

Malattie delle vie biliari

Anatomia delle vie biliari:

La bile viene prodotta dal fegato e serve ad emulsionare i grassi assunti con il cibo favorendone la digestione ad opera degli enzimi prodotti da pancreas ed intestino. Esistono quindi una serie di dotti all'interno del fegato (dotti biliari intraepatici) che confluiscono nel dotto epatico comune, il quale convoglia la bile alla colecisti o cistifellea. Da qui la bile viene liberata durante il pasto e attraverso il coledoco (nel quale confluisce anche il dotto pancreatico) si riversa nel duodeno (prima parte dell'intestino) assieme ai succhi pancreatici a livello di una struttura chiamata papilla di Vater regolata dallo sfintere di Oddi.

1. Tumori primitivi delle vie biliari

I tumori delle vie biliari sono neoplasie che possono interessare le strutture preposte al trasporto e immagazzinamento della bile.

Possiamo quindi distinguere:

- *carcinomi della cistifellea e della papilla di Vater*
- *colangiocarcinomi delle vie biliari intra ed extraepatiche, il tumore del coledoco e il tumore di Klatskin-Altemeier (che colpisce i dotti epatici e il coledoco).*

Questo tipo di tumori maligni sono relativamente poco frequenti rispetto alle altre neoplasie del tratto digerente (circa l'1% delle nuove diagnosi di neoplasia con un tasso di mortalità oncologica dell'1-3%) si presentano prevalentemente dopo la quinta-sesta decade di vita:

Cause

I principali fattori di rischio per i tumori delle vie biliari sono:

- Età avanzata (massima incidenza dopo i 60-70 anni),
- Malattie croniche delle vie biliari (colangite sclerosante primitiva, colangite biliare primitiva, calcolosi della colecisti, dilatazioni cistiche delle vie biliari)
- Malattie infiammatorie croniche intestinali che si complicano con la colangite sclerosante primitiva
- Colesterolosi e poliposi della colecisti
- Obesità
- Fumo
- Esposizione a tossici

Il carcinoma della colecisti è più frequente nel sesso femminile, mentre il tumore delle vie biliari è più frequente nel sesso maschile.

Sintomi

I tumori delle vie biliari intra ed extraepatici nelle fasi iniziali sono generalmente asintomatici e di solito vengono scoperti occasionalmente durante l'esecuzione di un'ecografia o di un'indagine radiologica effettuata per altre motivazioni.

I sintomi compaiono quando la neoplasia ostruisce le vie biliari con conseguente comparsa dell'ittero (colorazione gialla delle sclere e cute). La sintomatologia dolorosa in ipocondrio destro (la parte alta

sottocostale destra dell'addome) di solito compare quando il tumore raggiunge grandi dimensioni o sporge dal fegato. Sintomi clinici frequenti sono il prurito e il calo ponderale senza cause apparenti.

Diagnosi

La neoplasia delle vie biliari si può diagnosticare

1. *Su paziente asintomatico* in cui una neoformazione epatica o colecistica viene scoperta con l'esecuzione di una Ecografia dell'addome, una TAC o una RMN eseguite per altri scopi o in seguito ad un approfondimento diagnostico in presenza di alterati test della funzione epatica eseguiti per altre motivazioni cliniche.
2. *Su paziente sintomatico* che presenti prurito, ittero, dolore al fegato, episodi di febbre per infezione delle vie biliari (colangite acuta) e contemporanea presenza dei fattori di rischio summenzionati.

Quando si sospetta una neoplasia delle vie biliari per la conferma diagnostica si devono eseguire

- *Analisi di laboratorio*: si possono evidenziare alterazione degli enzimi epatici che sono espressione di danno epatico (transaminasi; AST, ALT) e degli enzimi di danno della via biliare (GGT, Fosfatasi Alcalina, Bilirubina). Necessaria anche la determinazione dei marcatori tumorali (CEA= antigene carcinoembrionale e CA19-9= antigene carboidratico) che possono risultare elevati in molti tumori addominali. Il CA19-9 in particolare si può innalzare in concomitanza di tumori delle vie biliari e della cistifellea. La valutazione di questi marcatori è importante sia nella fase diagnostica ma soprattutto per la valutazione della risposta al trattamento.
- *Ecografia dell'addome*: è l'indagine strumentale di prima scelta, in quanto è una metodica non invasiva e di facile esecuzione. L'ecografia utilizza una sonda ad ultrasuoni che permette di valutare l'eventuale dilatazione delle vie biliari e la sede della neoplasia.
- *TAC dell'addome* che definisce meglio la sede e le dimensioni delle lesioni.
- *Colangio-Risonanza Magnetica*: metodica che sfruttando la bile come mezzo di contrasto rappresenta la metodica più accurata per la diagnosi delle patologie delle vie biliari intraepatiche ed extraepatiche.
- *ERCP* è una metodica endoscopica invasiva simile alla gastroscopia che permette di incannulare la papilla di Vater e il coledoco distale e iniettare un mezzo di contrasto per valutare le vie biliari-
- *Colangiografia percutanea (PTC)*: viene eseguita mediante puntura diretta del fegato con un ago sottile, introdotto per via transcutanea. Di solito si effettua quando la ERCP non è stata dirimente. Questa metodica oltre ad essere diagnostica permette l'inserimento di un catetere biliare esterno per drenare la bile e quindi ridurre l'ittero.
- *Ecoendoscopia*: viene praticata con l'impiego di endoscopi simili a quelli impiegati per la gastroscopia alla cui estremità distale è inserita una sonda ecografica; tale metodica può migliorare la valutazione diagnostica, in particolare per i tumori del coledoco distale.

Cura

La terapia dei tumori delle vie biliari è condizionata dalla sede, dalle dimensioni e dalle condizioni cliniche del paziente.

Per le neoplasie di piccole dimensioni o che occupano un solo lobo epatico la terapia chirurgica resettiva di un segmento epatico o di un lobo epatico sono indicazioni consolidate.

Le neoplasie delle vie biliari distali e del coledoco quasi sempre necessitano di interventi chirurgici demolitivi come la Duodeno-Cefalo-Pancreasectomia con ricostruzione delle vie biliari.
In casi molto selezionati si può effettuare anche il trapianto di fegato
I tumori della colecisti, se localizzati, necessitano solamente di colecistectomia laparoscopica.
La chemioterapia è un'opzione riservata ai pazienti non candidabili alla chirurgia.

2. Calcolosi della colecisti o Colelitiasi

È una patologia diffusa in tutto il mondo con una distribuzione geografica variabile che identifica popolazioni a bassa, media ed elevata prevalenza come gli Indiani del Cile dove la patologia è presente nel 70% della popolazione.
In Italia la prevalenza della calcolosi della colecisti è del 15% per le persone di età superiore a 40 anni.

I calcoli della colecisti sono costituiti da aggregati di colesterolo (più frequenti negli adulti), o di bilirubina (tipici dell'età infantile). Le dimensioni possono variare da pochi millimetri fino a diversi centimetri. I calcoli possono inoltre essere singoli o multipli. Nelle fasi iniziali della formazione dei calcoli si può evidenziare con l'ecografia una sovrasaturazione di bile definita come *sabbia biliare*.

Cause

I principali fattori di rischio sono legati a:

- *Sesso*: fino ai 50 anni le donne sono più colpite, in particolare le donne che hanno avuto più gravidanze o che hanno assunto contraccettivi orali. Dopo i 50 anni la prevalenza è la stessa nei due sessi.
- *familiarità*: la colelitiasi è più frequente tra i componenti della stessa famiglia per predisposizione genetica e forse per le stesse abitudini nutrizionali
- *Stili di vita e alimentazione*: diete ricche in zuccheri raffinati, in grassi saturi, diete ipercaloriche o ipocaloriche, scarsa attività fisica, obesità rappresentano fattori di rischio per la malattia.

Sintomi

La maggior parte delle persone affette da calcolosi della colecisti sono asintomatiche. Una piccola percentuale può divenire sintomatica presentando sintomi lievi come digestione lenta e difficile, in particolare dopo pasti ricchi di grassi, e sensazione di bocca amara mattutina.

Alcuni pazienti possono diventare sintomatici presentando la classica *colica biliare* caratterizzata da un dolore addominale acuto, crampiforme nella parte alta dell'addome destro. Di solito la colica si manifesta immediatamente o subito dopo un pasto abbondante. Può essere associata alla nausea e, raramente, al vomito.

La malattia può complicarsi se il calcolo:

- Blocca il coledoco e quindi provoca l'immissione in circolo dei sali biliari e dei loro derivati con conseguente ittero
- Blocca la papilla di Vater e quindi si ha la conseguente ostruzione del dotto pancreatico. Gli enzimi pancreatici, di conseguenza, autodigeriscono la ghiandola e provocano una pancreatite
- Predispongono a infezioni: colecistite o colangite
- Perfora la colecisti e migra in duodeno (raro)

- Calcoli di grandi dimensioni nelle persone di età superiore ai 60 anni possono essere la causa del tumore della colecisti.

Diagnosi

La diagnosi di solito è clinica, ma la conferma viene sempre dall'esecuzione dell'ecografia dell'addome o in casi particolari casi, quando il sospetto è che il calcolo sia migrato in coledoco, dalla colangio-RMN.

Cura

La calcolosi della colecisti asintomatica non necessita di una specifica terapia. Se i calcoli sono di piccolissime dimensioni e composti da colesterolo potrebbero essere impiegati i Sali Biliari ad alto dosaggio come l'acido ursodesossilico. Tale terapia funziona in una piccolissima percentuale di pazienti con tasso di recidiva elevato alla sospensione del farmaco.

Per i pazienti sintomatici o che presentano calcoli di grandi dimensioni l'intervento chirurgico di colecistectomia laparoscopica diventa una indicazione precisa.

3. Malattie autoimmuni delle vie biliari

a) Colangite Biliare Primitiva



Vie biliari normali



Colangite biliare primitiva

Precedentemente definita anche come *Cirrosi Biliare Primitiva* è una malattia autoimmune cronica del fegato che colpisce i piccoli dotti biliari intraepatici. E' prevalente nel sesso femminile (9 femmine/1 maschio) con un picco di malattia in età pre-post menopausale. L'incidenza emalattiaè di circa 20-40 soggetti(per lo più donne) ogni 100,000 persone

Cause

I fattori che portano all'attacco autoimmune dei dotti biliari non sono ancora noti, mentre è noto il meccanismo infiammatorio che è scatenato prevalentemente dai Linfociti T, speciale popolazione di globuli bianchi deputati alle difese dell'organismo che in questo caso attaccano le strutture dell'organismo (autoimmunità).

Sintomi

La malattia si divide in 4 stadi:

- Fase preclinica a durata non nota
- Fase asintomatica dove sono presenti solo minime alterazioni degli esami di laboratorio di durata variabile da 2 a 20 anni
- Fase sintomatica della durata di 5-15 anni
- Fase terminale che presenta le caratteristiche della cirrosi epatica.

Nelle fasi iniziali della malattia i pazienti non manifestano sintomi particolari e il riscontro è di solito occasionale a seguito di esami laboratorio che evidenziano delle alterazioni degli indici di danno biliare come aumento di GGT e Fosfatasi alcalina e, in misura minore, degli indici di necrosi epatica quali AST e ALT.

Nei pazienti sintomatici le manifestazioni principali possono prurito cutaneo localizzato o diffuso, astenia, secchezza degli occhi e della bocca.

La malattia, nelle fasi intermedie, per la alterata produzione dei Sali Biliari, può determinare una riduzione dell'assorbimento delle vitamine liposolubili (A, D, E, K) e proprio per la carenza di vitamina D le donne colpite sviluppano frequentemente osteoporosi.

Nelle fasi più avanzate della patologia possono comparire dei depositi di colesterolo palpebrali (xantelasmi), ittero e le manifestazioni cliniche tipiche della cirrosi epatica.

La malattia può associarsi ad altre malattie autoimmuni come: tiroidite autoimmune, sindrome di Sjögren, sclerodermia, artrite reumatoide.

Diagnosi

La Colangite Biliare Primitiva ha un marker autoimmune specifico presente nel 97% dei pazienti: gli Anticorpi anti Mitocondrio (AMA). Il 3% dei pazienti AMA negativi possono esprimere anticorpi anti gp210 o sp100.

Sono presenti anche un aumento dei valori di GGT e di Fosfatasi Alcalina, della bilirubina e delle IgM. Il monitoraggio della fosfatasi alcalina permette di seguire i progressi terapeutici.

La biopsia del fegato viene riservata ai soggetti in cui si sospetta la malattia ma non esprimono nel siero gli anticorpi specifici.

L'ecografia del fegato, assieme alla TAC e alla RMN permettono di valutare lo stadio della malattia e di escludere eventualmente la presenza di cirrosi.

Terapia

Si basa sull'utilizzo dei Sali Biliari (Acido Ursodesossicolico al dosaggio di 10-15 mg/kg di peso corporeo), prodotti naturali molto utili nel far regredire la malattia negli stadi iniziali/avanzati in quasi il 90% dei pazienti ma che non risultano efficaci nella fase di cirrosi conclamata. Anche negli stati iniziali di malattia bisogna sempre correggere i valori delle vitamine liposolubili, in particolare di vitamina D, per prevenire l'osteoporosi.

Nei casi in cui i Sali biliari non fossero efficaci, oggi abbiamo a disposizione nuovi farmaci come gli agonisti del recettore Farnesoide X (FXR) o l'Acido Obeticolico che possono migliorare il quadro clinico.

Per i pazienti che non rispondono ai farmaci e che manifestano i sintomi della cirrosi epatica il trapianto di fegato rappresenta un'alternativa terapeutica salvavita.

b) Colangite Sclerosante Primitiva

È una rara malattia infiammatoria cronica che colpisce i dotti biliari intraepatici ed extraepatici. La malattia è prevalente nel sesso maschile con età d'insorgenza tra i 20-40 anni d'età.

Cause

Le cause non sono ancora note ma sembra esserci una genesi autoimmune in cui vengono attivati i meccanismi di difesa delle vie biliari causando la formazione di cicatrici che portano all'ostruzione segmentaria delle stesse. Il continuo danno alle vie biliari determina progressivamente la morte delle cellule epatiche che vengono rimpiazzate da tessuto fibroso, portando così allo sviluppo della cirrosi epatica.

La malattia si associa frequentemente a malattie infiammatorie intestinali come la Rettocolite Ulcerosa, il Morbo di Crohn, la pancreatite autoimmune e la Sarcoidosi.

Sintomi

La malattia può rimanere silente per diversi anni e il primo riscontro può essere una alterazione degli indici di colestasi e di citonecrosi (aumenti di GGT, Fosfatasi Alcalina, AST, ALT), mentre nelle fasi conclamate possono comparire prurito, febbre, calo ponderale, diarrea, perdita di peso, astenia, ittero seguiti poi nel tempo dai segni e sintomi clinici della cirrosi epatica (ascite, encefalopatia epatica, varici esofagee).

La complicanza più severa è l'insorgenza del Colangiocarcinoma che può colpire dal 2 al 5% dei soggetti affetti, in particolare se in tali pazienti è contemporaneamente presente anche una malattia infiammatoria intestinale.

Diagnosi

Gli esami di laboratorio mostrano un aumento degli enzimi di citonecrosi e colestasi epatica ma la colangio-RMN è l'esame fondamentale per la diagnosi.

La biopsia del fegato si riserva solamente a casi particolari non coerenti con il sospetto clinico.

Per la possibilità di comparsa del colangiocarcinoma questi pazienti devono eseguire una Colangio-RMN a cadenza annuale, in certi casi anche semestrale, con contemporanea valutazione del CA 19.9 che rappresenta il marker specifico per tale patologia.

Terapia

Non esiste una terapia farmacologica specifica che fermi la progressione in fibrosi e poi cirrosi epatica della malattia.

Anche in questo caso per l'alterato assorbimento delle vitamine liposolubili è indicata una terapia supplementare.

Se il processo infiammatorio coinvolge le vie biliari distali e il coledoco determinando delle stenosi queste possono essere curate endoscopicamente con dilatazioni o inserimento di stent e in casi eccezionali chirurgicamente.

Nei casi gravi con evoluzione in cirrosi epatica o in caso d'insorgenza di un colangiocarcinoma di piccole dimensioni il paziente può essere inviato a valutazione per il trapianto di fegato.