preventiva) sono:

- la colecisti "a porcellana",
- l'adenoma della colecisti,
- le cisti del coledoco, oppure

- un'anomala giunzione bilio-pancreatica.

Sebbene sia stata segnalata ripetutamente l'associazione tra il carcinoma della colecisti ed i calcoli, manca la dimostrazione vera che i semplici calcoli facciano insorgere questo tumore. La presenza di calcoli è stata notata tra il 70 e il 98% dei casi di carcinoma della colecisti. Probabilmente i calcoli causano all'interno della colecisti un'inflammazione cronica, su base traumatica, che determina la comparsa di fenomeni di displasia. La displasia può evolvere fino al carcinoma.

L'80 per cento dei tumori della cistifellea è rappresentato da adenocarcinomi (ovvero un tumore che colpisce i tessuti ghiandolari). L'adenocarcinoma papillare costituisce il 6% di tutti i tumori della cistifellea e ha in genere una prognosi più favorevole della variante non papillare (75% dei tumori).

Possono essere presenti inoltre, anche se più raramente, altre forme come l'adenocarcinoma mucinoso, il carcinoma squamoso, il carcinoma adenosquamoso e il carcinoma a piccole cellule. Circa la metà di tutti i colangiocarcinomi è rappresentata da tumori del dotto biliare intraepatico.

Questo tratto del dotto si sviluppa all'interno del fegato e per questo motivo a volte in prima battuta il colangiocarcinoma intraepatico può essere confuso con un tumore del fegato, e in particolare con delle metastasi.

La storia clinica, l'assenza di tumori in altre sedi (in particolare nel grosso intestino o colon-retto), e in ultima analisi l'esame delle cellule al microscopio conducono solitamente a chiarire l'eventuale dubbio. Il tumore del dotto biliare distale, che colpisce il tratto del dotto biliare più vicino all'intestino, è secondo per frequenza tra i colangiocarcinomi, seguito dai tumori della confluenza (o tumori di Klatskin, dal nome del medico che per primo li descrisse) che hanno origine nel tratto in cui il dotto epatico esce dal fegato.

#### Sintomatologia

I sintomi del tumore della cistifellea si manifestano in genere solo negli stadi avanzati della malattia e sono spesso simili a quelli di altre patologie. Tra i più frequenti si riscontrano:

- ❑ dolore addominale
- ❑ nausea e vomito
- ❑ ittero (colito giallo della pelle e degli occhi)
- ❑ ingrossamento della cistifellea

Anche se meno comuni, a volte sono presenti perdita di appetito e di peso, prurito e gonfiore addominale. Il sintomo più comune del tumore delle vie biliari è invece l'ittero. Tra gli altri sintomi:

- ❑ perdita di appetito
- ❑ perdita di peso

- ▣ febbre
- ▣ prurito

In genere il colangiocarcinoma agli stadi iniziali non causa dolore. Per quanto riguarda il tumore intraepatico i sintomi principali sono perdita di peso e affaticamento (fatigue), mentre l'ittero compare in un secondo momento. Se il tumore si è diffuso per contiguità o attraverso il circolo sanguigno o linfatico, la sintomatologia può essere riferita all'organo o apparato coinvolto.

Le manifestazioni del carcinoma della colecisti possono presentarsi con quadri che vanno dal reperto incidentale dopo colecistectomia eseguita per dolore biliare fino a una colelitiasi piuttosto che a uno scenario di malattia avanzata con dolore costante, perdita di peso, massa addominale e ittero ostruttivo.

### Diagnosi

I colangiocarcinomi sono sospettati nei casi di ostruzione biliare extraepatica inspiegabile. I risultati degli esami di laboratorio riflettono l'entità della colestasi. Nei pazienti con colangite sclerosante primitiva, il dosaggio del siero di Ag carcinoembrionario (CEA) e dell'Ag del cancro (CA) e i livelli di CA 19-9 sono utilizzati nel follow-up per rilevare lo sviluppo di colangiocarcinoma. La diagnosi si basa sull'imaging ecografico (o ecoendoscopico), sulla TC o sulla colangiopancreatografia in RM. Quando questi metodi non sono diagnostici, diventano necessari la colangiopancreatografia retrograda con colangiografia transepatica percutanea. La colangiopancreatografia retrograda non solo rileva il tumore ma, grazie al brushing, permette anche una diagnosi istologica, rendendo superflua l'agobiopsia eco o TC-guidata. La TC con mezzo di contrasto contribuisce alla stadiazione.

I carcinomi della colecisti sono definiti meglio dalla TC che dall'ecografia. La laparotomia è necessaria per accertare l'estensione della malattia, che determina la strategia terapeutica migliore.

### Trattamento

Per i colangiocarcinomi, lo stenting (o un'altra procedura di bypass) o occasionalmente resezione chirurgica

Per i colangiocarcinomi, Il posizionamento di uno stent o l'esecuzione di un bypass chirurgico alleviano il prurito, l'ittero e forse l'astenia.

I colangiocarcinomi ilari con evidenza TC di diffusione, sono trattati con il posizionamento di uno stent via colangiografia transepatica percutanea o colangiopancreatografia retrograda. I colangiocarcinomi del dotto distale sono trattati con il posizionamento di uno stent per via endoscopica in corso di colangiopancreatografia retrograda. Se il colangiocarcinoma sembra localizzato,

l'esplorazione chirurgica permette di stabilire la sua resecabilità mediante resezione ilare o duodenocefalopancreasectomia. Tuttavia, la resezione completa è possibile solo raramente.

Il trapianto di fegato non è indicato per l'alto tasso di recidiva. L'efficacia della chemioterapia adiuvante e radioterapia per colangiocarcinomi è tuttora discussa.

Molti carcinomi della colecisti sono trattati solo per i sintomi che vi si presentano.

[www.espositoassociati.it](http://www.espositoassociati.it)