

# LA COLESTASI

## Diagnosi e terapia basata sull'evidenza

### Linee guida



a cura della Commissione "Colestasi"  
dell'Associazione Italiana per lo Studio del Fegato

Redatto da:

*Mario Angelico (coordinatore), Domenico Alvaro, Cristiana Barbera, Antonio Benedetti,  
Maria Antonia Bianco, Livio Cipolletta, Michele Colledan, Carla Colombo, Guido Costamagna,  
Davide Festi, Annarosa Floreani, Giovanni Galatola, Bruno Gridelli, Pietro Invernizzi, Paola Loria,  
Giuseppe Mazzella, Layos Okolicsanyi, Antonio Orlacchio, Floriano Rosina, Aurelio Sonzogni,  
Mario Strazzabosco.*

**Abbreviazioni usate nel testo:**

AMA:	anticorpi anti-mitocondrio
ANA:	anticorpi anti-nucleo
ASMA:	anticorpi anti-muscolo liscio
ANCA:	anticorpi anti-citoplasma dei neutrofilii
AVB:	atresia delle vie biliari
OLT:	trapianto di fegato (orthotopic liver transplantation)
MRS:	Mayo Risk Score (per CBP)
CBP:	cirrosi biliare primitiva
CSP:	colangite sclerosante primitiva
CPRE:	colangio-pancreatografia retrograda per-endoscopica
CPRM:	colangio-pancreatografia a risonanza magnetica
CPT:	colangiografia transepatica percutanea
EUS:	endosonografia
US:	ultrasonografia (ecografia)
VBP:	via biliare principale
PPV:	valore predittivo positivo
NPV:	valore predittivo negativo
UDCA:	acido ursodesossicolico
TC:	tomografia computerizzata
SE:	sfinterotomia endoscopica
DCVB:	dilatazioni congenite delle vie biliari
CSA:	colangite sclerosante autoimmune
DNB:	drenaggi nasobiliari
PTDB:	drenaggi biliari dopo trapianto al fegato
RCT:	randomized controlled trial

## INDICE

Capitolo 1:	1. INTRODUZIONE	291
	- Obiettivi ed aspetti metodologici	
	- Definizione di colestasi	
	- Classificazione delle colestasi	
	- Algoritmi diagnostici	
Capitolo 2:	2. LE COLESTASI INTRAEPATICHE DELL'ADULTO	296
	- Sindromi da vanificazione dei dotti biliari non genetiche	
	• Cirrosi biliare primitiva (CBP)	
	• Colangite autoimmune (o CBP AMA-negativa)	
	• Duttopenia idiopatica dell'adulto	
	• Colangite sclerosante primitiva (CSP)	
	• Sindromi da "overlap"	
	- Colestasi infettive	
	- Colestasi da farmaci	
	- Colestasi gravidica	
	- Colestasi neoplastiche	
	- Colestasi post-trapianto	
Capitolo 3:	3. LE COLESTASI INTRAEPATICHE PEDIATRICHE	336
	- Atresia delle vie biliari	
	- Dilatazioni congenite	
	- Colangite sclerosante primitiva	
	- Colestasi su base genetica	
	• Deficit di alfa1-antitripsina	
	• Sindrome di Alagille	
	• Colestasi intraepatiche familiari progressive (PFIC)	
	• Errori nella sintesi degli acidi biliari	
	• Colestasi intraepatica benigna ricorrente (BRIC)	
	• Fibrosi cistica	
	• Patologia della placca duttale	
	• Epatite neonatale idiopatica	
	- Terapia medica della colestasi cronica del bambino	
	- Terapia chirurgica della colestasi cronica del bambino	
Capitolo 4:	4. LE COLESTASI EXTRAEPATICHE (OSTRUTTIVE)	362
	- Inquadramento clinico	
	- Coledocolitiasi	
	- Stenosi benigne	
	- Stenosi maligne	



Capitolo 5:	5. USO RAZIONALE DEGLI STRUMENTI DIAGNOSTICI E TERAPEUTICI	374
	<ul style="list-style-type: none"><li>- Tests biomorali, sierologici e genetici</li><li>- Indagini strumentali non invasive<ul style="list-style-type: none"><li>• Ecografia (US)</li><li>• Colangio-Pancreatografia a Risonanza Magnetica (CPRM)</li><li>• Scintigrafia con HIDA</li></ul></li><li>- Procedure strumentali invasive diagnostiche e terapeutiche<ul style="list-style-type: none"><li>• Ecoendoscopia (EUS)</li><li>• Colangio-Pancreatografia-Retrograda-perEndoscopica (CPRE)</li><li>• Sfinterotomia endoscopica</li><li>• Inserzione di endoprotesi</li><li>• Drenaggi naso-biliari e percutanei</li><li>• Profilassi antibiotica nelle procedure interventistiche</li><li>• Biopsia epatica</li></ul></li></ul>	
Capitolo 6:	6. IL TRATTAMENTO DEI SINTOMI	393
	<ul style="list-style-type: none"><li>- Prurito</li><li>- Malassorbimento</li><li>- Osteopenia</li><li>- Dolore biliare di tipo colico</li></ul>	
Capitolo 7:	7. VARIE	399
	<ul style="list-style-type: none"><li>- Indicazioni alla colecistectomia laparoscopica</li><li>- Indicazioni al trapianto di fegato</li></ul>	

## INTRODUZIONE

### 1. OBIETTIVI ED ASPETTI METODOLOGICI

La Commissione "Colestasi" dell'Associazione Italiana Studio Fegato (AISF) si è insediata nel settembre 1999. Sono stati invitati a farne parte i soci AISF attivi nel settore della ricerca clinica e di base in tema di colestasi ed altri esperti esterni individuati dalla Commissione. E' stato così costituito un panel di esperti multidisciplinare, comprendente specialisti in gastroenterologia, epatologia, pediatria, endoscopia digestiva, chirurgia epato-biliare, radiologia ed anatomia patologica. L'obiettivo che la Commissione si è proposta è stato quello di elaborare un documento tecnico, basato sui principi della medicina basata sull'evidenza (evidence-based-medicine), da utilizzarsi come strumento di riferimento nella gestione clinica delle diverse forme di colestasi. Sono stati individuati tre obiettivi specifici principali: 1) definire i criteri di diagnosi e terapia delle diverse forme di colestasi intra-epatica ed extraepatica dell'età adulta e dell'età pediatrica; 2) definire l'uso razionale delle diverse metodiche diagnostiche e terapeutiche; 3) definire le modalità di trattamento dei sintomi.

Nell'elaborazione del documento tecnico la Commissione ha proceduto ad effettuare preliminarmente una revisione sistematica della letteratura tramite MEDLINE, che è stata affidata ad uno o più esperti per ciascun argomento. Quindi sono stati elaborati drafts preliminari su ciascun tema che sono stati inviati di volta in volta per e-mail a tutti i componenti della Commissione per essere sottoposti a revisione. Infine è stato elaborato il documento finale, che è stato approvato da tutta la Commissione in più sedute collegiali. In secondo luogo la Commissione ha utilizzato l'elaborato tecnico per stendere, quando possibile, linee guida (o raccomandazioni) per la diagnosi e terapia di alcune forme di colestasi, rivolte sia al medico di base che allo specialista.

Il documento tecnico e le raccomandazioni hanno tenuto conto, ove possibile, dei livelli di certezza definiti da Ball et al. (1), illustrati nella tabella 1.1. L'applicazione di tali livelli è stata generalmente semplice e completa per la valutazione di studi terapeutici, mentre è stata più difficile per la valutazione di metodiche diagnostiche. Le linee guida elaborate non intendono essere rigidi protocolli ma solo uno strumento con il quale il medico possa confrontarsi in relazione alle sue scelte diagnostiche e terapeutiche. Sia nel documento tecnico che nelle linee guida propriamente dette è indicato, quando possibile, il livello di evidenza scientifica corrispondente ad ogni specifica raccomandazione, unitamente ai riferimenti bibliografici pertinenti.

La Commissione ha preso atto nel corso dei lavori che per alcuni argomenti trattati non vi sono meta-analisi, né studi randomizzati o controllati e quindi il livello di evidenza scientifica è modesto. Ciò vale soprattutto per le metodiche diagnostiche più innovative e per le patologie meno frequenti, come ad esempio le colestasi pediatriche. Sorprendentemente, però, mancano evidenze scientifiche robuste anche per alcune patologie comuni o per metodiche diagnostiche e terapeutiche di uso routinario. Ne consegue che le affermazioni contenute nel presente documento si basano spesso sull'opinione di esperti o derivano da studi non controllati o di modesta qualità. Per limitare la possibilità di errori ed il rischio di autoreferenzialità si è fatto ampio ricorso nell'elaborazione delle linee guida al principio della multidisciplinarietà. Quando possibile, anche la valutazione dei tests diagnostici è stata effettuata tenendo conto di criteri internazionalmente riconosciuti (2,3). Infine, la Commissione ha cercato di mettere in evidenza le aree di dissenso o controversia ed i settori per i quali il rapido evolversi della tecnologia biomedica fa prevedere la necessità di rivalutare le attuali raccomandazioni in un prossimo futuro.

## BIBLIOGRAFIA

1. Ball C, Sackett D, Phillips B, Haynes B, Strass S. Levels of evidence and grade of recommendation (<http://www.cebm.jr2.ox.ac.uk/docs/levels.html>)
2. Schoenfeld et al. Evidence Based Gastroenterology. Gastroenterology 1998;114:1318-1325)
3. Schoenfeld et al. Evidence-Based Gastroenterology. Gastroenterology 1999;116:1230-1237)

Tabella 1.1  
LIVELLI DI EVIDENZA (ref. n. 1)

Grado di certezza	Metodologia di valutazione
A 1a	Metanalisi con omogeneità tra RCTs
A 1b	RCT singolo con stretti limiti di confidenza
A 1c	Metanalisi di studi di coorte con omogeneità
B 2b	Studio individuale di coorte, o RCT di non alta qualità (f.u. <80% pts)
B 3a	Metanalisi con eterogeneità
B 3b	Studio individuale di tipo caso-controllo
C 4	Studi osservazionali, caso-controllo di non alta qualità
D 5	Opinione di esperti senza riferimento ad esplicito metodo di valutazione

## 2. DEFINIZIONE DI COLESTASI

La colestasi è una sindrome clinica di espressione e gravità variabile conseguenza di una alterazione della secrezione o del normale deflusso di bile nel duodeno. La definizione di colestasi varia a seconda del punto di vista primario che si considera. Dal punto di vista biochimico il comune denominatore è l'elevazione sierica di enzimi specifici di colestasi, come la fosfatasi alcalina e la gamma-glutamilttransferasi, e la ritenzione nel sangue di composti colefilici, cioè normalmente secreti nella bile, come i sali biliari e la bilirubina. Dal punto di vista istopatologico, la colestasi è definita dalla presenza di segni di colatostasi e/o bilirubinostasi. Dal punto di vista clinico la colestasi è caratterizzata dalla presenza di uno o più sintomi di intensità variabile che comprendono sintomi specifici, come il prurito e l'ittero, e sintomi aspecifici, come l'astenia ed il dolore biliare ed eventualmente, nelle malattie di lunga durata, il malassorbimento dei grassi e l'osteopenia. La frequenza con cui si riscontrano pazienti con segni di colestasi varia quindi considerevolmente a seconda della definizione che si adotta. Il riscontro di alterazioni compatibili con una "colestasi biochimica" è infatti relativamente frequente nella pratica clinica, mentre più rara è la frequenza di colestasi "cl clinicamente evidente".

Una definizione unitaria di colestasi, che tenga conto delle molteplici determinanti fisiopatologiche, è la seguente: "una sindrome clinica con etiologia multipla, caratterizzata dalla ritenzione nel fegato e nel compartimento ematico di una o più sostanze normalmente secrete nella bile, causata o da un deficit completo o selettivo della secrezione biliare, oppure dalla presenza di una o più ostruzioni dell'albero biliare intra- od extra-epatico". Ciò implica che la sindrome colestatica comprende due entità nettamente distinte dal punto di vista causale: la colestasi da deficit secretivo e la colestasi da causa ostruttiva.

### 3. CLASSIFICAZIONE DELLE COLESTASI

La colestasi è tradizionalmente classificata su base topografica in intraepatica ed extraepatica. Questa classificazione, fondamentale ai fini della gestione clinica, non corrisponde a criteri fisiopatologici. Sebbene infatti la colestasi intraepatica sia prevalentemente dovuta ad un deficit secretivo, esistono colestasi intraepatiche da causa ostruttiva. Nè, d'altra parte, tutte le colestasi da causa ostruttiva sono solo extraepatiche. Ai fini della presente trattazione verrà tuttavia mantenuta una classificazione su base topografica (tabella 1.2), perchè più utile a fini pratici. Non verranno prese in considerazioni le più comuni cause parenchimali riportate nella tabella (epatiti virali ed epatite acuta alcolica,) in quanto la loro trattazione esula dagli obiettivi della Commissione Colestasi.

Tabella 1.2  
CLASSIFICAZIONE TOPOGRAFICA DELLE COLESTASI

<p><b>Colestasi intraepatiche</b></p> <p><i>Da cause parenchimali</i></p> <ul style="list-style-type: none"><li>Colestasi associata ad epatite acuta virale</li><li>Colestasi associata ad epatopatia alcolica</li><li>Colestasi da farmaci</li><li>Colestasi gravidica</li></ul> <p><i>Colestasi su base genetica</i></p> <p><i>Sindromi da vanificazione dei dotti biliari non genetiche</i></p> <ul style="list-style-type: none"><li>Cirrosi biliare primitiva (CBP)</li><li>Colangite autoimmune (o CBP AMA-negativa)</li><li>Sindrome da overlap tra CBP/epatite autoimmune</li><li>Colangite sclerosante primitiva (CSP)*</li><li>Sindrome da overlap tra CSP/epatite autoimmune*</li><li>Duttopenia idiopatica dell'adulto</li></ul> <p><i>Colestasi infettive*</i></p> <p><i>Calcolosi intraepatica</i></p> <p><i>Colestasi neoplastiche*</i></p> <p><i>Colestasi post-trapianto di fegato*</i></p> <p><b>Colestasi extraepatiche</b></p> <p><i>Coledocolitiasi</i></p> <p><i>Stenosi benigne</i></p> <ul style="list-style-type: none"><li>Iatrogene</li><li>Ischemiche</li><li>Stenosi Oddiane</li></ul> <p><i>Stenosi maligne</i></p> <ul style="list-style-type: none"><li>Colangiocarcinoma</li><li>Tumore della papilla</li><li>Tumori del pancreas</li></ul> <p><i>Compressioni estrinseche</i></p>
---

\* possono essere sia intra- che extraepatiche

#### 4. ALGORITMI DIAGNOSTICI GENERALI

Un algoritmo diagnostico generale per la diagnosi di colestasi è illustrato nella fig. 1.1 L'iter diagnostico nella colestasi varia a seconda del tipo di segni o sintomi di sospetto inizialmente presenti. In ogni caso, se l'iniziale valutazione basata sull'anamnesi, l'esame clinico ed i tests di laboratorio confermano il sospetto di colestasi, deve essere eseguita preliminarmente una ecografia epato-biliare, al fine di valutare lo stato delle vie biliari intra ed extraepatiche ed evidenziare eventuali masse od altre cause di ostruzione. Il successivo iter diagnostico differisce in relazione alla presenza/assenza di dilatazione biliare ed alla presenza/assenza di ostruzioni visibili (calcoli, masse tumorali, etc) ed alla possibilità di rimuoverle.

Poiché le tecniche d'immagine oggi disponibili hanno raggiunto un buon livello di standardizzazione e di accuratezza diagnostica, la definizione del percorso diagnostico dipende essenzialmente dal tipo di patologia sospettata clinicamente, dalle caratteristiche del paziente (età, condizioni cliniche generali, presenza di rischio operatorio e/o anestesilogico), dall'osservazione clinica sequenziale e dalla disponibilità locale delle metodiche e dall'esperienza dell'operatore.

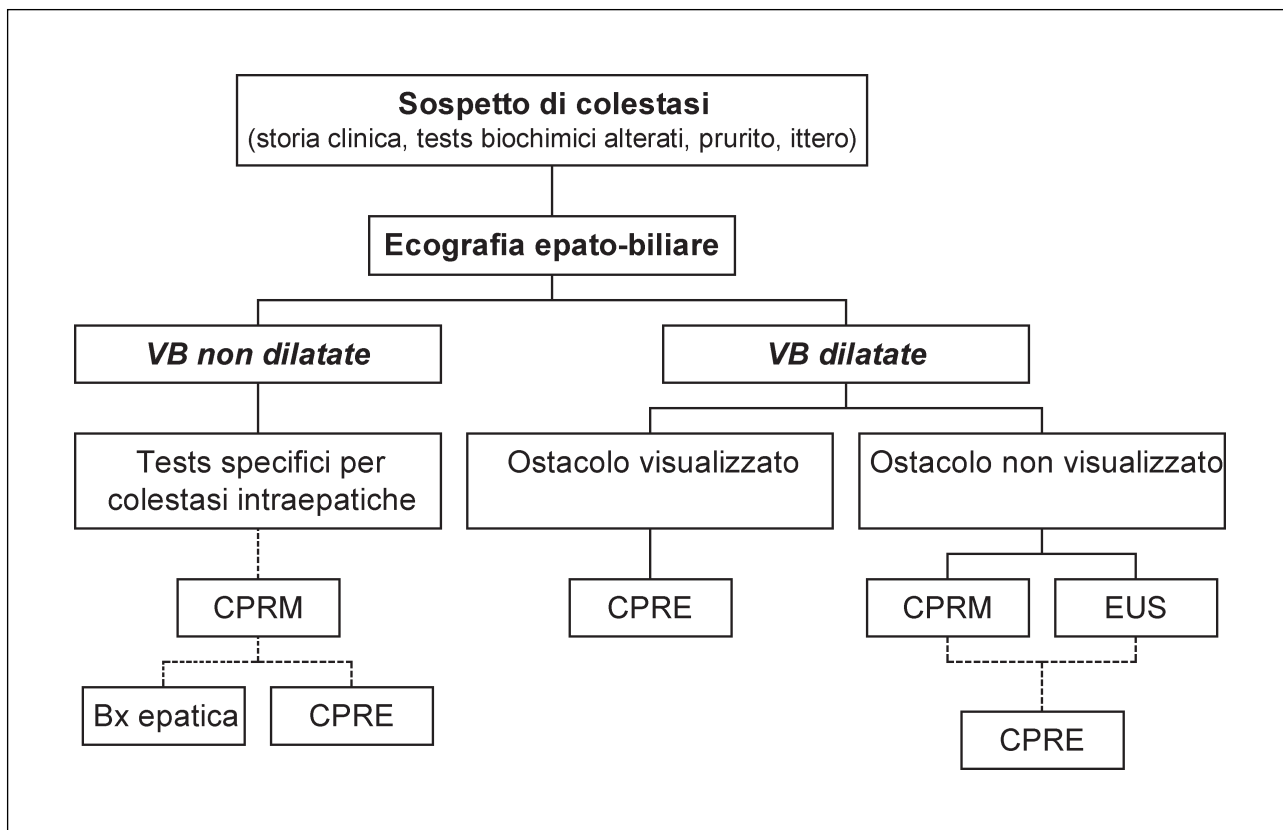
Se non vi è evidenza ecografica di dilatazione delle vie biliari è opportuno innanzitutto eseguire i tests sierologici specifici per l'identificazione di epatopatie colestatiche parenchimali, inclusi i marcatori per epatiti virali, e di sindromi da vanificazione delle vie biliari. Se questi sono negativi è opportuno eseguire una CPRM, che è la metodica più accurata nell'evidenziare eventuali dilatazioni delle vie biliari non rilevate dall'ecografia. In caso di positività di uno o più tests sierologici, o di negatività della CPRM anche se i tests sierologici sono negativi, è indicata la biopsia epatica, se ciò non comporta un eccesso di rischio e se è potenzialmente utile per la gestione clinica del paziente.

Nel sospetto di litiasi della VBP il percorso diagnostico successivo differisce a seconda che il paziente sia già stato sottoposto o meno a sfinterotomia endoscopica (SE) (in tal caso si esegue direttamente una CPRE) ed in relazione all'età ed alla presenza/assenza di elevato rischio chirurgico e/o anestesilogico. Nel paziente di qualunque età con diagnosi ecografica sicura di coledocolitiasi si esegue direttamente la CPRE, la quale, oltre a confermare la diagnosi, offre la potenzialità di estrarre i calcoli o posizionare endoprotesi. Nel paziente in buone condizioni generali, in assenza di una sicura diagnosi US di litiasi, è opportuno eseguire una CPRM (da preferire in quanto non invasiva) o una EUS, essendo entrambe le metodiche dotate di buona accuratezza diagnostica. Questa strategia consente di evitare un utilizzo inappropriato della CPRE, metodica che presenta una morbilità non trascurabile.

Nel sospetto clinico ed ultrasonografico di patologia ostruttiva neoplastica la scelta dell'indagine dipenderà dall'età, dalle condizioni cliniche del paziente e dal rischio anestesilogico-chirurgico. Nei pazienti di età avanzata e ad alto rischio l'indagine di scelta è la CPRE, per la sua elevata accuratezza diagnostica e per le sue possibilità terapeutiche. Nei pazienti in cui è ipotizzabile un trattamento radicale la CPRM+RM è la metodica di scelta dopo l'US, in quanto permette di definire con elevata accuratezza la sede ed il tipo di ostruzione e di valutare la resecabilità del tumore, senza l'ausilio di ulteriori indagini. Viceversa, nel sospetto di neoplasie del tratto distale della via biliare o dell'ampolla di Vater è preferibile utilizzare l'EUS. Quest'ultima può eventualmente seguire anche una TC spirale negativa se persiste un forte sospetto clinico di tumore pancreatico, considerata la sua elevata accuratezza nell'identificare tumori di piccole dimensioni.



Fig. 1.1  
ALGORITMO DIAGNOSTICO GENERALE NELLA COLESTASI



## LE COLESTASI INTRAEPATICHE DELL'ADULTO

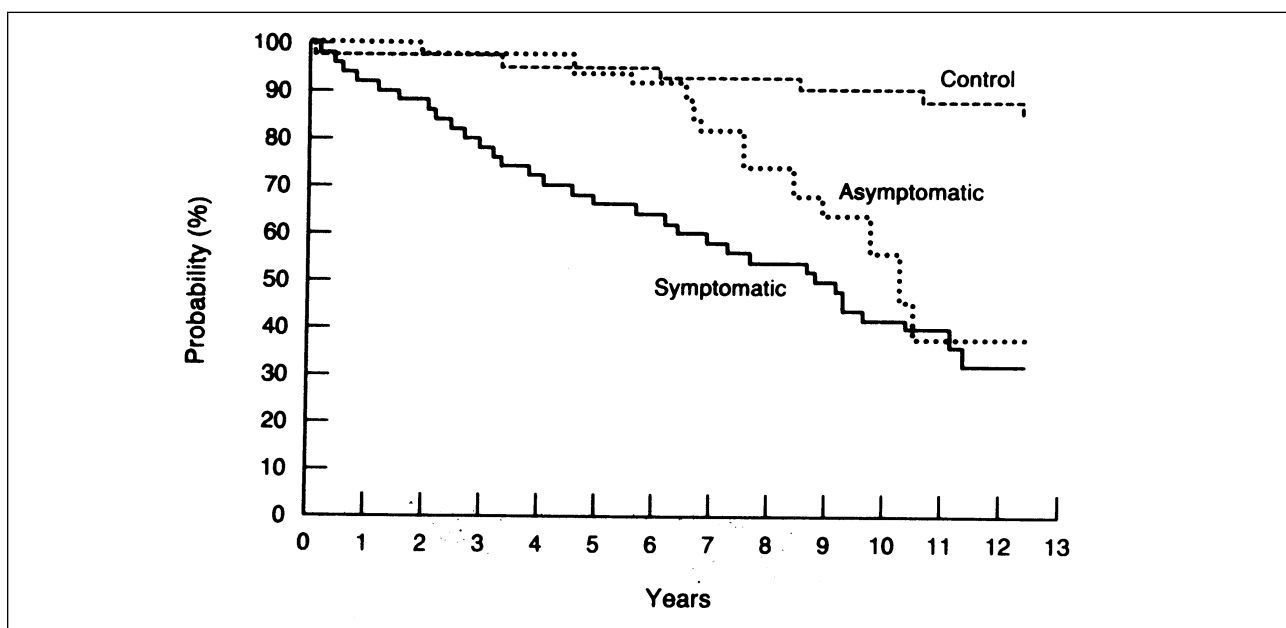
### 2.1 SINDROMI DA VANIFICAZIONE DEI DOTTI BILIARI NON GENETICHE

#### 2.1.1 Cirrosi biliare primitiva (CBP)

La CBP è una malattia epatica colestatica cronica di eziologia sconosciuta che tipicamente interessa le donne di media età. La malattia ha una notevole variabilità geografica, con una prevalenza stimata di 19-151 casi per milione (1). La CBP è caratterizzata dalla distruzione dei dotti biliari intra-epatici interlobulari, da infiammazione granulomatosa portale, da colestasi intralobulare generalmente incompleta e dalla positività degli anticorpi antimitocondrio (AMA), presenti nel 95% dei pazienti, con una specificità del 98% (1) (A1a).

Fig. 2.1

#### SOPRAVVIVENZA ATTUARIALE NELLA CIRROSI BILIARE PRIMITIVA SINTOMATICA ED ASINTOMATICA ED IN UNA POPOLAZIONE DI CONTROLLO



#### Storia naturale

La CBP ha progressione estremamente variabile. I pazienti asintomatici hanno una aspettativa di vita superiore ai pazienti sintomatici ma significativamente inferiore rispetto a controlli sani di pari sesso ed età (1-5). La sopravvivenza media dei pazienti asintomatici è risultata variare tra 10 e 16 anni in due studi con un follow-up fino a 24 anni (2, 3). I 2/3 dei pazienti asintomatici alla prima presentazione sviluppano sintomi (fatica, prurito, ittero, ascite, emorragia da varici esofagee od encefalopatia) nell'arco di 2-4 anni, mentre 1/3 dei pazienti può rimanere senza sintomi anche fino a 10 anni. La sopravvivenza media dei pazienti sintomatici è di circa 7 anni (3-5) (Figura 2.1) Non è stato identificato alcun parametro che consenta di prevedere lo sviluppo dei sintomi, nè che sia di valore prognostico nel paziente asintomatico.

L'associazione con malattie autoimmuni è indicativa di prognosi meno favorevole. Nei pazienti con malattia avanzata, uno dei principali obiettivi del medico è quello di decidere la giusta tempistica per ricorrere al trapianto di fegato. A tale scopo sono stati sviluppati diversi modelli prognostici, basati su analisi di regressione multipla (Cox), i quali prendono in considerazione combinazioni di più variabili. Il più usato è il modello Mayo (tab. 2.1), il quale è anche applicabile nei pazienti in trattamento con UDCA, dove l'elevata accuratezza della predittività di sopravvivenza è stata recentemente dimostrata (6) (A1b). Una critica che viene mossa al modello è di considerare la malattia staticamente, senza tenere conto della sua velocità di progressione. Comune a tutti i modelli prognostici è il valore di bilirubinemia, che rappresenta l'indicatore prognostico più sensibile, con elevatissimo valore predittivo negativo di sopravvivenza (A1a). Non vi è alcuna correlazione tra livelli sierici di AMA e progressione e/o prognosi della malattia, nè tra positività di AMA o anticorpi anti-nucleo (ANA) e prognosi.

Tabella 2.1  
**MAYO RISK SCORE PER IL CALCOLO DELLA SOPRAVVIVENZA NELLA  
CIRROSI BILIARE PRIMITIVA**

$$\text{Mayo Risk Score} = 0.039 \times \text{età (anni)} + 0.871 \times \log \text{bilirubina (m mol/l)} - 2.53 \times \log \text{albumina (g/dl)} + 2.38 \times \log \text{protrombina (secondi)} + 0.859 \times \text{edema (*)}$$

\*: assenza di edema = 0; edema resistente ai diuretici = 1; sensibile ai diuretici = 0.5

### **Criteri diagnostici**

Per la diagnosi di CBP non è stato mai validato un approccio di tipo quantitativo, ne vi sono state "consensus" come invece è stato fatto per la epatite cronica autoimmune (7) o per il danno epatico da farmaci (8). L'unico approccio di tipo quantitativo alla diagnostica della CBP è quello proposto da Taal et al. (9). Tuttavia i criteri diagnostici proposti in questo studio sono criticabili per diversi motivi: non ne è stato infatti calcolato il valore predittivo; non sono stati validati su altre coorti di pazienti, né su pazienti con diverse patologie epatiche croniche; lo studio era mirato a pazienti con CBP certa o probabile, escludendo quelli con diagnosi dubbia; non è stata valutata la riproducibilità dei criteri. Nonostante queste obiezioni, i criteri proposti da Taal et al. (9) sono di facile applicabilità e soprattutto consentono di porre diagnosi definitiva di CBP anche in assenza di biopsia epatica (improponibile nei soggetti anziani o con coagulopatia) e nei pazienti AMA negativi.

**BIBLIOGRAFIA**

1. Kaplan M.M. Primary biliary cirrhosis. *NEJM* 1996; 21: 1570-1580.
2. Balasubramaniam K, Grambsch PM, Wiesner RH, Lindor KD, and Dickson ER. Diminished survival in asymptomatic primary biliary cirrhosis. A prospective study. *Gastroenterology* 1990; 98: 1567-71.
3. Mahl TC, Shockcor W, Boyer JL. Primary biliary cirrhosis: survival of a large cohort of symptomatic and asymptomatic patients followed for 24 years. *Journal of Hepatology* 1994; 20: 707-713
4. James SP. Primary biliary cirrhosis. *NEJM* 1985 Apr 18;312(16):1055-7.
5. Dickson ER, Grambsch PM, Fleming TR, Fisher LD, Langworthy A. Prognosis in primary biliary cirrhosis: model for decision making. *Hepatology* 1989; 10: 1-7.
6. Angulo P, Lindor KD, Therneau TM, Jorgensen RA, Malinchoc M, Kamath PS, Dickson ER. Utilization of the Mayo risk score in patients with primary biliary cirrhosis receiving ursodeoxycholic acid. *Liver* 1999; 19: 115-121.
7. International Autoimmune Hepatitis Group Report: review of criteria for diagnosis of autoimmune hepatitis. *Journal of Hepatology* 1999; 31: 929-938.
8. VA Maria and RM Victorino. Development and validation of a clinical scale for the diagnosis of drug-induced hepatitis. *Hepatology* 1997; 26: 664-669.
9. Taal BG, Schalm SW, Ten Kate FW, Hermans J, Geertzen RG, Feltkamp BE. Clinical diagnosis of primary biliary cirrhosis: a classification based on major and minor criteria. *Hepato-gastroenterology* 1983; 30: 178-182.

*Tabella 2.2*

**CRITERI DIAGNOSTICI PER CIRROSI BILIARE PRIMITIVA (ref. n. 7)**

<u>CRITERI MAGGIORI</u>	<u>CRITERI MINORI</u>
<ul style="list-style-type: none"> <li>- AMA positività &gt; 1:40 (IF indiretta)</li> <li>- Biopsia epatica con lesioni dei dotti interlobulari compatibili con CBP</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- prurito che richiede trattamento</li> <li>- ittero con normalità della coagulazione</li> <li>- fosfatasi alcalina &gt; a 2 volte i v.n.</li> <li>- IgM superiori a 2.8 g/L</li> <li>- Schirmer test +(&lt;10 mm di secrezione lacrimale in 5 min)</li> </ul>

*Diagnosi definitiva di CBP:*  
 2 criteri maggiori + 2 criteri minori, oppure 1 criterio maggiore + 4 criteri minori

*Diagnosi probabile di CBP:*  
 2 criteri maggiori, oppure 1 criterio maggiore + 2 criteri minori

## TERAPIA

Poiché la cirrosi biliare primitiva è la più frequente sindrome da vanificazione dei dotti biliari e rappresenta una sorta di prototipo di colestasi intraepatica, vi è stata nell'ultimo ventennio una notevole attenzione da parte della ricerca clinica per individuare efficaci modalità di trattamento. La ricerca si è inizialmente rivolta allo studio di farmaci ad azione immunosoppressiva, antinfiammatoria ed antifibrotica. Più recentemente si è orientata soprattutto allo studio dell'acido ursodesossicolico (UDCA), un sale biliare di-idrossilato che presenta la peculiare capacità di modificare in senso idrofilico le caratteristiche fisico-chimiche del pool degli acidi biliari presenti nel circolo entero-epatico. Attualmente, uno degli obiettivi di maggiore interesse è la definizione dell'efficacia terapeutica dell'associazione dell'UDCA con farmaci immunosoppressivi. L'efficacia di farmaci utili nel trattamento della CBP dovrebbe essere valutata in rapporto alla loro capacità di influire favorevolmente sui seguenti indicatori di risposta, in ordine decrescente di importanza: 1) sopravvivenza e sopravvivenza libera da trapianto epatico; 2) insorgenza di complicanze maggiori della cirrosi epatica (ascite, encefalopatia epatica, sanguinamento da varici esofagee, epatocarcinoma); 3) livelli di bilirubinemia ed altri indici prognostici; 4) lesioni istologiche e sintomi specifici (prurito, astenia); 5) indicatori biochimici di colestasi (AST, ALT, gamma-GT, fosfatasi alcalina). In realtà gli studi condotti con i diversi farmaci di seguito indicati non sempre hanno tenuto conto di questi obiettivi terapeutici e relativamente pochi hanno fornito dati sugli effetti sulla sopravvivenza e sulle complicanze della malattia.

**Osservazioni:** *L'esecuzione di studi sugli effetti di una terapia volta a modificare la storia naturale della CBP è di particolare difficoltà. L'estrema variabilità del decorso clinico richiede un'osservazione su un campione di adeguata numerosità, difficilmente disponibile in una patologia relativamente rara. Inoltre, risultano di particolare rilevanza i problemi relativi alle misure di efficacia. L'istologia è gravata dalla compresenza delle lesioni caratteristiche di stadi differenti della malattia nello stesso organo: la variabilità dovuta al campionamento ne rende il valore molto labile come misura di efficacia; d'altra parte non sono disponibili altri validi marcatori surrogati di efficacia. La prevenzione degli eventi clinicamente rilevanti, sino alla morte e al trapianto, costituisce l'obiettivo primario della terapia di una malattia cronica. Tuttavia la determinazione della loro incidenza risulta estremamente difficoltosa in una malattia dal decorso solitamente esteso sull'arco di decenni, particolarmente in considerazione del fatto che i casi diagnosticati in fase precoce costituiscono una parte crescente delle casistiche. Il trapianto di fegato o il decesso, che sono pertanto gli outcomes possibili e insostituibili, presentano anch'essi limitazioni: è infatti estremamente difficile basare studi sul decesso, mentre lo stesso trapianto di fegato non rappresenta un evento "veramente oggettivo" perché l'indicazione alla candidatura è posta dallo sperimentatore, dunque passibile di errori. Tutto ciò rende ragione dell'importanza di un lungo periodo di osservazione negli studi volti alla valutazione di trattamenti in grado di modificare l'effettivo decorso della malattia.*

Tabella 2.3

INDICAZIONI AL TRATTAMENTO CON ACIDO URSODESOSSICOLICO (UDCA) NELLA CIRROSI BILIARE PRIMITIVA IN RELAZIONE ALLO STADIO CLINICO ED ISTOLOGICO DI MALATTIA

		<i>Livello di evidenza</i>
<b>Stadio avanzato</b> (bilirubina > 10 mg/dl)	nessun trattamento medico efficace UDCA non indicato	A1b
<b>Pazienti itterici</b> (>2 bilirubina < 10 mg/dl)	UDCA utilità dubbia Efficacia dubbia	A1b
<b>Pazienti sintomatici</b> (con bilirubina < 2 mg/dl)	UDCA indicato Efficacia dimostrata	A1b
<b>Pazienti asintomatici</b> (con stadio istologico III-IV)	UDCA indicato Efficacia dimostrata	A1b
<b>Pazienti asintomatici</b> (con stadio istologico I-II)	UDCA utilità dubbia Efficacia non dimostrata	D5

**FARMACI ANTIFIBROTICI**

**D-PENICILLAMINA**

L'elevata concentrazione intraepatica di rame osservata nei pazienti con CBP ha suggerito all'inizio degli anni ottanta l'impiego terapeutico della D-penicillamina che possiede anche un blando effetto antifibrotico ed immunosoppressivo. Negli 8 studi controllati pubblicati, peraltro poco uniformi per schemi posologici e caratteristiche dei pazienti arruolati e che si riferiscono a poco meno di 1000 soggetti, si è osservato solo un modesto e transitorio miglioramento degli indici biochimici, non accompagnato da alcun miglioramento della sopravvivenza (B2b). L'impiego di questo farmaco è quindi oggi sconsigliato.

**Colchicina**

La colchicina è stata valutata in 3 studi clinici controllati (1-3). Alla dose di circa 1 mg al giorno, la colchicina ha ridotto i livelli sierici degli enzimi epatici mentre più variabile è stato l'effetto sui livelli di albumina e bilirubina. Il trattamento non ha prevenuto le complicanze della cirrosi, né modificato la sopravvivenza, anche dopo un periodo di trattamento di 8 anni (4). Tuttavia, quando i risultati dei tre studi sono stati combinati, il gruppo trattato con colchicina ha presentato un significativo prolungamento della sopravvivenza rispetto al gruppo di controllo (5). In nessuno di questi studi è stato però evidenziato un miglioramento dei sintomi e del quadro istologico (A1b). Pertanto, sebbene la scarsa tossicità della colchicina ed i lievi miglioramenti descritti a seguito della sua somministrazione ne favoriscano l'impiego in trattamenti a lungo termine, non ci sono dati sufficienti per suggerirne l'impiego generalizzato, in monoterapia, al di fuori di trials controllati.

## BIBLIOGRAFIA

1. Kaplan MM, Alling DW, Zimmerman HJ, Wolfe HJ, Sepersky RA, Hirsch GS, et al. A prospective trial of colchicine for primary biliary cirrhosis. *N Eng J Med* 1986;315:1448-1454.
2. Warnes TW, Smith A, Lee FI, Heboubi N, Johnson P, Hunt L. A controlled trial of colchicine in primary biliary cirrhosis. Trial design and preliminary report. *J Hepatol* 1987;5:1-7.
3. Bodenheimer Jr H, Schaffner F, Pezzullo J. Evaluation of colchicine therapy in primary biliary cirrhosis. *Gastroenterology* 1988;95:124-129
4. Zifroni A, Schaffner F. Long-term follow-up of patients with primary biliary cirrhosis on colchicine therapy. *Hepatology* 1991;14:990-993.
5. Kaplan MM. The use of methotrexate, colchicine and other immunomodulatory drugs in the treatment of primary biliary cirrhosis. *Semin Liver Dis* 1997;17:129-136.

## FARMACI IMMUNOSOPPRESSORI

### Corticosteroidi

Uno studio in doppio cieco del 1989 ha dimostrato che il trattamento con prednisolone a bassa dose (10 mg al giorno) per un anno migliora i sintomi e gli indici di colestasi (1) (B2b). Lo stesso studio, proseguito per ulteriori due anni in singolo cieco (2), ha mostrato un miglioramento del quadro istologico in alcuni pazienti in fase non cirrotica ed una modesta riduzione degli indici biochimici. Le piccole dimensioni della casistica (36 pazienti) e le limitazioni metodologiche dello studio non consentono di trarre conclusioni circa eventuali effetti sulla progressione della malattia e sulla sopravvivenza. Il prednisolone ha peraltro marcatamente ridotto la densità minerale ossea, già dopo un anno di trattamento, con conseguenze sfavorevoli sui sintomi e sulla evoluzione dell'osteopenia (B2b). Pertanto, i corticosteroidi dovrebbero al momento essere impiegati solo nell'ambito di studi controllati. Tuttavia, in casi selezionati, come i pazienti con concomitanti patologie del connettivo oppure con sindrome da overlap con epatite autoimmune, l'uso di steroidi è giustificato (3). In questi casi è consigliabile effettuare un concomitante trattamento dell'osteopenia (4) (D5).

## BIBLIOGRAFIA

1. Mitchison HC, Bassendine MF, Malcolm AJ, Watson AJ, Record CO, James OF. A pilot double blind, controlled 1-year trial of prednisolone treatment in primary biliary cirrhosis: Hepatic improvement but greater bone loss. *Hepatology* 1989;10:420-429.
2. Mitchison HC, Palmer JM, Bassendine MF, Watson AJ, Record CO, James OF. A controlled trial of prednisolone treatment in primary biliary cirrhosis. Three-year results. *J Hepatol* 1992;15:336-344.
3. Chazouilleres O, Wendum D, Serfaty L, Montebault S, Rosmorduc O, Poupon R. Primary biliary cirrhosis-autoimmune hepatitis overlap syndrome: clinical features and response to therapy. *Hepatology* 1998;28:296-301.
4. Chazouilleres O, Wendum D, Serfaty L, Montebault S, Rosmorduc O, Poupon R. Primary biliary cirrhosis-autoimmune hepatitis overlap syndrome: clinical features and response to therapy. *Hepatology* 1998;28:296-301.



### Azatioprina

L'azatioprina è stata valutata in due ampi studi clinici controllati, uno inglese ed uno in ambito europeo (1,2). Il trattamento non ha determinato miglioramento degli indici biochimici, nè del quadro istologico. Una rielaborazione dei risultati dello studio europeo ha mostrato un modesto miglioramento della sopravvivenza nel gruppo trattato con azatioprina. La mancanza di un miglioramento degli indicatori biochimici ed istologici suggerisce tuttavia una cauta interpretazione dei risultati, peraltro inficiati anche dall'elevata percentuale di pazienti che non si è presentata al controllo o che ha interrotto il trattamento per la comparsa di effetti collaterali (3). Pertanto, considerata anche la scarsa tollerabilità, l'azatioprina non trova oggi indicazione da sola nel trattamento della CBP (A1b). E' attualmente in corso uno studio multicentrico europeo disegnato per valutare gli eventuali effetti additivi all'acido ursodesossicolico di corticosteroidi ed azatioprina (4).

### BIBLIOGRAFIA

1. Heathcote EJ, Ross A, Sherlock S. A prospective controlled trial of azathioprine in primary biliary cirrhosis. *Gastroenterology* 1976;70:656-660.
2. Christensen E, Neuberger J, Crowe J, Altman DG, Popper H, Portmann B, Doniach D, Ranek L, Tygstrup N, Williams R. Beneficial effect of azathioprine and prediction of progression in primary biliary cirrhosis. Final results of an international trial. *Gastroenterology* 1985;89:1084-1091.
3. Roll J. A new treatment for primary biliary cirrhosis? *Gastroenterology* 1985;89:1195-1199.
4. Van Hoogstraten HJF, Wolfhagen FHJ, Van Berge-Henegouwen GP, Schalm SW, ten Kate FJW, Hop WCJ, van Buuren HR for the Dutch PBC Study Group. Combined bile acid-immunosuppressive therapy for primary biliary cirrhosis: results of 1-year multicentre, placebo controlled trial. *Hepatology* 1996;24:168A.

### Ciclosporina

L'efficacia della ciclosporina è stata valutata in 2 studi controllati a breve termine ed in uno multicentrico con un periodo di osservazione di 6 anni in cui sono stati arruolati 349 pazienti (1). In tale studio la ciclosporina è stata somministrata al dosaggio di 3 mg/Kg, modificandolo in modo da mantenere i livelli sierici al di sotto di quelli efficaci a prevenire il rigetto nei pazienti trapiantati. In tutti gli studi si è osservato un modesto miglioramento o un più lento peggioramento degli indici di colestasi, della bilirubinemia e dell'albuminemia. Il trattamento non ha determinato alcun beneficio sul prurito, né alcuna modificazione del quadro istologico (1). L'effetto sulla sopravvivenza sembra essere trascurabile; una significatività statistica è stata raggiunta solo dopo correzione dello sbilanciamento in termini di gravità di malattia tra i due gruppi di trattamento. La ciclosporina ha determinato, oltre ad un aumento significativo della creatinemia, la comparsa di numerosi effetti collaterali, che nel 5% dei casi hanno richiesto la sospensione del trattamento (A1b). Pertanto, vista l'efficacia limitata del farmaco sulla sopravvivenza e la sua scarsa maneggevolezza è poco ragionevole raccomandare ulteriori studi.

### BIBLIOGRAFIA

1. Lombard M, Portmann B, Neuberger J, Williams R, Tygstrup N, Ranek L, et al. Cyclosporine A treatment in primary biliary cirrhosis: results of long-term placebo controlled trial. *Gastroenterology* 1993;104:519-526.



### **Methotrexate**

Il methotrexate è stato sperimentato nella CBP a dosaggi compresi tra 7,5 e 15 mg a settimana, una posologia nettamente inferiore a quella impiegata nei trattamenti antitumorali e simile a quella utilizzata per il trattamento della psoriasi e dell'artrite reumatoide. A tale dose il methotrexate non si comporta come inibitore del metabolismo dell'acido folico, ma piuttosto come immunomodulante/antinfiammatorio. Il farmaco è stato proposto dopo l'osservazione di miglioramenti degli indici enzimatici e dei sintomi, osservati in uno studio pilota su pazienti con CBP in fase pre-cirrotica (1). Tali effetti sono però stati confermati solo da uno studio randomizzato effettuato dallo stesso gruppo di ricercatori (2), mentre un più recente studio controllato in doppio-cieco ha smentito un'efficacia a lungo termine (6 anni di terapia) del farmaco (3) (A 1b). Il methotrexate rimane comunque oggi un farmaco controverso sulla scorta di spiccate variazioni nella risposta individuale (4,5). Oltre alla trombocitopenia che si può osservare a lungo termine, nel 14% dei pazienti trattati insorge una polmonite interstiziale, complicanza potenzialmente grave, anche se reversibile. Pertanto, il methotrexate non è attualmente indicato nei pazienti con CBP in stadio cirrotico. La sua efficacia, comunque imprevedibile, potrebbe essere limitata ad un sottogruppo di pazienti in stadio pre-cirrotico che non abbiano risposto al trattamento con UDCA e con malattia in evidente peggioramento.

### **BIBLIOGRAFIA**

1. Kaplan MM, Knox TA. Treatment of primary biliary cirrhosis with low-dose weekly methotrexate. *Gastroenterology* 1991;101:1332-1338.
2. Kaplan MM, Schmid C, McKusick A, Provenzale D, Sharma A, Sepe T. Double-blind trial of methotrexate (MTX) versus colchicine (COLCH) in primary biliary cirrhosis. *Hepatology* 1993;18:176A.
3. Hendrickse MT, Rigney E, Giaffer MH, Soomro I, Triger DR, Underwood JC, Gleeson D. Low-dose methotrexate is ineffective in primary biliary cirrhosis: long-term results of a placebo-controlled trial. *Gastroenterology* 1999;117:400-407.
4. Kaplan MM, DeLellis RA, Wolfe HJ. Sustained biochemical and histologic remission of primary biliary cirrhosis in response to medical treatment. *Ann Intern Med* 1997;126:682-688
5. Kaplan MM, Schmid C, Provenzale D, Sharma A, Dickstein G, McKusick A. A prospective trial of colchicine and methotrexate in the treatment of primary biliary cirrhosis. *Gastroenterology* 1999;117:1173-1180.

### **Clorambucil**

L'agente alchilante clorambucil è stato sperimentato in uno studio pilota su 24 pazienti (1). Un modesto miglioramento degli enzimi epatici, della bilirubina sierica, dei livelli di albumina e di IgM è stato osservato dopo due anni di follow-up. Sul piano istologico è stata riportata una modesta riduzione dell'infiltrato infiammatorio portale, senza modificazioni del grado di fibrosi (B2b). Gli effetti del clorambucil sulla sopravvivenza non sono stati valutati. Considerata la tossicità del farmaco ed il suo potenziale mutageno, non appare giustificato alcun ulteriore studio del clorambucil nella CBP.

### **BIBLIOGRAFIA**

1. Hoofnagle JH, Davis GL, Schafer DF, Peters M, Avigan MI, Pappas SC, et al. Randomized trial of chlorambucil for primary biliary cirrhosis. *Gastroenterology* 1986;91:1327-1334.

### ***Acido ursodesossicolico (UDCA)***

Sono stati condotti numerosi ed ampi studi controllati. Essi hanno documentato non solo il miglioramento dell'espressione biochimica della malattia, ma anche la modificazione della sua storia naturale, con aumento della sopravvivenza e riduzione del ricorso al trapianto di fegato, a fronte di effetti tossici del tutto trascurabili (A1b). Tuttavia una recente metanalisi, attualmente oggetto di controversia, che ha compreso tutti gli RCTs pubblicati e 6 studi sulle fasi di "switch-over" (1) non ha dimostrato differenze statisticamente significative tra l'incidenza di morte, di trapianto e di sviluppo delle complicanze della cirrosi tra pazienti trattati con UDCA o placebo, malgrado la presenza di un trend favorevole nei gruppi trattati. Nella maggior parte degli studi pubblicati la dose di UDCA utilizzata è stata di 13-15 mg/Kg/die, in conformità con le dosi utilizzate per la dissoluzione dei calcoli biliari; tuttavia, va ricordato che la colestasi comporta una profonda modificazione della farmacocinetica dell'UDCA. È stato proposto di adottare le seguenti definizioni di risposta ottimale, subottimale ed assente: nei pazienti con valori di base di bilirubina superiori alla norma, la risposta ottimale all'UDCA deve considerarsi la sua normalizzazione, in quanto, questi pazienti hanno un'aspettativa di vita uguale ai pazienti con bilirubina normale senza trattamento (9). Al contrario, nei pazienti in cui la bilirubina non si normalizza in corso di trattamento, l'incremento della bilirubina durante il follow-up è simile ai pazienti non trattati (9). Nei pazienti che iniziano il trattamento con UDCA con valori di bilirubina normale, la risposta ottimale deve essere considerata la normalizzazione della fosfatasi alcalina. Al contrario, si considera risposta sub-ottimale una riduzione senza normalizzazione della fosfatasi alcalina ed una risposta assente la non modificazione o l'incremento della fosfatasi alcalina (7, 9, 10) (D5).

Un problema dibattuto è l'indicazione al trattamento per specifiche categorie di pazienti. L'UDCA è sicuramente indicato per i pazienti con malattia sintomatica o in uno stadio istologico avanzato (2-5) (A1b). Nei pazienti in stadio iniziale di malattia l'indicazione ad una terapia a tempo indeterminato è molto dibattuta, tenuto conto che l'aspettativa di vita per questo sottogruppo non si discosta sostanzialmente dalla popolazione generale (6). Inappropriato appare inoltre l'intervento terapeutico nei pazienti con ittero ingravescente, che rappresenta una fase pre-terminale della malattia (7, 8) (A1b). Infatti, quando la maggior parte dei dotti biliari è stata distrutta, non rimane più spazio per alcuna terapia medica e l'unica opzione residua è il trapianto di fegato.

### ***Associazioni terapeutiche con l'UDCA***

Sono state sperimentate alcune combinazioni terapeutiche dell'UDCA con farmaci immunosoppressivi e/o antifibrotici. I risultati ottenuti con l'aggiunta del methotrexate sono stati molto modesti o, addirittura, negativi (11,12). L'aggiunta di cortisone sembra invece in grado di migliorare significativamente l'espressione biochimica della malattia, il prurito (13) ed anche l'istologia (14) (B2b). L'ulteriore aggiunta di azatioprina non è al momento giustificata poiché i dati disponibili sono pochi ed indicano un miglioramento istologico minimo rispetto alla monoterapia con UDCA (15). Per la combinazione di UDCA con colchicina i dati relativi ad una popolazione più consistente non mostrano alcun miglioramento del prurito, mentre è stato osservato un miglioramento degli indici di necrosi e colestasi più marcato rispetto alla monoterapia con UDCA (B2b). In uno studio multicentrico italiano (16) è stato riportato un trend verso una minore frequenza di fallimenti terapeutici al limite della significatività statistica. I dati relativi alla sopravvivenza non evidenziano alcuna differenza tra la combinazione con colchicina e monoterapia con UDCA. Recentemente è stata valutata l'efficacia della budesonide, un nuovo glucocorticoide che, in virtù dell'alta affinità recettoriale e l'elevato metabolismo epatico di primo passaggio, induce scarsi effetti collaterali a livello osseo. Il farmaco è stato somministrato per 24 mesi, alla dose di 9 mg al giorno, in associazione con l' UDCA in 2 RCT in doppio cieco. Solo uno di questi studi ha dimostrato la superiorità della combinazione rispetto

alla monoterapia con il sale biliare (17, 18). In conclusione, per nessuna di queste combinazioni è stato sinora dimostrato un effetto positivo su parametri clinicamente rilevanti, forse per la brevità degli studi condotti e la scarsità di pazienti arruolati. Sono pertanto necessari ulteriori RCT a lungo termine e su casistiche più ampie.

## BIBLIOGRAFIA

1. Goulis J, Leandro G, Burroughs AK. Randomised controlled trials of ursodeoxycholic-acid therapy for primary biliary cirrhosis: a meta-analysis. *Lancet* 1999;354:1053-1060.
2. Poupon RE, Poupon R, Balkau B and The UDCA-PBC study group. Ursodiol for the long treatment of primary biliary cirrhosis. *N Engl J Med* 1994; 330: 1342-1347.
3. Heathcote EJ, Caugh-Dudek K, Walker V, Bailey RJ, Blendis RJ, Blendis LM. The Canadian multicentre double-blind randomised controlled trial of ursodeoxycholic acid in primary biliary cirrhosis. *Hepatology* 1994; 19: 1149-1156.
4. Lindor KD, Dickson ER, Baldus WP, Jorgensen RA, Ludwig J, Martaugh PA, Harrison JM. Ursodeoxycholic acid in the treatment of primary biliary cirrhosis. *Gastroenterology* 1994; 106: 1284-1290.
5. Poupon RE, Lindor KD, Caugh-Dudek K, Dickson ER, Poupon R, Heathcote EJ. Combined analysis of randomised controlled trials of ursodeoxycholic acid in primary biliary cirrhosis. *Gastroenterology* 1997; 113: 884-890.
6. Kaplan M.M. Primary biliary cirrhosis. *NEJM* 1996; 21: 1570-1580.
7. Heathcote EJ. Management of primary biliary cirrhosis. *Hepatology* 2000; 31: 1005-1013.
8. Combes B, Carithers RL, Maddrey WC, Lin D, McDonald MF, Wheler DE, Eigenbrodt EH. A randomised, double-blind, placebo-controlled trial of ursodeoxycholic acid in primary biliary cirrhosis. *Hepatology* 1995; 22: 759-766.
9. Poupon RE. Ursodeoxycholic acid for primary biliary cirrhosis: lessons from the past--issues for the future. *J Hepatol.* 2000 Apr;32(4):685-8.
10. Poupon R, Poupon RE. Treatment of primary biliary cirrhosis. *Baillieres Best Pract Res Clin Gastroenterol* 2000 ;14(4):615-28.
11. Lindor KD, Dickson ER, Jorgensen RA, Anderson ML, Wiesner RH, Gores GJ, et al. The combination of ursodeoxycholic acid and methotrexate for patients with primary biliary cirrhosis: the results of a pilot study. *Hepatology* 1995;22:1158-1162.
12. Gonzalez-Koch A, Brahm J, Antezana C, Smok G, Cumsille MA. The combination of ursodeoxycholic acid and methotrexate for primary biliary cirrhosis is not better than ursodeoxycholic acid alone. *J Hepatol* 1997;27:143-149.
13. Wolfhagen FH, van Buuren HR, Schalm SW,. Combined treatment with ursodeoxycholic acid and prednisone in primary biliary cirrhosis. *Neth J Med* 1994;44:84-90.
14. Leuschner M, Guldutuna S, You T, Hubner K, Bhatti S, Leuschner U. Ursodeoxycholic acid and prednisolone versus ursodeoxycholic acid and placebo in the treatment of early stages of primary biliary cirrhosis. *J Hepatol* 1996;25:49-57.
15. Van Hoogstraten HJF, Wolfhagen FHJ, Van Berge-Henegouwen GP, Schalm SW, ten Kate FJW, Hop WCJ, van Buuren HR for the Dutch PBC Study Group. Combined bile acid-immunosuppressive therapy for primary biliary cirrhosis: results of 1-year multicentre, placebo controlled trial. *Hepatology* 1996;24:168A.
16. Almasio P, Provenzano G, Battezzati PM, Podda M, Todros L, Rosina F, Saccoccio G, Manenti F, Floreani AR, Chiamonte M, Ballardini G, Bianchi F, Pagliaro L. The Italian multicentre randomized controlled trial of ursodeoxycholic acid plus colchicine in symptomatic primary biliary cirrhosis. *Hepatology* 1994;20:267A.

17. Leuschner M, Maier KP, Schlichting J, Strahl S, Herrmann G, Dahm HH, Ackermann H, Happ J, Leuschner U. Oral budesonide and ursodeoxycholic acid for treatment of primary biliary cirrhosis: results of a prospective double-blind trial. *Gastroenterology* 1999;117:918-925.
18. Angulo P, Smith C, Jorgensen RA, Keach JC, Dickson ER, Lindor KD. Budesonide in the treatment of patients with primary biliary cirrhosis with a suboptimal response to ursodeoxycholic acid. *Hepatology* 1999;30:471

### 2.1.2 Colangite autoimmune (Cirrosi Biliare Primitiva AMA negativa)

Il termine di colangite autoimmune fu introdotto nel 1987 (1) nel descrivere tre pazienti di sesso femminile con biopsia epatica compatibile per CBP, ma AMA negativi, ANA positivi e con ERCP normale e buona risposta clinica e biochimica al trattamento con prednisolone ed azatioprina. La stessa terminologia fu successivamente usata anche da altri autori (2), ed è quindi entrata nell'uso comune per identificare una patologia caratterizzata da un quadro istologico compatibile per CBP, ma con negatività per AMA e positività ad alto titolo per ANA. La negatività per AMA all'immunofluorescenza indiretta è stata anche confermata mediante ELISA o immunoblotting, a dimostrazione della reale esistenza di un sottogruppo (circa il 3%) di CBP AMA negative (3). Numerosi studi hanno successivamente dimostrato che colangite autoimmune e CBP sono sovrapponibili per presentazione e decorso clinico, quadro istologico, anomala espressione di PDC-E2 sul polo apicale delle cellule biliari e risposta terapeutica all'acido ursodesossicolico ed ai corticosteroidi (4-6) (A1b). Pertanto, le attuali evidenze indicano che la colangite autoimmune sia una variante AMA negativa della cirrosi biliare primitiva e, pertanto, i termini di colangite autoimmune e CBP AMA negativa possono considerarsi sinonimi.

### BIBLIOGRAFIA

1. Brunner G, Klinge O. A chronic destructive non-suppurative cholangitis-like disease picture with antinuclear antibodies. *Dtsch Med Wochenschr* 1987; 112: 1454-1458.
2. Ben-Ari Z, Dhillon AP, and Sherlock S. Autoimmune cholangiopathy: part of the spectrum of autoimmune chronic active hepatitis. *Hepatology* 1993; 18: 10-15.
3. Michieletti P, Wanless IR, Katz A, Scheuer PJ, Yeaman SJ, Bassendine MF, Palmer JM, Heathcote EJ. Antimitochondrial antibody negative primary biliary cirrhosis: a distinct syndrome of autoimmune cholangitis. *Gut* 1994; 35: 260-265.
4. Goodman ZD, McNally PR, Davis DR, Ishak KG. Autoimmune cholangitis: a variant of primary biliary cirrhosis. Clinico-pathologic and serologic correlations in 200 cases. *Dig Dis Sci* 1995; 40: 1232-42,
5. Invernizzi P, Crosignani A, Battezzati PM, Covini G, De Valle G, Larghi A, Zuin M, Podda M. Comparison of the clinical features and clinical course of antimitochondrial antibody-positive and -negative primary biliary cirrhosis. *Hepatology* 1997; 25: 1090-1095;
6. Tsuneyama K, Van De Water J, Van Thiel D, Coppel R, Ruebner B, Nakanuma Y, Dickson ER, and Gershwin ME. Abnormal expression of PDC-E2 on the apical surface of biliary epithelial cells in patients with antimitochondrial antibody-negative primary biliary cirrhosis *Hepatology* 1995; 22: 1440-1446.

## CIRROSI BILIARE PRIMITIVA (CBP) E COLANGITE AUTOIMMUNE

### Linee guida diagnostiche

- *La CBP è una malattia epatica colestatica cronica progressiva di eziologia sconosciuta, prevalente nella donne di media età, caratterizzata dalla positività degli anticorpi antimitocondrio (AMA), presenti nel 95% dei pazienti, con una specificità del 98% (A1a).*
- *La biopsia epatica non è di norma necessaria per la diagnosi (D5). Caratteri istopatologici distintivi sono la distruzione dei dotti biliari intra-epatici interlobulari, l'infiammazione granulomatosa portale e la colestasi intralobulare.*
- *La colangite autoimmune è una variante AMA negativa della CBP (A1b).*
- *La bilirubinemia è l'indicatore prognostico più sensibile nella CBP, avendo un elevatissimo valore predittivo negativo di sopravvivenza (A1a).*
- *La sopravvivenza può essere stimata in modo attendibile con il Mayo Risk Score (A1b).*

### Linee guida terapeutiche

- *Nessun farmaco immunosoppressivo od antifibrotico in monoterapia trova giustificazione d'uso sulla base delle evidenze disponibili (A1b).*
- *Numerosi studi controllati hanno dimostrato che l'assunzione orale di UDCA, alla dose di 15 mg/kg/die, migliora l'espressione biochimica della malattia e modifica favorevolmente la storia naturale, con aumento della sopravvivenza e riduzione del ricorso al trapianto di fegato, a fronte di effetti collaterali trascurabili (A1b). Tuttavia ciò non è del tutto confermato da una recente metanalisi oggetto di controversia (A1a).*
- *L'UDCA è indicato nei pazienti con malattia sintomatica o in uno stadio istologico avanzato. L'indicazione è controversa nei pazienti asintomatici e l'UDCA non è indicato nei pazienti itterici in fase pre-terminale (D5).*
- *I pazienti con CBP AMA negativa devono essere trattati come i pazienti AMA positivi (A1b).*
- *I pazienti con sindrome da overlap tra CBP ed epatite autoimmune dovrebbero essere trattati con UDCA e farmaci immunosoppressori, quali i corticosteroidi (D5).*
- *Per determinate combinazioni dell'UDCA con farmaci immunosoppressivi o antifibrotici (steroidi, colchicina, budesonide) sono riportati alcuni risultati positivi, tuttavia per nessuna vi è ancora evidenza di efficacia su parametri clinicamente rilevanti. Sono pertanto necessari ulteriori trials controllati (A1b).*
- *Nei pazienti pre-terminali l'unica opzione terapeutica è il trapianto di fegato, i cui risultati sono eccellenti (A1a).*



### 2.1.3 Duttopenia idiopatica dell'adulto

La duttopenia idiopatica dell'adulto è una rara sindrome colestatica causata dalla scomparsa dei dotti biliari interlobulari riscontrabile in più del 50% degli spazi portalì. Per la diagnosi è necessario escludere altre cause di duttopenia ed in particolare l'esposizione prolungata a farmaci (FANS, barbiturici, clorpromazina, steroidi, antiepilettici). La duttopenia idiopatica dell'adulto può presentarsi sotto forma di colestasi progressiva che comporta in breve tempo la necessità di trapianto di fegato (1). Tuttavia, sono stati recentemente descritti pazienti che hanno assente o scarsa progressione di malattia e che rispondono al trattamento con UDCA normalizzando i livelli di g-GT e fosfatasi alcalina (2).

### BIBLIOGRAFIA

1. Dominguez-Antonaya M, Coba-Ceballos JM, Gomez-Rubio M, de Cuenca B, Ortega-Munoz P, Garcia J. Idiopathic adulthood ductopenia: a diagnosis: two clinicopathologic courses. *J Clin Gastroenterol* 2000 Mar;30(2):210-2.
2. Moreno A, Careno V, Cano A, Gonzalez C. Idiopathic biliary ductopenia in adults without symptoms of liver disease. *N Engl J Med* 1997; 336:835-838.

### 2.1.4 Colangite sclerosante primitiva (CSP)

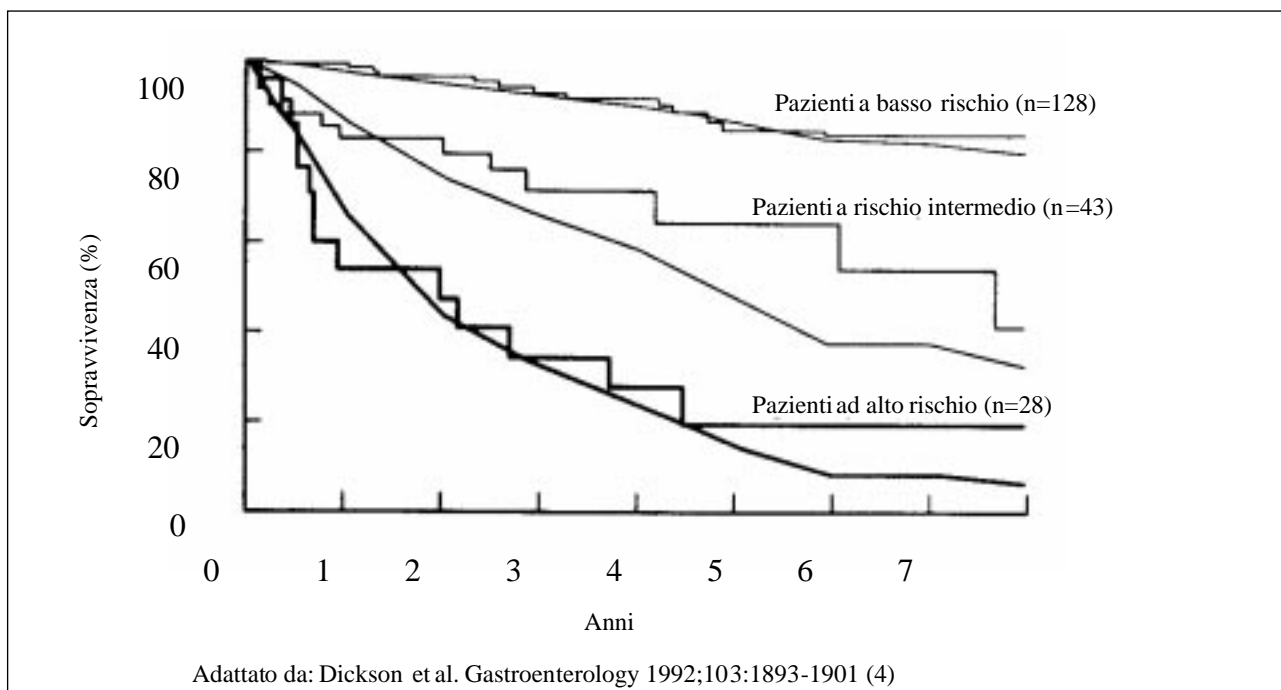
La colangite sclerosante primitiva (CSP) dell'adulto è una sindrome colestatica ad eziologia ignota, associata nel 50-75% dei casi a malattie infiammatorie croniche intestinali (nei 2/3 dei casi a colite ulcerosa) (1-2). E' una patologia cronica, caratterizzata dalla distruzione infiammatoria e fibrosi obliterativa dei dotti epatici intra e/o extraepatici, lentamente progressiva, a decorso oscillante, e con esito in cirrosi biliare in assenza di precedenti interventi sulle vie biliari, esclusa la semplice colecistectomia (D5). La CSP è più frequente nel sesso maschile, con un rapporto maschi/femmine compreso tra 1.5 e 2. L'età mediana di presentazione è 35 anni. Il 30-45% dei pazienti è asintomatico al momento della diagnosi. L'evoluzione della malattia è tipicamente oscillante e variabile. L'incidenza di colangiocarcinoma varia dal 6 al 36% ed il consumo di alcol comporta un rischio relativo di sviluppare colangiocarcinoma di circa 3 volte (3). La sopravvivenza mediana (considerando come end-point il trapianto o il decesso) è di 12 anni. Sono stati sviluppati modelli prognostici per la stima della sopravvivenza predittivi della sopravvivenza, il più noto dei quali è il modello Mayo (B2b) (4), illustrato nella tabella 2.4 e reperibile anche al sito <http://www.mayo.edu/int-med/gi/model/mayomodl-3.htm>. La CSP rappresenta una buona indicazione al trapianto di fegato.

### Criteri diagnostici

La diagnosi di PSC si basa su criteri biochimici, radiologici ed eventualmente istologici. Il sospetto diagnostico di PSC si basa sulla presenza di segni biochimici di colestasi (elevazione di ALP e gamma-GT oltre 2 volte la norma), con o senza iperbilirubinemia. L'ittero è frequente e di tipo prevalentemente ostruttivo (bilirubina diretta) ma variabile, in relazione alla

Fig. 2.2

SOPRAVVIVENZA CALCOLATA SU UN MODELLO DI 227 PAZIENTI CON CSP (linee continue)  
 ED OSSERVATA USANDO IL METODO DI KAPLAN-MEIER (linee spezzate)  
 (linee continue) ED OSSERVATA USANDO IL METODO DI KAPLAN-MEIER (linee spezzate)



risoluzione di eventi ostruttivi e della ricanalizzazione delle vie biliari. La persistenza di ittero elevato, specie se di tipo misto, implica una prognosi infausta a breve termine (D5). Nel work-up diagnostico occorre completare i comuni tests di funzione epatica ed escludere la possibilità di infezioni da virus epatitici e di anticorpi antimitocondrio (AMA), antinucleo (ANA) e anti-liver-kidney-microsome (LKM-1 e -2), la cui presenza potrebbe configurare la diagnosi di PBC o di sindrome da overlap (D5). La positività alla ricerca degli anticorpi anti-citoplasma dei neutrofili (p-ANCA) supporta la diagnosi di PSC (positivi nel 26-85% dei casi di PSC) e non riveste alcun significato prognostico. La presenza dei p-ANCA può incrementare il livello di sospetto dopo le indagini biochimiche iniziali (6) (C4). Un importante criterio di esclusione per la diagnosi di PSC è rappresentato da un'anamnesi positiva per interventi chirurgici pregressi e/o per lesioni iatrogene sulle vie biliari (ad eccezione della semplice colecistectomia) o coledocolitiasi (D5).

Inizialmente è sempre indispensabile eseguire una ecografia dell'addome superiore sia per escludere altre patologie che per indirizzare verso la diagnosi. Il gold standard diagnostico per la diagnosi di PSC è ancora ritenuto essere la colangio-pancreatografia retrograda endoscopica (CPRE). La CPRE mostra infatti alterazioni delle vie biliari patognomoniche, che coinvolgono pressoché costantemente le vie biliari intraepatiche e frequentemente quelle extraepatiche: esse comprendono stenosi segmentarie brevi e anulari, con segmenti interposti normali o dilatati con aspetto "a corona di rosario" ed eventuali estroflessioni pseudo-diverticolari e stenosi a banda (C4) (2,7). L'avvento della colangio-pancreatografia a risonanza magnetica (CPRM) sta modificando l'approccio diagnostico alla CSP. In una revisione di 34 pazienti con diagnosi di CSP in CPRE, la CPRM ha dimostrato una sensibilità di 85-88%, una specificità di 92-97%, un valore predittivo positivo di 85%-94% e negativo di 93-94% (C4) (8). Non vi è tuttavia ancora un'evidenza sufficiente per un

ruolo diagnostico definitivo della CPRM. L'esperienza con tale esame diagnostico non invasivo sta però rapidamente crescendo in tutto il mondo ed è presumibile che il suo impiego "in prima battuta" possa cambiare nel prossimo futuro l'approccio diagnostico standard alla CSP. Si è in attesa tuttavia di studi clinici controllati (D5). La biopsia epatica può fornire elementi utili alla diagnosi quando le metodiche di imaging non siano state dirimenti, anche se va ricordato che le lesioni iniziali possono essere focali oppure interessare dotti biliari di grosso calibro, normalmente assenti nelle agobiopsie. La biopsia è utile per la stadiazione istologica della malattia secondo i criteri della Mayo Clinic (9): stadio I = colangite o portite; stadio II = fibrosi periportale o epatite periportale; stadio III = fibrosi settale e/o necrosi a ponte; stadio IV = cirrosi biliare. Quando alla CPRE vengono riscontrate stenosi dominanti accessibili per via endoscopica deve essere eseguito un esame citologico (con brushing o su aspirato) al fine di ricercare la presenza di colangiocarcinoma. Il test ha buona specificità e valore predittivo negativo (89%), ma bassa sensibilità e predittività positiva (60%) (10) (B2b).

### Follow-up

Il valore di bilirubinemia ha un ruolo prognostico fondamentale e dovrebbe essere monitorizzato periodicamente (D5). La CPRE non è indicata nel follow-up della malattia. Ripetute CPRE a scopo non terapeutico possono peggiorare la colestasi (11) (B2b). La ripetizione dell'esame è utile soltanto a scopo terapeutico operativo (ad esempio, per procedere a dilatazione di stenosi dominanti, per estrarre calcoli, etc.). La CPRM ha un potenziale ruolo come metodica elettiva nel follow-up.

Non vi è evidenza per consigliare di routine una sorveglianza per lo sviluppo del colangiocarcinoma in pazienti non inseriti in lista d'attesa per trapianto di fegato. Ciò si evince dalla assenza di terapie curative e dalla mancanza di evidenza che una diagnosi "precoce" possa prolungare la vita del paziente. Peraltro, il riscontro di colangiocarcinoma controindica il trapianto epatico, ed è quindi indispensabile escluderne la presenza nei pazienti inseriti in lista d'attesa per trapianto epatico (D5). Viene consigliata, come indicatore di sviluppo di colangiocarcinoma, la determinazione del CEA e del CA 19-9, utilizzando la formula  $CA\ 19-9 + (CEA \times 40)$ . Valori  $> 400$  U forniscono l'86% di accuratezza diagnostica per la diagnosi di colangiocarcinoma, il 100% di valore predittivo positivo e di specificità ed il 67% di sensibilità (12) (B2b). In tutti i pazienti con diagnosi accertata di PSC deve essere ricercata la possibile concomitanza di una eventuale malattia infiammatoria intestinale - se non già nota - attraverso una colonscopia (13) (B2b). I pazienti devono quindi essere sorvegliati endoscopicamente con biopsie seriate ogni 2-3 anni, in quanto l'associazione di IBD e PSC comporta un rischio relativo di sviluppare adenocarcinoma coloretale di circa 5 in confronto con pazienti affetti da colite ulcerosa soltanto (14) (B2b). Una TC spirale dell'addome è indicata in assenza di una RM+CPRM diagnostica solo se sorge il sospetto di colangiocarcinoma (ecografico o sierologico), ovvero in caso di ittero o di rapido peggioramento della funzione epatica in assenza di significative alterazioni ecografiche, ovvero per meglio valutare alterazioni riscontrate durante una ecografia o in caso di dubbio alla CPRM+RM (D5).



**BIBLIOGRAFIA**

1. Lee YM, Kaplan M. Primary sclerosing cholangitis. *N Eng J Med* 1995;332:924-933.
2. Angulo P, Lindor KD. Primary sclerosing cholangitis. *Hepatology* 1999;30:325-32.
3. Chalasani N, Baluyut A, Ismail A, Zaman A, Sood G, Ghalib R, et al. Cholangiocarcinoma in patients with primary sclerosing cholangitis: a multicenter case-control study. *Hepatology*. 2000;31:7-11.
4. Dickson ER, Murtaugh PA, Wiesner RH, Grambsch PM, Fleming TR, Ludwig J, et al. Primary sclerosing cholangitis: refinement and validation of survival models. *Gastroenterology* 1992;103:1893-1901.
5. Kim WR, Therneau TM, Wiesner RH, Poterucha JJ, Benson JT, Malinchoc M, et al. A revised natural history model for primary sclerosing cholangitis. *Mayo Clin Proc.* 2000;75:688-694.
6. Bansi DS, Bauducci M, Bergqvist A, Boberg K, Broome U, Chapman R, et al. Detection of antineutrophil cytoplasmic antibodies in primary sclerosing cholangitis: a comparison of the alkaline phosphatase and immunofluorescent techniques. *Eur J Gastroenterol Hepatol.* 1997;9:575-580)
7. MacCarty RL, LaRusso NF, Wiesner RH, Ludwig J. Primary sclerosing cholangitis: findings on cholangiography and pancreatography. *Radiology* 1983;149:39-44.
8. Fulcher AS, Turner MA, Franklin KJ, Shiffman ML, Sterling RK, Luketic VA, et al. Primary sclerosing cholangitis: evaluation with MR cholangiography-a case-control study. *Radiology.* 2000;215:71-80.
9. Ludwig J, Barham SS, LaRusso NF, Elveback LR, Wiesner RH, McCall JT. Morphologic features of chronic hepatitis associated with primary sclerosing cholangitis or chronic ulcerative colitis. *Hepatology* 1981;1:632-640.
10. Ponsioen CY, Vrouenraets SM, van Milligen de Wit AW, Sturm P, Tascilar M, Offerhaus GJ, et al. Value of brush cytology for dominant strictures in primary sclerosing cholangitis. *Endoscopy* 1999;31:305-309.
11. Beuers U, Spengler U, Sackmann M, Paumgartner G, Sauerbruch T. Deterioration of cholestasis after endoscopic retrograde cholangiography in advanced primary sclerosing cholangitis. *J Hepatol.* 1992;15:140-143
12. Ramage JK, Donaghy A, Farrant JM, Iorns R, Williams R. Serum tumor markers for the diagnosis of cholangiocarcinoma in primary sclerosing cholangitis. *Gastroenterology* 1995;108:865-869.
13. Broome U, Lofberg R, Lundqvist K, Veress B. Subclinical time span of inflammatory bowel disease in patients with primary sclerosing cholangitis. *Dis Colon Rectum.* 1995;38:1301-1305
14. Brentnall TA, Haggitt RC, Rabinovitch PS, Kimmey MB, Bronner MP, Levine DS, et al. Risk and natural history of colonic neoplasia in patients with primary sclerosing cholangitis and ulcerative colitis. *Gastroenterology.* 1996;110:331-338

Tabella 2.4

**MODELLO PROGNOSTICO PER LA STIMA DELLA SOPRAVVIVENZA PROPOSTA DALLA MAYO CLINIC (B2b; 4)**

\* Il modello finale si basa sull'uso di 4 variabili (bilirubina, stadio istologico, età e splenomegalia) e sul confronto della stima della sopravvivenza (P0) dopo anni Y di un paziente ipotetico i cui valori delle 4 variabili considerate sono le medie della serie di pazienti su cui si è basato il calcolo del modello, e per il quale il punteggio di rischio è R0 = 3.326, come illustrato di seguito:

Probabilità di sopravvivenza (P<sub>0</sub>) di un paziente con PSC con punteggio di rischio medio (R0 = 3.326) a vari anni (Y)

Y	1	2	3	4	5	6	7
P <sub>0</sub>	0.951	0.915	0.871	0.844	0.779	0.752	0.741

\* Il calcolo del punteggio di rischio (R) per il singolo paziente per il quale vogliamo stimare la sopravvivenza, si ottiene dalla formula

$$R=A+B+C+D$$

\* dove

\* A = Log e bilirubina (mg/dl) X 0.535

\* B = Stadio istologico (1=stadio 1 o 2; 2=stadio 3; 4=stadio 4) X 0.486

\* C = età (anni) X 0.041

\* D = splenomegalia (0=NO; 1=SI) X 0.705

\* Quindi, per ottenere la probabilità di sopravvivenza P del nostro paziente con punteggio di rischio calcolato R per altri Y anni, si legge la probabilità per il paziente medio ipotetico (P0) ad Y anni dalla Tabella 1, e si calcola P dalla seguente formula:

$$P = (P_0 \text{ ad anni } Y)^{\exp Z}$$

\* Dove Z = R - 3.326

\* Gli intervalli di confidenza nei soggetti dello studio sono risultati alquanto ampi, variando da 0.00-0.36 nei pazienti "ad alto a rischio" a 0.82-0.96 nei pazienti "a basso rischio".

Tabella 2.4 (continua)

Lo svantaggio di questo modello risiede nella necessità di avere a disposizione una biopsia epatica. Per superare ciò, il gruppo della Mayo Clinic ha sviluppato una revisione del modello della storia naturale della CSP che si basa unicamente su dati clinici e bioumorali altamente riproducibili, validandolo su 124 pazienti diversi da quelli utilizzati per lo sviluppo del modello (5) (B2b). Usando una analisi multivariata su 405 pazienti, il punteggio di rischio R è ottenibile dalla seguente formula:

$$\begin{aligned} & 0.03(\text{età in anni}) + 0.54\log e(\text{bilirubina mg/dl}) + 0.54\log e(\text{AST U/l}) + \\ & + 1.24(\text{sanguinamento da varici 0/1}) - 0.84(\text{albumina g/dl}) \end{aligned}$$

Nel sito Internet della Mayo Clinic è disponibile un modulo per il calcolo automatico della sopravvivenza mediante questo modello utilizzando le variabili sopra descritte. L'indirizzo per accedervi è: <http://www.mayo.edu/int-med/gi/model/mayomodl-3.htm>

### Terapia della CSP

L'efficacia di trattamenti utili nella PSC dovrebbe essere primariamente basata sulla capacità di prolungare la sopravvivenza ed, in secondo luogo, di ridurre l'insorgenza di complicanze maggiori (episodi colangitici e colangiocarcinoma). Attualmente non esiste alcun trattamento di provata efficacia utilizzando tale definizione, ad eccezione del trapianto di fegato. Esistono tuttavia alcuni trattamenti capaci di migliorare alcuni indici biochimici e prognostici surrogati.

I farmaci utilizzati nella terapia della PSC sono riassunti nella tabella 2.5.

L'acido ursodesossicolico (UDCA) è stato valutato in uno studio pilota ed in tre studi controllati (1-3). Lo studio di maggior rilievo (3) ha incluso 105 pazienti, di cui 53 trattati con UDCA, alla dose di 13-15 mg/Kg/die, per un periodo medio di 2.2 anni. Nei pazienti trattati si è documentato un miglioramento degli indici bioumorali, ma non un miglioramento della sopravvivenza "libera dal trapianto" (A1b). Tutti gli altri farmaci indicati nella tabella (D-penicillamina, colchicina, steroidi, azatioprina, ciclofosfamide, FK506, methotrexate, pentossifillina, levamisolo e talidomide) sono risultati inefficaci se utilizzati in monoterapia.

Tabella 2.5  
**FARMACI IMPIEGATI NELLA COLANGITE SCLEROSANTE PRIMITIVA  
 DELL'ADULTO: Efficacia e livello di evidenza**

			Livello di evidenza
COLERETICI:	UDCA*	Efficace	A1b
CHELANTI IL RAME	D-Penicillamina*	Non efficace	B2b
ANTIFIBROTICI	Colchicina*	Non efficace	B2b
IMMUNOSOPPRESSORI	Steroidi	Non efficace	C4
	Azatioprina*	Non efficace	B2b
	Ciclosporina	Non efficace	C4
	FK506	Non efficace	C4
	Metotrexate	Non efficace	C4
ALTRI	Pentossifillina	Non efficace	C4
	Nicotina	Non efficace	C4
	Levamisolo	Non efficace	C4
	Talidomide	Non efficace	C4

\*farmaci usati in trials controllati con end-point basati solo su end-points surrogati

Sono state proposte alcune forme di terapia combinata, anch'esse risultate di incerta utilità. La combinazione di UDCA e methotrexate non è risultata essere utile in uno studio pilota di 2 anni di piccole dimensioni, in cui sono stati osservati gravi effetti collaterali al methotrexate (4). L'associazione di UDCA e dilatazione endoscopica ha viceversa mostrato risultati più incoraggianti, come documentato in uno studio che ha incluso 65 pazienti trattati con UDCA, alla dose di 750 mg/die (5). I soggetti trattati con dilatazione endoscopica sono stati 23, verosimilmente quelli con maggiore compromissione dell'albero biliare. La sopravvivenza, è risultata essere significativamente migliore ( $p=0.001$ ) nei pazienti trattati con l'associazione di UDCA e della procedura perendoscopica rispetto a quella calcolata sulla base di modelli prognostici.

**Osservazioni.** *Sebbene a tutt'oggi i risultati dei trials clinici sul trattamento della CSP siano nel complesso deludenti od insufficienti, appare comunque ragionevole, considerato il miglioramento dei parametri biochimici surrogati che frequentemente si osserva, proporre come trattamento di base di prima scelta l'UDCA, alla dose di almeno 15 mg/Kg/die. Considerata la maneggevolezza e la tollerabilità del farmaco, alcuni gruppi propongono di usare dosi più elevate del farmaco (20-25 mg/Kg/die), anche se in assenza di dati di efficacia. Nei pazienti che mostrano una spiccata componente autoimmune (pazienti con positività ad alto titolo di autoanticorpi non organo-specifici, alti livelli di gammaglobuline, marcata citolisi, evidenza istologica di epatite da interfaccia, od associazione con altra patologia autoimmune extraepatica) appare altresì ragionevole proporre l'associazione di UDCA e di steroidi (prednisone o prednisolone alla dose di 10-20 mg/die). Infine in presenza di stenosi dominanti delle vie biliari extraepatiche, è ragionevole l'indicazione al trattamento endoscopico dilatativo, in associazione all'UDCA.*

## BIBLIOGRAFIA

1. O'Brien CB, Senior JR, Arora-Mirchandani R, et al. Ursodeoxycholic acid for the treatment of primary sclerosing cholangitis: A 30-month pilot study. *Hepatology* 1991; 14: 838-847.
2. Beuers U, Spengler U, Kruis W, et al. Ursodeoxycholic acid for treatment of primary sclerosing cholangitis: A placebo-controlled trial. *Hepatology* 1992; 16: 707-714.
3. Lindor KD, and the Mayo PSC/UDCA Study Group. Ursodiol for primary sclerosing cholangitis. *N Engl J Med* 1997; 336: 691-695.
4. Lindor KD, Jorgensen RA, Anderson ML, et al. Ursodeoxycholic acid and methotrexate for primary sclerosing cholangitis: a pilot study. *Am J Gastroenterol* 1996; 91: 511-515.
5. Stiehl A, Rudolph G, Sauer P, et al. Efficacy of ursodeoxycholic acid treatment and endoscopic dilatation of major duct stenoses in primary sclerosing cholangitis. *J Hepatol* 1997; 26: 560-566.

### 2.1.5 Sindromi da overlap (Overlap syndromes)

#### **Overlap CBP/epatite cronica autoimmune**

Si definisce sindrome da overlap CBP/epatite cronica autoimmune una patologia caratterizzata dalla coesistenza dei criteri per la diagnosi probabile o definitiva di epatite autoimmune (1) e dei criteri diagnostici per CBP. Questa sindrome è una entità rara in Italia. In una casistica della Mayo Clinic è stata osservata nel 5% dei pazienti con epatiti autoimmuni e nel 19% di pazienti con CBP (2). Il gruppo di studio internazionale per l'epatite autoimmune (1) ha raccomandato di inquadrare questi pazienti come CBP e non come varianti della epatite autoimmune. In particolare, i pazienti AMA positivi che presentano i criteri per la diagnosi di probabile o certa epatite autoimmune dovrebbero essere considerati essere affetti da CBP per il significato patognomonico che rivestono gli AMA nella diagnosi di CBP. La positività per pANCA, estremamente rara nella CBP, è stata viceversa considerata un criterio (1) per discriminare l'epatite autoimmune dalla sindrome da overlap CBP/epatite autoimmune.

Va anche ricordato che valori di fosfatasi alcalina e gamma-GT superiori a due volte i valori normali sono riscontrabili in circa il 10% di pazienti con diagnosi definitiva o probabile di epatite autoimmune (1). Questi pazienti non costituiscono però un gruppo separato rispetto all'epatite autoimmune, in quanto rispondono allo stesso modo alla terapia immunosoppressiva e non sviluppano mai CBP o PSC (3) (B2b).

## BIBLIOGRAFIA

1. International Autoimmune Hepatitis Group Report: review of criteria for diagnosis of autoimmune hepatitis. *Journal of Hepatology* 1999; 31: 929-938.
2. Czaja AJ. Frequency and Nature of the Variant Syndromes of Autoimmune Liver Disease *Hepatology* 1998; 28: 360-365.
3. McNair AN, Moloney M, Portmann BC, Williams R, McFarlane IG. Autoimmune hepatitis overlapping with primary sclerosing cholangitis in five cases. *Am J Gastroenterol* 1998; 93: 777-784.

### **Overlap PSC/epatite cronica autoimmune**

La sindrome da overlap PSC/epatite cronica autoimmune è definita dalla coesistenza di aspetti colangiografici caratteristici di PSC e dei criteri per la diagnosi di probabile o definitiva epatite autoimmune (1). In uno studio della Mayo Clinic il 3.4% ed il 51.7% dei pazienti diagnosticati come PSC (n= 29) presentavano uno score di definitiva o probabile epatite autoimmune (2). In un altro studio (3) condotto in 114 pazienti con CSP, l'1.8% ed il 33.3% dei pazienti hanno rispettivamente presentato uno score di definitiva e probabile epatite autoimmune. Ciò dimostra che, sebbene la positività per autoanticorpi tipici di epatite autoimmune, il marcato aumento di IgG o la presenza di segni istologici di epatite autoimmune siano, presi singolarmente, elementi frequenti nei pazienti con PSC, la combinazione di queste variabili necessaria per la diagnosi definitiva, occorre molto più raramente (3%). Data la rarità di questa sindrome non sono stati condotti studi clinici controllati e la stessa risposta alla terapia immunosoppressiva è incerta (1) (C4).

## BIBLIOGRAFIA

1. International Autoimmune Hepatitis Group Report: review of criteria for diagnosis of autoimmune hepatitis. *Journal of Hepatology* 1999; 31: 929-938.
2. Czaja A, Carpenter HA. Validation of scoring system for diagnosis of autoimmune hepatitis. *Digestive Disease and Sciences* 1996; 41: 305-314.
3. Boberg KM, Fausa O, Haaland T, Holter E, Mellbye OJ, Spurkland A, and Schrumph E. Features of autoimmune hepatitis in primary sclerosing cholangitis: an evaluation of 114 primary sclerosing cholangitis patients according to a scoring system for the diagnosis of autoimmune hepatitis *Hepatology* 1996; 23: 1369-76

### COLANGITE SCLEROSANTE PRIMITIVA (CSP)

#### Linee guida diagnostiche

- *La CSP è una sindrome colestatica ad eziologia ignota, più frequente nei giovani di sesso maschile, associata nella maggioranza dei casi a malattie infiammatorie croniche intestinali e caratterizzata, in assenza di precedenti interventi sulle vie biliari tranne la colecistectomia, da una lenta e progressiva distruzione infiammatoria e fibrosi obliterativa dei dotti epatici intra e/o extraepatici, con possibile esito in cirrosi biliare (C4).*
- *L'evoluzione della malattia è oscillante. E' frequente lo sviluppo di colangiti e di colangiocarcinoma, il cui rischio è aumentato dal consumo di alcol (C4).*
- *La sopravvivenza mediana è di 12 anni. Può essere stimata in modo attendibile utilizzando il Mayo Risk Scoreil modello Mayo (B2b).*
- *Il gold standard per la diagnosi di PSC è ancora oggi l'evidenza alla CPRE di alterazioni patognomiche (stenosi segmentarie brevi o anulari con interposti tratti normali o dilatati con aspetto "a corona di rosario" ed eventuali pseudodiverticoli) a carico delle vie biliari intraepatiche e frequentemente quelle extraepatiche (C4).*
- *La CPRE non è indicata nel follow-up della malattia. Ripetute CPRE a scopo non terapeutico possono peggiorare la colestasi (B2b).*
- *Lo sviluppo della CPRM sta modificando l'approccio diagnostico alla CSP, considerata la sua elevata sensibilità (>85%) e specificità (>92%) (C4). Non vi è tuttavia consenso per un ruolo diagnostico definitivo della CPRM, sebbene molti centri considerino la metodica prioritaria rispetto alla CPRE nel work-up diagnostico iniziale e nel follow-up (D5).*
- *La biopsia epatica ha buona specificità diagnostica ma modesta sensibilità (B2b). Può essere utile per la stadiazione istologica della malattia.*
- *La positività degli anticorpi anti-citoplasma di neutrofili (p-ANCA) non riveste significato diagnostico né prognostico (C4).*
- *In tutti i pazienti con diagnosi certa di PSC deve essere cercata la possibile concomitanza di una malattia infiammatoria intestinale con una colonscopia (B2b).*

#### Linee guida terapeutiche

- *Nessun trattamento medico noto è in grado di migliorare la sopravvivenza, né di ridurre l'incidenza di complicanze maggiori (colangite e colangiocarcinoma) (A1b).*
- *L'UDCA, alla dose di almeno 15 mg/Kg/die, migliora alcuni indici biochimici e prognostici surrogati (A1b). Alcuni ne propongono l'uso a dosi più elevate (20-25 mg/Kg/die), anche se in assenza di dati di efficacia (D5).*
- *L'associazione di UDCA e dilatazione endoscopica migliora la sopravvivenza rispetto a quella calcolata sulla base di modelli prognostici (C4).*
- *Nei pazienti con sindrome da "overlap" CSP/epatite autoimmune è ragionevole proporre l'associazione di UDCA e steroidi (D5).*
- *La PSC rappresenta una eccellente indicazione al trapianto di fegato (A1b).*
- *La presenza di colangiocarcinoma controindica il trapianto epatico. E' quindi indispensabile escluderne la presenza nei pazienti in lista d'attesa per trapianto (D5).*



## 2.2 COLESTASI INFETTIVE

Le colestasi infettive possono essere suddivise in 5 gruppi: 1) colangiti batteriche suppurative, in genere associate a litiasi delle vie biliari; 2) colestasi associate a sepsi generalizzata, in cui non vi è un diretto interessamento del fegato da parte di microrganismi; 3) colestasi da virus; 4) da miceti; 5) da parassiti.

### 2.2.1 Colangiti batteriche

Sono generalmente dovute ad infezione delle vie biliari da parte di enterobatteriacee, in particolare l'E. coli, o di anaerobi, specie bacterioidi e *Pseudomonas aeruginosa*. Il trattamento della colangite batterica deve comprendere una terapia di supporto, che include l'idratazione e la correzione di eventuali alterazioni metaboliche, e la terapia antibatterica. Quest'ultima deve tenere conto della specifica efficacia antibatterica dei diversi antibiotici nei confronti dei patogeni biliari e delle loro proprietà farmacocinetiche: in particolare la concentrazione raggiunta nella bile e la concentrazione minima inibente rispetto al microrganismo che ci si aspetta di isolare. La scelta dell'antibiotico è tuttavia spesso empirica, tenendo conto del fatto che i microrganismi responsabili delle colangiti sono usualmente di origine intestinale. Importante è anche il drenaggio delle vie biliari, eventualmente con papillosfinterotomia, che è riservata in urgenza ai pazienti che non rispondono alla terapia medica. Malgrado le infezioni delle vie biliari siano relativamente frequenti ed associate a una elevata morbilità e mortalità, non esiste un approccio terapeutico standardizzato. Ciò è probabilmente dovuto alla scarsità di trials randomizzati che paragonino la efficacia dei diversi farmaci antibatterici (1). I farmaci il cui uso è maggiormente supportato da evidenze cliniche sono i seguenti.

Le ureidopenicilline sono largamente utilizzate nel trattamento della colangite e della colecistite acuta suppurative, in quanto presentano un ampio spettro di attività che include molti anaerobi, streptococchi Gram+ (inclusi gli enterococchi) e bacilli Gram- (incluso lo *Pseudomonas aeruginosa*). In un trial clinico randomizzato (2) la mezlocillina si è dimostrata più efficace della associazione ampicillina+gentamicina. Due trials prospettici randomizzati hanno dimostrato una efficacia equivalente tra piperacillina e ampicillina+tobramicina, rispettivamente nel trattamento della colecistite (3) e della colangite (4). Le cefalosporine non sono state approfonditamente studiate: nel solo trial randomizzato disponibile il cefoperazone si è dimostrato più efficace della associazione tra ampicillina+tobramicina (5). L'esperienza con i chinolonici è molto limitata: trials clinici non controllati hanno dimostrato che la somministrazione di ciprofloxacina per via endovenosa è efficace nell'80% delle colangiti. Il solo trial randomizzato disponibile ha dimostrato che la somministrazione endovenosa di ciprofloxacina, 200 mg 2 volte al giorno, è altrettanto efficace della tripla terapia con ampicillina 500 mg 4 volte/die, ceftazidime 1g due volte/die, metronidazolo per via venosa 500 mg 3 volte/die (6). Una copertura verso gli anaerobi, ad esempio con metronidazolo, è usualmente consigliata ma non esistono trials controllati.

Pochi studi hanno valutato l'efficacia di una terapia antibiotica prolungata (di solito >3 mesi) nel trattamento e nella profilassi delle colangiti ricorrenti dopo anastomosi bilio-digestive. Il cotrimoxazolo, in un trial clinico non controllato, ha comportato una riduzione della frequenza degli episodi infettivi fino alla loro scomparsa nell'80% dei casi. Non vi sono dati sufficienti a favore della ciprofloxacina in questo ambito. Una meta analisi di 42 trials randomizzati e controllati (7) ha dimostrato l'efficacia dei beta-lattamici (piperacillina, cefuroxime, ceftriaxone) somministrati in singola dose nella profilassi dell'infezione delle ferite dopo chirurgia biliare; non si sono rilevate differenze tra le diverse generazioni di cefalosporine. Sulla base di quanto esposto, la terapia antibiotica consigliata per il trattamento delle colangiti batteriche è riassunta nella tabella 2.6, con il relativo livello di evidenza.



**BIBLIOGRAFIA**

1. Westphal JF, Brogard JM. Biliary tract infections: a guide to drug treatment. *Drugs* 1999; 57: 81-91
2. Gerecht WB, Henry NK, Hoffmann WW, Muller SM, LaRusso NF, Rosenblatt JE, Wilson WR. Prospective randomized comparison of mezlocillin therapy alone with combined ampicillin and gentamicin therapy for patients with cholangitis. *Arch Int Med* 1989; 149: 1279-84
3. Muller EL, Pitt HA, Thompson JE Jr, Doty JE, Mann LL, Manchester B. Antibiotics in infections of the biliary tract. *Surg Gynecol Obstet* 1987; 165 285-292
4. Thompson JE Jr, Pitt HA, Doty JE, Coleman J, Irving C. Broad spectrum penicillin as an adequate therapy for acute cholangitis. *Surg Gynecol Obstet* 1990 171 275-282
5. Bergeron MG, Mendelson J, Harding GK, Mandell L, Fong IW, Rachlis A, Chan R, Biron S, Feld R, Segal NB. Cefoperazone compared with ampicillin plus tobramycin for severe biliary tract infections. *Antimicrob Agents Chemother* 1988; 32: 1231-1236
6. Sung JJ, Lyon DJ, Suen R. Intravenous ciprofloxacin as treatment for patients with acute suppurative cholangitis: a randomized controlled clinical trial. *J Antimicrob Chemother* 1995; 35: 855-64
7. Meijer WS, Schmitz PI, Jeekel J. Meta-analysis of randomized, controlled clinical trials of antibiotic prophylaxis in biliary tract surgery. *Br J Surg* 1990; 77: 283-290

*Tabella 2.6*

**TERAPIA CONSIGLIATA NELLE COLANGITI BATTERICHE**

	<b>Evidenza di efficacia</b>
<b><i>Colangite a severità clinica moderata:</i></b>	
1) monoterapia con ureidopenicilline: mezlocillina o piperacillina	<i>B2b</i>
2) monoterapia con cefoperazone	<i>B2b</i>
<b><i>Colangite a severità clinica elevata (con batteriemia):</i></b>	
1) ureidopenicilline associate ad aminoglicosidici (per pochi giorni perché la nefrotossicità di questi antibiotici aumenta in corso di colestasi) e metronidazolo o ureidopenicilline associate a tazobactam e metronidazolo	<i>B2b</i>
2) ciprofloxacina	<i>B2b</i>
<b><i>Profilassi delle colangiti ricorrenti:</i></b>	
1) cotrimoxazolo (trimetoprim-sulfametossazolo)	<i>B2b</i>
2) ciprofloxacina	<i>C4</i>
<b><i>Profilassi della infezione delle ferite per chirurgia biliare:</i></b>	
betalattamici (piperacillina, cefuroxime, ceftriaxone, cefazolina)	<i>B3a</i>

### 2.2.2 Colestasi associate a sepsi generalizzata

Sono colestasi che insorgono nel corso di episodi settici, in particolare nei bambini e nei soggetti sottoposti a chirurgia. La colestasi è verosimilmente dovuta all'endotossinemia ed al rilascio di citochine infiammatorie capaci di indurre un effetto inibitorio sull'espressione e funzione dei sistemi di trasporto responsabili della captazione epatica e della secrezione di acidi biliari ed altri anioni organici nel canalicolo biliare. Il trattamento è rivolto alla terapia della infezione primaria. Esistono segnalazioni singole di miglioramento della colestasi e dell'ittero con la somministrazione di cortisonici (1).

### BIBLIOGRAFIA

1. Crawford JM, Boyer JL. Clinicopathology conferences: inflammation-induced cholestasis. *Hepatology* 1998; 28: 253-260

### 2.2.3 Colestasi di origine virale

Una sindrome colestasica può verificarsi nel corso di vari tipi di infezione virale.

#### Virus di Epstein-Barr

Sono stati descritti casi di ittero colestatico in corso di mononucleosi infettiva (1). Non è stato riportato alcun trial terapeutico con particolare riferimento alle ripercussioni epatiche.

#### HIV

Circa l'80% dei pazienti affetti da AIDS presenta epatomegalia ed alterazione dei tests di funzionalità epatica. Una colestasi anitterica è reperto frequente. Il danno epatico può essere dovuto a fattori multipli: compromissione delle condizioni generali, tossicità da farmaci, sepsi, o infezioni opportunistiche che coinvolgono il fegato nell'ambito di un'infezione disseminata. Le forme infettive opportunistiche più comuni sono sostenute da: *Mycobacterium avium* intracellulare, Micobatteri atipici, *Mycobacterium tuberculosis*, Cytomegalovirus, Herpes simplex virus, Epstein-Barr virus, *Cryptococcus neoformans*, *Histoplasma capsulatum*, *Coccidioides immitis*, *Candida albicans*, *Sporothrix schenckii*, *Microsporidia*, *Pneumocystis carinii*, *Cryptosporidium*, e *Toxoplasma gondii* (2). In particolare, le infezioni da *Cryptosporidia*, Cytomegalovirus e *Microsporidia* causano colangite sclerosante delle vie biliari intra- e/o extraepatiche, stenosi della papilla di Vater e colecistite alitiasica (3-5). Il trattamento delle colangiti nel paziente con AIDS deve essere indirizzato verso l'infezione opportunistica in causa. Se si associa una colestasi ostruttiva ciò richiede un approccio diagnostico e terapeutico endoscopico (3,4).

#### Cytomegalovirus

Il Cytomegalovirus può causare colangite, stenosi papillare e colangite sclerosante nei pazienti con AIDS e nei sottoposti a trapianto epatico (2). Sono stati anche segnalati casi di epatite acuta colestatica in soggetti immunocompetenti. Il ganciclovir (5-10 mg/kg/die) per via endovenosa per 7-10 giorni rappresenta il trattamento di scelta (6,7).

## BIBLIOGRAFIA

1. Eduote Y, Baruch Y, Lachter J, Furman E, Bassan L, Assy N. Severe cholestatic jaundice induced by Epstein-Barr virus infection in the elderly. *J Gastroenterol Hepatol* 1998; 13: 821-824
2. Cappell MS. Hepatobiliary manifestations of the acquired immune deficiency syndrome. *Am J Gastroenterol* 1991; 86: 1-15
3. Cello JP. Acquired immunodeficiency syndrome cholangiopathy: spectrum of disease. *Am J Med* 1989; 86: 539-546
4. Bouche H, Housset C, Dumont J-L, Carnot F, Menu Y, Aveline B, Belghiti J, Boboc B, Erlinger S, Berthelot P, Pol S. AIDS-related cholangitis: diagnostic features and course in 15 patients. *J Hepatol* 1993; 17: 34-39
5. Wilcox CM, Monkemuller KE. Hepatobiliary diseases in patients with AIDS: focus on AIDS cholangiopathy and gallbladder disease. *Dig Dis* 1998; 16: 205-213
6. Sampathkumar P, Paya CV. Management of cytomegalovirus infection after liver transplantation. *Liver Transpl* 2000; 6: 144-156
7. Serna-Higuera C, Gonzales-Garcia M, Milicua JM, Munoz V. Acute cholestatic hepatitis by cytomegalovirus in an immunocompetent patient resolved with gancyclovir. *J Clin Gastroenterol* 1999; 29: 276-277

### 2.2.4 Colestasi da infezioni micotiche

Le infezioni fungine del fegato e delle vie biliari interessano i soggetti immunodepressi nell'ambito di una micosi generalizzata. A livello epatico provocano microascessi multipli. A livello delle vie biliari determinano una colangite o una colestasi ostruttiva. Le micosi più comuni sono sostenute da *Candida albicans*, *Cryptococcus neoformans*, *Histoplasma capsulatum*, *Aspergillus fumigatus*, *Coccidioides immitis*, *Blastomyces dermatitidis* (1-5). L'approccio farmacoterapeutico a tali infezioni non è ben definito, anche alla luce delle risposte non sempre soddisfacenti agli antimicotici.

## BIBLIOGRAFIA

1. Wig JD, Singh K, Chawla YK, Vaiphei K. Cholangitis due to candidiasis of the extrahepatic biliary tract. *HPB Surg* 1998; 11: 51-54
2. Lin JJ, Kabir MA, Tseng HC, Hillman N, Moezzi J, Gopalswamy N. Hepatobiliary dysfunction as the initial manifestation of disseminated cryptococcosis. *J Clin Gastroenterol* 1999; 28: 273-275
3. Vinayek R, Balan V, Pinna A, Linden PK, Kusne S. Disseminated histoplasmosis in a patient after orthotopic liver transplantation. *Clin Transplant*. 1998; 12: 274-277
4. Garcia-Ruiz JC, Hernandez I, Munoz F, Alvarez-Blanco A, Ponton J. Cholangitis due to *Aspergillus fumigatus* in a patient with acute leukemia. *Clin Infect Dis* 1998; 26: 228-229
5. Ryan ME, Kirchner JP, Sell T, Swanson M. Cholangitis due to *Blastomyces dermatitidis*. *Gastroenterology* 1989; 96: 1346-1349.

### 2.2.5 Colestasi da parassiti

Una sindrome colestasica può essere causata da diversi parassiti.

#### **Ascaris lumbricoides**

L'infestazione da parte di questo parassita è particolarmente comune in Asia, India e Sud Africa. Le uova del verme raggiungono il fegato in modo retrogrado attraverso i dotti biliari. Le uova e il parassita adulto suscitano una reazione infiammatoria che può determinare una parziale ostruzione dei dotti biliari e colangite. L'ecografia e la CPRE documentano la presenza dei parassiti nelle vie biliari. Il trattamento dell'ascaridiasi è endoscopico (estrazione dei vermi mediante CPRE). La terapia farmacologica con piperazina citrato, mebendazolo o albendazolo generalmente uccide il verme, che tuttavia rimane nei dotti e va estratto endoscopicamente (1,2). In caso di formazione di ascessi epatici la terapia è chirurgica (3).

#### **Fasciola hepatica**

Le pecore sono gli ospiti definitivi della Fasciola hepatica, soprattutto in Europa e nei Caraibi. L'ospite intermedio è una lumaca. Le larve cercarie incistate di questi parassiti sopravvivono nell'erba e l'uomo si infesta mangiando verdure contaminate. Il quadro clinico che ne consegue è una colangite febbrile con eosinofilia. La diagnosi strumentale si avvale dell'ecografia, della CPRM e della CPRE che possono documentare la presenza dei parassiti nelle vie biliari. La terapia con triclabendazolo è generalmente efficace (4,5). In caso di insuccesso si ricorre alla CPRE (6).

#### **Clonorchis sinensis**

Questa infestazione si riscontra in Asia. L'uomo viene infettato attraverso l'ingestione di pesce contenente cisti del parassita. Nell'intestino dell'ospite le cisti liberano larve che dal duodeno migrano nelle vie biliari intraepatiche, ove determinano una parziale ostruzione dei dotti biliari ed una colangite febbrile con eosinofilia (7). L'ecografia, la CPRM o la CPRE possono documentare la presenza dei parassiti nelle vie biliari. La clonorchiasi è un fattore di rischio di colangiocarcinoma (8). Il trattamento di scelta è il praziquantel, che tuttavia non si dimostra sempre efficace (9).

#### **Echinococcus granulosus**

L'ospite naturale dell'Echinococcus granulosus è il cane, che viene contaminato mangiando visceri di ovini contenenti cisti idatidee. L'uomo viene infestato ingerendo uova del parassita, venendo a contatto con l'animale, o mangiando verdura contaminata. Giunte a livello epatico per via portale, le uova si sviluppano formando cisti idatidee. Queste possono rompersi nei dotti biliari provocando colangiti ricorrenti e disseminazione del parassita all'interno delle vie biliari. L'albendazolo è più efficace del mebendazolo nella terapia della idatidosi (10). La colangite richiede inoltre il drenaggio biliare con rimozione endoscopica o chirurgica delle cisti idatidee. Il trattamento delle cisti idatidee epatiche è chirurgico (11). Nei pazienti in cui tale approccio è controindicato si ricorre all'aspirazione eco-guidata della cisti con successiva alcolizzazione (12) o iniezione di albendazolo, che sembra più efficace (13).

#### **Echinococcus multilocularis**

L'ospite naturale dell'Echinococcus multilocularis è la volpe. L'uomo viene infestato ingerendo uova del parassita presenti nelle feci dell'animale mangiando verdura contaminata. Il parassita provoca una importante necrosi epatica con reazione granulomatosa e invasione delle vie biliari, vene sovraepatiche, vena cava inferiore e diaframma. La terapia con mebendazolo o albendazolo non sembra risolvere l'infestazione (14), che richiede la chirurgia o il trapianto epatico (15).

### **Bibliografia**

1. Manialawi MS, Khattar NY, Helmy MM, Burcharth F. Endoscopic diagnosis and extraction of biliary ascaris. *Endoscopy* 1986; 18: 204-205
2. Bennett A, Guyatt H. Reducing intestinal nematode infection: efficacy of albendazole and mebendazole. *Parasitol Today* 2000; 16: 71-74
3. Javid G, Wani NA, Gulzar GM, Khan BA, Shah AH, Shah OJ, Khan M. Ascaris induced liver abscesses. *World J Surg* 1999; 23: 1191-1194
4. Richter J, Freise S, Mull R, Millan JC. Fascioliasis: sonographic abnormalities of the biliary tract and evolution after treatment with triclabendazole. *Trop Med Int Health* 1999; 4: 774-781
5. Lopez-Velez R, Dominguez-Castellano A, Garron C. Successful treatment of human fascioliasis with triclabendazole. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis* 1999; 18: 525-526
6. Dowidar N, El Sayed M, Osman M, Salem A. Endoscopic therapy of fascioliasis resistant to oral therapy. *Gastrointest Endosc* 1999; 50: 345-351
7. Ip M, Leung N, Cheng AF. Acute clonorchiasis. *Scand J Infect Dis* 1995; 27: 645-646
8. Ona FV, Dytoc JNT. Clonorchis-associated cholangiocarcinoma: a report of two cases with unusual manifestations. *Gastroenterology* 1991; 101: 831-839
9. Tinga N, De N, Vien HV, Chau L, Toan ND, Kager PA, Vries PJ. Little effect of praziquantel or artemisinin on clonorchiasis in Northern Vietnam. A pilot study. *Trop Med Int Health* 1999; 4: 814-818
10. Gil-Grande LA, Rodriguez-Caabeiro F, Prieto JG, Sanchez-Ruano JJ, Brasa C, Aguilar L, Garcia-Hoz F, Casado N, Barcena R, Alvarez AI, et al. Randomised controlled trial of efficacy of albendazole in intra-abdominal hydatid disease. *Lancet* 1993; 342: 1269-1272
11. Magistrelli P, Masetti R, Coppola R, Messia A, Nuzzo G, Picciocchi A. Surgical treatment of hydatid disease of the liver. A 20-year experience. *Arch Surg* 1991; 126: 518-522
12. Filice C, Pirola F, Brunetti E, Dughetti S, Strosselli M, Foglieni CS. A new therapeutic approach for hydatid liver cysts. Aspiration and alcohol injection under sonographic guidance. *Gastroenterology* 1990; 98: 1366-1368
13. Khuroo MS, Dar MY, Yattoo GN, Zargar SA, Javaid G, Khan BA, Boda MI. Percutaneous drainage versus albendazole therapy in hepatic hydatidosis: a prospective, randomized study. *Gastroenterology* 1993; 104: 1452-1459
14. Ammann RW. Chemotherapy alone or as adjuvant treatment to surgery for alveolar and cystic echinococcosis. *Chirurg* 2000; 71: 9-15
15. Bresson-Hadni S, Franza A, Miguet JP, Vuitton DA, Lenys D, Monnet E, Landecy G, Pantaud G, Rohmer P, Becker MC, et al. Orthotopic liver transplantation for incurable alveolar echinococcosis of the liver: report of 17 cases. *Hepatology* 1991; 13: 1061-1070

### 2.3 COLESTASI DA FARMACI E XENOBIOTICI

#### 2.3.1 Farmaci

La colestasi da farmaci è una potenziale complicanza dell'assunzione di numerosi farmaci. Il danno da farmaci può determinarsi essenzialmente attraverso due meccanismi patogenetici ed assumere diverse tipologie. Per alcuni farmaci sono stati individuati alcuni fattori che possono influenzare il rischio di epatotossicità (1) (D5). Esistono due modalità principali di danno da farmaci:

**a) Danno tossico-metabolico.** Dipende dall'effetto diretto del farmaco o, più spesso, dei suoi metaboliti, su strutture o su reazioni biochimiche fondamentali per la biologia dell'organo. Questa modalità di danno è prevedibile e dose-dipendente, così come l'intervallo di tempo fra l'assunzione del farmaco, ad una dose adeguata, e la manifestazione clinica è relativamente fisso, breve e caratteristico.

**b) Danno epatico indiretto.** Si può verificare con meccanismo allergico o idiosincrasico. La tossicità su base allergica è imprevedibile, non si può indurre sperimentalmente, non è dose dipendente e può essere accompagnata da fenomeni di ipersensibilità extraepatici (rash, artralgia, eosinofilia).

La prognosi della colestasi indotta da farmaci è generalmente buona dopo la sospensione del farmaco, anche se occasionalmente la colestasi può essere prolungata (da 6 mesi ad alcuni anni). In alcuni casi, tuttavia, la sindrome è irreversibile: l'ittero persiste e si sviluppa cirrosi biliare (es., colestasi da clorpromazina, ajmalina, imipramina e tiopronina), seguita talvolta da morte (es. colestasi da carbutamide, tolbutamide, clorpromazina, tiopentale, amoxicillina-ac clavulanico, glicirrizina). Nei pazienti trattati con floxuridina le stenosi principalmente localizzate in prossimità della confluenza dei dotti epatici destro e sinistro o sul dotto epatico comune permangono anche dopo la sospensione del farmaco e possono favorire l'insorgenza di cirrosi biliare.

#### Criteria diagnostici

È stata sviluppata una scala per la diagnosi di danno epatico indotto da farmaci (2), che si basa sulla somma dei punteggi relativi ad una serie di parametri di maggiore o minore probabilità, illustrati nella tabella 2.7. Il punteggio finale, derivante dalla somma di elementi clinici ed anamnestici, consente di stabilire una diagnosi certa o con minor livello di probabilità diagnostica.

L'ecografia addominale è indicata per escludere altre patologie epatiche e per alcuni farmaci che aumentano il rischio di calcolosi della colecisti aumentando la secrezione di colesterolo o favorendo la stasi nella colecisti (3). Nella colangite sclerosante indotta da farmaci la CPRM e la CPRE rivelano stenosi multiple presenti quasi esclusivamente localizzate nel dotto epatico comune e nei dotti epatici destro e sinistro (3).

*Tabella 2.7*  
**CRITERI PER LA DIAGNOSI DI PROBABILITA' DI COLESTASI DA FARMACI**

<b><i>1 – Relazione temporale tra l'assunzione di un farmaco ed esordio del quadro clinico</i></b>		
Tempo intercorso tra l'assunzione di un farmaco e le prime manifestazioni cliniche o alterazioni laboratoristiche.	Da 4 giorni a 8 mesi (o meno di 4 giorni in caso di nuova esposizione al farmaco)	<b>1</b>
	Meno di 4 giorni o più di 8 mesi	<b>3</b>
Tempo intercorso tra la sospensione del farmaco e l'esordio clinico.	0 - 7 giorni	<b>3</b>
	8 - 15 giorno	<b>0</b>
	Più di 15 giorni	<b>-3</b>
Tempo intercorso tra la sospensione del farmaco e la normalizzazione dei parametri di laboratorio.	Meno di 6 mesi (pattern colangitico o misto) o 2 mesi (epatocellulare)	<b>3</b>
	Più di 6 mesi (pattern colangitico o misto) o 2 mesi (epatocellulare)	<b>0</b>
<b><i>2 – Esclusione di altre cause</i></b>		
Epatiti virali (HAV; HBV; HCV; CMV; EBV)	Completa esclusione	<b>3</b>
Epatopatia alcolica	Parziale esclusione	<b>0</b>
Colestasi extraepatica	Possibili cause alternative	<b>-1</b>
Epatopatie pre-esistenti	Probabili cause alternative	<b>-3</b>
Altro (gravidanze, ipotensione acuta)		
<b><i>3 – Manifestazioni extraepatiche.</i></b>		
Rash, febbre, artralgia, eosinofilia (>6%), citopenia	4 o 5	<b>3</b>
	Tra 2 e 3	<b>2</b>
	1	<b>1</b>
	nessuno	<b>0</b>
<b><i>4 – Nuova esposizione intenzionale o accidentale al farmaco</i></b>		
Positività del test della nuova esposizione		<b>3</b>
Negatività o assenza del test della nuova esposizione		<b>0</b>
<b><i>5 – Precedente riscontro in letteratura di casi di danno epatico associato alla somministrazione del farmaco.</i></b>		
Si		<b>2</b>
No (farmaco messo in commercio da un massimo di 5 anni)		<b>0</b>
No (farmaco messo in commercio da più di cinque anni)		<b>-3</b>
<b>Punteggio totale</b>		<b>-</b>



Tabella 2.7 (continua)

<i>Probabilità di epatopatia da farmaci</i>	
Definita	>17
Probabile	14 e 17
Possibile	10 e 13
Improbabile	6 e 9
Esclusa	<6

Note: Quando sono coinvolti più farmaci, il punteggio deve essere calcolato separatamente per ognuno dei farmaci. Il farmaco che presenta il punteggio maggiore rappresenta la più probabile causa dell'epatopatia.

### Terapia

Non esistono studi clinici controllati, ma esclusivamente osservazioni personali sul trattamento di pazienti nei quali la sospensione del farmaco incriminato non è seguita dalla risoluzione del quadro clinico-laboratorio-istologico. L'unico esempio di trattamento efficace è rappresentato dalla prevenzione della epatite fulminante secondaria ad eccessiva assunzione di paracetamolo utilizzando N-acetilcisteina. Tale farmaco (150 mg/Kg per 24 ore) deve essere somministrato entro le 24 ore dopo l'assunzione di paracetamolo (4,5).

### BIBLIOGRAFIA

1. Farrel GC. Drug-induced hepatic injury. *J Gastroenterol Hepatol* 1997 12(9-10): S242-5
2. Maria VAJ, Victorino RM. Development and validation of a clinical scale for the diagnosis of drug-induced hepatitis. *Hepatology*, 1997; 26:664-9
3. Erlinger S. Drug-induced cholestasis. *J Hepatol* 1997; 26 Suppl 1:1-4
4. O'Grady J. Paracetamol-induced acute liver failure: prevention and management. *J Hepatol* 1997; 26 (Suppl 1): 41-462
5. Makin AJ, Wendon J, Williams R. A 7-year experience of severe acetaminophen-induced hepatotoxicity (1987-1993). *Gastroenterology*, 1995; 109:1907-1916.

### 2.3.2 Alcool

La colestitasi sia a livello bioumorale che istologico può essere osservata in corso di epatopatia alcol-correlata. La concentrazione sierica di acidi biliari risulta quasi sempre aumentata in corso di epatite alcolica e la maggiore quantità di acidi biliari primari e totali correla, inoltre, con una maggiore gravità delle lesioni istologiche (1). Il VA Cooperative Study Group (2) ha dimostrato come la colestitasi osservata a livello istologico abbia un valore prognostico negativo in corso di epatite alcolica.

L'alcol inibisce sperimentalmente la secrezione biliare attraverso numerosi meccanismi tra cui l'inibizione del trasporto di sali biliari, della funzione dei microtubuli e microfilamenti e dell'esocitosi vescicolare. Utilizzando il modello del fegato di ratto isolato e perfuso è stato dimostrato come l'acido tauroursodeossicolico (3) o la S-adenosil-L-metionina (4) siano in grado di prevenire l'effetto inibitorio dell'etanolo sulla



secrezione biliare e di ridurre in modo significativo il danno epatico. Attualmente non vi sono trial clinici che abbiano dimostrato l'efficacia di tali sostanze nel trattamento della colestasi in corso di epatopatia alcol-correlata.

## BIBLIOGRAFIA

1. Trinchet JC, Gerhardt MF, Balkau B, Munz C, Poupon RE. Serum bile acids and cholestasis in alcoholic hepatitis. Relationship with usual liver tests and histological features. *J Hepatol* 1994; 21:235-240.
2. Nissenbaum M and the VA Cooperative Study Group. Prognostic significance of cholestatic alcoholic hepatitis. *Dig Dis Sci* 1990; 35: 891-896.
3. Alvaro D, Benedetti A, Gigliozzi A, Bini A, Della Guardia P, La Rosa T, Jezquel AM, Capocaccia L. Functional and ultrastructural features of Ethanol/bile salts interaction in the isolated perfused rat liver. *Hepatology* 1995; 21:1120-1129.
4. Alvaro D, Gigliozzi A, Piat C, Carli L, Bini A, La Rosa T, Furfaro S, Capocaccia L. Effect of S-Adenosyl-L-Methionine on ethanol cholestasis and hepatotoxicity in isolated perfused rat liver. *Dig Dis Sci* 1995; 40:1592-1600.

### 2.3.3 Erbe

Greater celandine (*Chelidonium majus*) è largamente utilizzata in Germania ed in altre nazioni europee per il trattamento della litiasi della colecisti e della dispepsia. Sono stati osservati negli ultimi anni in Germania 10 casi di epatite spesso associata a marcata colestasi secondaria all'assunzione di Greater celandine (1). Il meccanismo di epatotossicità non è stato ancora determinato. Una reazione di idiosincrasia sembra comunque probabile poiché non vi è una dose dipendenza del danno ed il periodo di latenza è lungo e variabile. L'infiltrato eosinofilo spesso osservato nelle biopsie epatiche supporta tale ipotesi. La sospensione del farmaco ha portato in 2-6 mesi ad una normalizzazione del quadro clinico-biochimico.

## BIBLIOGRAFIA

1. Benninger J, Schneider HT, Schuppan D, Kirchner T, Hahn EG. Gastroenterology Acute hepatitis induced by greater celandine (*Chelidonium majus*). 1999; 1171234-1237.

## 2.4 COLESTASI GRAVIDICA

E' una colestasi intraepatica che compare usualmente durante il terzo trimestre di gravidanza (1). E' in genere benigna per la madre, ma può avere una prognosi avversa per il feto, potendo indurre un'elevata mortalità perinatale (10-11%), liquido amniotico tinto di meconio (27-58%), anormalità del ritmo cardiaco fetale durante il parto (22-33%) e parto pretermine (37-44%) (1-2).

### Diagnosi

Il sospetto diagnostico si basa sulla comparsa del prurito (a mani e piedi, con estensione agli arti, al tronco e alla faccia, raramente interessando le palpebre), che nell'80% delle pazienti insorge nelle ultime settimane di gravidanza (1). Raramente il prurito può apparire nel secondo e primo trimestre (1). Nel 15% dei casi compare ittero (iperbilirubinemia diretta e urine ipercromiche) di modesta entità (raramente >10 mg/dl) (1). Può essere presente anoressia, nausea e vomito. La conferma diagnostica necessita di escludere altre patologie colestatiche e si basa sul riscontro di un costante aumento della concentrazione degli

acidi biliari sierici (B2b), con prevalenza dell'acido colico (B2b) e, nel 20-60% dei casi, degli enzimi di citolisi (da 2 a 20 volte i v.n.) (1-3). La gamma-GT è sempre normale nella colestasi gravidica e l'aumento della fosfatasi alcalina nel terzo trimestre di gravidanza non è significativo, in quanto di origine placentare (1-2).

### Fattori di rischio ed evoluzione

La colestasi gravidica si associa frequentemente a colelitiasi (4) (fino al 50%) e ad infezioni del tratto urinario (5) (C4). La sindrome colestatica scompare entro 4 - 6 settimane dopo il parto (1-2). Possibili complicanze sono l'aumentata incidenza di emorragie post-partum (20%) (C4), il deficit di assorbimento di vitamine liposolubili (A,D,K,) e la compromissione dello stato nutrizionale (C4) (1-2).

### Trattamento

Gli scopi della terapia sono di dar sollievo dal prurito, di portare a termine la gravidanza e di correggere le anomalie biochimiche. Il riposo fisico e psichico e una dieta a basso contenuto in grassi (A1b) possono diminuire l'intensità del prurito come lieve sedazione con benzodiazepine, e l'uso di antistaminici (D5) (6).

Sono stati proposti diversi tipi di trattamento. Attualmente non vi è consenso sull'utilità di basse dosi di fenobarbitale, di S-adenosil-metionina e di steroidi (desametasone, 12 mg/die x 7 giorni) (1-2). L'assunzione di colestiramina (8-12 gr/die) attenua il prurito nel 35% circa dei casi, ma non influenza la biochimica epatica, e l'outcome fetale (B2b) (7); la colestiramina può aggravare il deficit di vit K e peggiorare coagulopatie materne e fetali (1 - 2) (B 2b); in corso di terapia con colestiramina si raccomanda l'uso di vitamina K per via parenterale (1-2). L'acido ursodesossicolico (10 -16 mg/kg/day) è viceversa efficace nel ridurre il prurito, nel migliorare la biochimica e l'outcome fetale (A1b) (8). Altri trattamenti proposti, di incerta validità per la mancanza di studi controllati, la scarsità di dati o la non concordanza dei risultati, includono l'uso di carbone attivato (50 gr 3 volte al dì), la silimarina e l'epomediol.

### BIBLIOGRAFIA

1. Davidson KM: Intrahepatic cholestasis of Pregnancy. *Seminars in Perinatology*, 1998;22:104-111.
2. Qureshi WA. Intrahepatic cholestatic syndromes: pathogenesis, clinical features and management. *Dig Dis Sci* 1999; 17: 49-59.
3. Heikkinen J, Maentausta O, Ylostalo P. et al.: Changes in bile acid concentrations during normal pregnancy, in patients with intrahepatic cholestasis of pregnancy, and in pregnant women with itching. *Br. J Obstet Gynaecol.* 1981; 88: 240-245.
4. Furhoff AK: Itching in pregnancy: a 15-year follow-up study. *Acta Med Scand.* 1974; 196:403-410.
5. Glasinovich JC, Marinovich I, Vela P, et al.: association between urinary infection and cholestasis of pregnancy. *Rev. Med Chile* 1982;110: 547-549.
6. Ribalta J, Reyes J, Gonzalez MC. Et al.: S-adenosyl-L-methionine in the treatment of patients with intrahepatic cholestasis of pregnancy. A randomized, double-blind, placebo-controlled study with negative results. *Hepatology* 1991; 13:1084-1089.
7. Laatikainen T.: Effect of colestiramine and phenobarbital on pruritus and serum bile acid levels in cholestasis of pregnancy. *Am. J Obstet Gynecol* 1978; 132: 501-506
8. Palma J, Reyes, Ribalta J et al.: Effects of ursodeoxycholic acid in patients with intrahepatic cholestasis of pregnancy. *Hepatology*, 1992; 15: 1043-1047.

## **2.5 COLESTASI NEOPLASTICA**

E' una sindrome colestatica che compare in corso di neoplasie di vario tipo. Può essere distinta in tre forme.

### **2.5.1 Paraneoplastica**

Comprende tutti i casi di colestasi intraepatica non ostruttiva, con o senza ittero, che compaiono con nesso di causa-effetto in pazienti con neoplasia primitiva non epatobiliare, in assenza di evidente infiltrazione neoplastica del fegato. Quadri di colestasi intraepatica interpretabile come paraneoplastica sono descritti in corso di neoplasie renali (carcinoma a cellule chiare) (1, D5).

### **2.5.2 Infiltrativa**

Comprende le colestasi senza dilatazione delle vie biliari, dovute ad infiltrazione epatica da parte di cellule neoplastiche originate da tumori non epatobiliari (2). Tutti i pazienti affetti da malattie linfoproliferative che presentano segni biumorali di danno epatico dovrebbero essere sottoposti a biopsia epatica per valutare un'infiltrazione epatica della malattia di base (D5). Peraltro, i pazienti con colestasi intraepatica di origine sconosciuta possono essere affetti da linfoma di Hodgkin o altre malattie linfoproliferative anche in assenza di segni di infiltrazione epatica, ma con un quadro istologico compatibile con una "vanishing bile duct syndrome" (3, B2).

### **2.5.3 Ostruttiva**

Comprende tutti i casi in cui sussista dilatazione totale o segmentaria dell'albero biliare dovuta a compressione diretta da parte di una neoplasia di qualunque origine.

## **BIBLIOGRAFIA**

1. Durakis SP et al. Cholestatic jaundice as a paraneoplastic manifestation of renal cell carcinoma. *Eur J Gastroenterol Hepatol* 1997;9:311-314
2. Scheimberg IB et al. Pathology of the liver in leukaemia and lymphoma. A study of 110 autopsies. *Histopathology* 1995;26:311-321
3. Hubscher SG et al. Vanishing bile duct syndrome: a possible mechanism for intrahepatic cholestasis in Hodgkin's lymphoma. *Hepatology* 1993;17:70-77

## **2.6 COLESTASI POST TRAPIANTO DI FEGATO**

Le cause di colestasi nel post-trapianto si differenziano in colestasi chirurgiche e non chirurgiche (1). Le cause più frequenti di colestasi nei primi tre mesi dopo il trapianto sono il rigetto acuto precoce, la sepsi e complicanze biliari di tipo meccanico; oltre i tre mesi sono la recidiva di malattia (più spesso da HCV e HBV), il rigetto acuto tardivo ed il rigetto cronico.

### **2.6.1 Colestasi da complicanze biliari**

Le complicanze dovute a spandimenti biliari sono generalmente precoci (di solito entro i primi 30 giorni). Spandimenti più tardivi si verificano quasi esclusivamente alla rimozione del tubo a T. Non vi è evidenza che l'utilizzo del tubo a T serva a proteggere l'anastomosi ed a prevenire le complicanze biliari, essendone anzi spesso la causa. Per tale motivo, negli ultimi anni, un numero crescente di Centri ha abbandonato

l'uso del tubo a T (B2b) (2). Le complicanze biliari da ostruzione si manifestano invece più tardivamente, generalmente 2-6 mesi dopo il trapianto.

L'ecografia è il test diagnostico di screening; consente inoltre di guidare il drenaggio percutaneo di raccolte sottoepatiche di sospetta origine biliare (C4). L'eco-color-Doppler va sempre eseguito per escludere la trombosi dell'arteria epatica. Qualora l'esame non consenta di escludere tale sospetto è necessario eseguire un'angiografia. Nei casi incerti, prima dell'arteriografia, si può ricorrere alla angiografia con risonanza magnetica (angio-RM) effettuata con mezzo di contrasto paramagnetico.

La colangiografia rappresenta il "gold standard" per l'identificazione delle complicanze biliari. Può essere eseguita attraverso il tubo a T, quando questo è presente, oppure per via endoscopica mediante CPRE, o trans-epatica percutanea (PTC). La colangiografia a risonanza magnetica (CPRM) è una metodica alternativa di elevata accuratezza (3), destinata a rimpiazzare la colangiografia tradizionale. La biopsia epatica è utile solo in caso di negatività dei precedenti esami, onde escludere cause mediche di colestasi.

La tendenza attuale è quella di una gestione non chirurgica delle colestasi da complicanze biliari post-trapianto. In caso di spandimento biliare dall'anastomosi coledoco-coledocica, o dal punto di inserzione del tubo a T, si procede a papillosfinterotomia endoscopica, seguita da posizionamento di sondino nasobiliare (da lasciare in sede almeno 48-72 ore) e/o posizionamento di stent. In caso di stenosi dell'anastomosi, sia coledococoledocica che coledocodigiunale, si procede a dilatazione della stenosi con palloncino eventualmente seguita da posizionamento di stent biliare, per via retrograda nel primo caso e percutanea nel secondo (4) (D5). In caso di fallimento di queste metodiche è necessario ricorrere a correzione chirurgica mediante conversione della coledococo-coledocostomia a coledoco-digiunostomia su ansa a Y sec Roux, od a riconfezionamento dell'eventuale anastomosi bilio-digestiva (D5).

E' consigliabile trattare le stenosi biliari intraepatiche mediante terapia medica con acido ursodesossicolico e con dilatazione ed eventuale stenting per via percutanea delle stenosi dei rami maggiori (D5). Il re-trapianto resta l'unica opzione terapeutica quando vi sia trombosi dell'arteria epatica e quando la funzionalità del graft continui a peggiorare. Il trattamento della discinesia papillare consiste in una papillosfinterotomia endoscopica o nella conversione della coledoco-coledocostomia in una coledoco-digiunostomia su ansa alla Roux.

### 2.6.2 Colestasi da rigetto

Il rigetto è un danno acuto o cronico del graft indotto dal sistema immunitario del ricevente, che è causa di disfunzione e, nelle forme più gravi, di perdita dell'organo trapiantato (5). Sul piano clinico vi sono 3 sindromi da rigetto del graft epatico.

#### Rigetto iperacuto, o umorale

E' raro (meno dell'1% dei graft). Si manifesta entro ore o pochi giorni dopo la rivascolarizzazione ed è mediato da anticorpi preformati del ricevente che reagiscono contro alloantigeni espressi dalle cellule endoteliali del donatore .

#### Rigetto acuto cellulare

E' mediato dai linfociti T citotossici ed è caratterizzato da una colangite distruttiva non suppurativa dei dotti interlobulari e settali che determina apoptosi delle cellule dell'epitelio biliare. Può essere precoce (entro 28 giorni) o tardivo (oltre il 28 giorno dal trapianto). Il rigetto precoce ha generalmente scarso significato clinico e risponde bene alla terapia con boli di steroide. Meno del 10% dei rigetti acuti è di tipo tardivo; questo tipo di rigetto è associato ad una prognosi molto peggiore: circa la metà dei pazienti, infatti, va incontro alla perdita del graft (5).

Il paziente con rigetto acuto può avere malessere generale, febbre, e nei casi più gravi epatomegalia ed

ascite. L'alterazione dei comuni esami di laboratorio ha significato aspecifico. La biopsia epatica rappresenta il gold standard nella diagnosi di rigetto (D5). Le caratteristiche istopatologiche principali del rigetto acuto sono tre: a) l'infiltrato flogistico portale, prevalentemente mononucleato; b) l'infiammazione sub-endoteliale delle terminazioni portali e/o delle venule epatiche terminali; c) l'infiammazione e danno dei dotti biliari. Il rigetto viene graduato istologicamente in lieve, moderato e grave (6). Il rigetto acuto lieve è spesso asintomatico. L'esecuzione di biopsie "da protocollo" (generalmente in 7a giornata) non porta alcun giovamento se non quello di individuare un maggior numero di rigetti peraltro asintomatici e che non necessitano di trattamento (D5) (7). Il rigetto acuto tardivo deve essere posto in diagnosi differenziale con una infezione da CMV o EBV, con una recidiva di epatite da virus B o C o di una epatopatia autoimmune, con una colangiopatia ostruttiva e con eventuali reazioni avverse da farmaci. Il trattamento del primo episodio di rigetto acuto moderato-severo si basa sull'uso di boli endovenosi di metilprednisolone (500 -1000 mg/die per 2-3 giorni, indipendentemente dal regime immunosoppressivo adottato (Ciclosporina o Tacrolimus) (9). Nel caso di rigetto steroideo-resistente il trattamento non è così uniforme come per il primo episodio di rigetto acuto e risente dell'esperienza dei singoli Centri (D5). L'uso degli anticorpi monoclonali OKT3 si è notevolmente ridotto, anche per gli effetti collaterali e la disponibilità di nuovi farmaci immunosoppressori.

### **Rigetto cronico, o duttopenico**

È caratterizzato istologicamente dalla progressiva distruzione dei dotti biliari interlobulari e settali e da arteriopatia obliterativa "a cellule schiumose", che provoca la obliterazione dei rami di secondo e terzo ordine dell'arteria epatica. Spesso il rigetto duttopenico è preceduto da uno o più episodi di rigetto acuto. Si manifesta generalmente entro il primo anno dal trapianto, anche se occasionalmente può manifestarsi entro le prime 2-3 settimane.

Il rigetto cronico è caratterizzato da un incremento dell'ittero e da un inesorabile incremento dei marcatori della colestasi (fosfatasi alcalina, gamma GT e bilirubina). La diagnosi necessita di una o più biopsie epatiche che dimostrino assenza di dotti biliari in almeno il 50% degli spazi portali, purchè ne siano stati analizzati almeno 20. Spesso la diagnosi è posta solo al momento del re-trapianto o dell'autopsia, poiché le arterie con la caratteristica arteriopatia "a cellule schiumose" sono raramente comprese nei campioni di agobiopsie.

Il rigetto cronico viene classificato in base al periodo di insorgenza in: a) precoce (entro 6 settimane post-trapianto); b) ritardato (tra 6 settimane e 6 mesi); c) tardivo (dopo i 6 mesi). La progressione appare lenta ma costante e porta nel corso di mesi o anni ad una insufficienza colestatica del graft. Sembra che il rigetto duttopenico tardivo sia più frequente nei pazienti che manifestano una non compliance verso la terapia immunosoppressiva (9) (D5).

La probabilità di successo terapeutico dipende soprattutto dalla precocità della diagnosi istologica, essendo maggiore quando meno del 50% dei dotti biliari sono andati distrutti (10). Uno studio recente ha dimostrato l'efficacia del Tacrolimus qualora il rigetto cronico sia diagnosticato precocemente ed il trattamento prontamente istituito (A1b) (11). Analoghi risultati sono stati riportati con l'impiego del Mofetil Micofenolato (12). La conversione da Ciclosporina a Tacrolimus ha mostrato un tasso di successo di salvataggio del graft dell'86% in pazienti con rigetto cronico con livelli di bilirubina inferiori a 10 mg/dl e, rispettivamente, del 50% se il rigetto è diagnosticato almeno 90 giorni dopo il trapianto (11). Il trattamento del rigetto cronico deve iniziare prima che la perdita dei dotti biliari diventi irreversibile (9). I principali fattori predittivi di irreversibilità sono la bilirubinemia >10 mg/dl, una duttopenia in >90% degli spazi portali, una grave fibrosi centrale e la presenza di aggregati di cellule schiumose (3). I pazienti con queste caratteristiche non dovrebbero ricevere terapia immunosoppressiva addizionale ma essere messi immediatamente in lista di ri-trapianto (D5) (9).



### 2.6.3 Colestasi da infezione da CMV

Il 30-50% dei pazienti trapiantati di fegato sviluppa una infezione da CMV 1 a 4 mesi dopo il trapianto. L'infezione è quasi universale nei riceventi sieronegativi di organo da donatore sieropositivo (13). In circa la metà dei pazienti l'infezione decorre in modo sintomatico e dal 4 al 25% dei casi sviluppa una epatite da CMV. L'infezione da CMV si associa ad una diminuzione di sopravvivenza del graft e ad episodi di rigetto (13). La diagnosi di malattia da CMV viene posta dimostrando la viremia o la presenza delle tipiche inclusioni nucleari. La diagnosi si basa anche sul riscontro dell'antigenemia, sulla positività della PCR quantitativa, e sulla dimostrazione del virus nei campioni biotici di tessuti infetti (C4). Il trattamento dell'infezione richiede la somministrazione e.v. di ganciclovir per 2-4 settimane (13). L'infezione da CMV resistente al ganciclovir può essere trattata con il foscarnet.

### 2.6.4 Colestasi da recidiva di malattia

Numerose malattie epatiche che costituiscono indicazione al trapianto nell'adulto possono recidivare nel graft, determinando un quadro clinico di colestasi. Tra le forme suscettibili di recidivare, alcune sono certe, come l'epatite B e C, le neoplasie maligne, l'emocromatosi, l'epatopatia alcolica e la sindrome di Budd-Chiari, mentre per altre sussistono dubbi (in particolare per la cirrosi biliare primitiva PBC, la colangite sclerosante primitiva PSC e l'epatite autoimmune).

#### Recidiva di epatite B

I pazienti sottoposti a trapianto per cirrosi HBV correlata che non ricevono immunoprofilassi hanno un tasso di reinfezione tra il 60 ed il 90% (14). I pazienti viremici hanno un tasso di reinfezione molto più alto. La storia naturale dell'epatite B dopo trapianto di fegato è molto più aggressiva che nei pazienti non trapiantati, potendo condurre ad un'insufficienza epatica terminale nel giro di pochi mesi. Forse per effetto dell'immunosoppressione si assiste ad un drammatico incremento della replicazione dell'HBV. Sembra che in queste condizioni l'HBV divenga citopatico e ciò potrebbe spiegare la maggiore aggressività della malattia, che si manifesta come epatite colestatica fibrosante. Quest'ultima è caratterizzata da scarso infiltrato infiammatorio, rigonfiamento degli epatociti, colestasi, alterazione della normale architettura lobulare, fibrosi perisinusoidale e marcata espressione intracellulare delle proteine virali. L'epatite colestatica fibrosante si associa ad una scarsa sopravvivenza a breve termine, anche in caso di ritrapianto. La diagnosi di recidiva di malattia da virus B si basa sulla presenza di HbsAg nel siero e di HBsAg e HBcAg su biopsie epatiche e sulla positività dell'HBV-DNA nel siero. Per la profilassi della reinfezione si utilizzano immunoglobuline anti-HBs (HBIg) ad alte dosi, generalmente per via e.v., che consentono di prevenire la re-infezione nell'80% dei casi (15). La lamivudina, alla dose di 100 mg die, è molto efficace nell'inibire la replicazione virale, tuttavia la maggior parte dei pazienti presenta una recidiva dell'HBV-DNA alla sospensione del trattamento (16). Sono in fase di valutazione protocolli di associazione di lamivudina con basse dosi di HBIg.

#### Recidiva di epatite C

Almeno il 90-95% dei pazienti sottoposti a trapianto di fegato per una cirrosi HCV correlata sviluppano una recidiva di infezione da HCV dopo il trapianto, come evidenziabile dalla positività dell'HCV RNA sierico, che rappresenta lo standard diagnostico. Una infezione de novo può peraltro verificarsi in pazienti non infettati con l'HCV prima del trapianto, verosimilmente attraverso l'organo da donatore positivo o attraverso emoderivati al momento del trapianto. Dal punto di vista istologico la recidiva di infezione da HCV determina una infiammazione periportale e/o lobulare con o senza necrosi confluyente (epatite all'interfaccia). L'evidenza istologica di epatite è stata riportata nel 48-100% dei pazienti. La sopravvivenza dei pazienti e

del graft con recidiva di HCV dopo trapianto non è ridotta rispetto alle altre indicazioni per trapianto (17). Tuttavia alcuni pazienti sviluppano una malattia epatica progressiva e richiedono un ri-trapianto. Circa il 3-6% dei pazienti sottoposti a trapianto di fegato per una cirrosi HCV correlata sviluppano una disfunzione epatica progressiva caratterizzata da una colestasi intraepatica grave ed ittero marcato, con perdita del graft entro 2 anni dal trapianto (18). Istologicamente questi pazienti hanno un quadro di epatite colestatica fibrosante simile a quella originariamente descritta per i pazienti con recidiva di malattia da HBV. Inoltre possono essere presenti anche le caratteristiche istologiche sia del rigetto acuto che di quello cronico. Il ri-trapianto è stato eseguito con successo in questi pazienti. La recidiva di malattia da HCV sembra essere più frequente nei pazienti che hanno avuto episodi multipli di rigetto. La terapia dell'infezione da HCV dopo trapianto è attualmente controversa. La monoterapia con interferone o con ribavirina ha dimostrato efficacia limitata e la combinazione di questi due farmaci, che potrebbe permettere migliori risultati (19), è ancora in fase di studio. Appare tuttavia raccomandabile in questi pazienti evitare o ridurre al minimo le dosi di steroidi (B3b) (20).

#### **Recidiva di cirrosi biliare primitiva (PBC)**

A tutt'oggi è incerto se la PBC recidivi dopo trapianto (21). Il corredo di sintomi e segni che caratterizza la presunta recidiva di PBC su fegato trapiantato è analogo a quello della malattia nativa. Il prurito, l'astenia ed i segni bioumorali di colestasi sono totalmente aspecifici e si possono riscontrare anche in altre condizioni del post-trapianto, come il rigetto cronico, la tossicità da farmaci od un'ostruzione biliare. Gli anticorpi anti mitocondrio (AMA) non sono di grande utilità perché, pur diminuendo nell'immediato post-trapianto, possono risalire a titoli maggiori anche in soggetti che non svilupperanno una nuova PBC. La diagnosi certa è solo su base istologica ed è legata alla presenza di granulomi e follicoli linfatici negli spazi portali e di proliferazione dei dotti biliari in assenza di un processo ostruttivo. Il trattamento si basa sull'impiego dell'acido ursodesossicolico, come nella malattia pretrapianto. Per questi pazienti va anche prevista la possibilità di un ri-trapianto, dal momento che fino ad oggi non vi sono evidenze che indichino una minor sopravvivenza dopo un tale intervento.

#### **Recidiva di colangite sclerosante primitiva (PSC)**

Anche per la PSC i dati sulla possibile recidiva dopo trapianto appaiono contraddittori. L'eventuale recidiva, comunque, non sembra influenzare di molto la sopravvivenza dell'organo trapiantato né del ricevente, almeno nel breve termine (22). Ogni causa di interruzione diretta o indiretta del flusso ematico attraverso l'arteria epatica (trombosi dell'arteria, incompatibilità ABO, rigetto cronico) può portare alla formazione di stenosi diffuse intra- ed extra epatiche che ricordano quelle della PSC. Anche un prolungato tempo di ischemia è un fattore di rischio per la formazione di stenosi biliari. La diagnosi di recidiva di PSC non è semplice anche perché i sintomi e l'alterazione degli indici di colestasi sono totalmente aspecifici, potendosi riscontrare in molte altre condizioni del post-trapianto. All'istologia si possono documentare infiammazione periduttale associata a fibrosi ed a proliferazione o perdita dei dotti biliari (duttopenia), mentre più raro è il riscontro della classica lesione colangitica fibrosa obliterante a bulbo di cipolla. I livelli di pANCA non sono utili per la diagnosi, poiché diminuiscono nell'immediato post-trapianto per risalire agli stessi livelli, od a livelli maggiori, anche nei soggetti senza recidiva di PSC. Il trattamento è rivolto per lo più la gestione dei sintomi e delle complicanze della colestasi ed i pazienti devono essere monitorati per eventuale inserimento in lista per un ri-trapianto.

#### **Recidiva di epatite autoimmune**

La recidiva di epatite autoimmune dopo OLT è stata più volte documentata. L'incidenza varia dal 5 al 27% ed è stata messa in relazione con la riduzione dell'immunosoppressione.



La diagnosi di epatite autoimmune recidiva presuppone da un lato il soddisfacimento dei criteri diagnostici per la malattia (23), dall'altro l'esclusione di altre cause di epatopatia colestatica post-OLT. Il trattamento seguito dalla maggior parte dei centri consiste in una ripresa od in un incremento della terapia steroidea, sebbene non esista un consenso (24). L'evoluzione della malattia può essere molto variabile, da una remissione completa del quadro clinico ed umorale, ad un progressione severa, tale da richiedere il ritrapianto o provocare la morte del paziente.

#### 2.6.5 Epatite autoimmune de novo

Una ulteriore rara causa di colestasi dopo OLT è rappresentata dall'insorgenza "de novo" di una epatite autoimmune in un paziente sottoposto a trapianto per altra indicazione. Questa evenienza è stata recentemente descritta nel 4% dei pazienti pediatrici trapiantati per cause diverse ed in 2 adulti trapiantati per CBP (25). L'interpretazione di questo fenomeno è tuttora poco chiara. Per quanto riguarda la diagnosi, il trattamento e la prognosi vale quanto detto sopra per la recidiva di epatite autoimmune in pazienti sottoposti ad OLT per questa indicazione.

#### 2.6.6 Sepsi

Nei pazienti sottoposti a trapianto di fegato la colestasi in corso di sepsi è dovuta principalmente ad una stasi duttulare e si associa soprattutto ad infezioni intra-addominali (es. ascessi sottodiaframmatici). Il meccanismo attraverso il quale si sviluppa questa colestasi non è ben noto. E' possibile che sia dovuto ad un danno da endotossine.

#### 2.6.7 Malattia linfoproliferativa post-trapianto (PTLD)

Entità clinico-patologica che varia dalla proliferazione oligoclonale benigna B al linfoma maligno non-Hodgkin B ad alto grado. Compare nel 2-5 % dei pazienti sottoposti a trapianto di fegato. La localizzazione può essere linfonodale (nelle forme ad insorgenza tardiva) o extra-linfonodale (nelle forme ad insorgenza entro il sesto mese dal trapianto; in quest'ultimo caso la crescita neoplastica può avvenire ovunque, ma è più frequente nel tratto digestivo, specie nello stesso organo trapiantato) e nel sistema nervoso centrale (26). Una PTLD può causare l'insorgenza di una colestasi se si sviluppa a livello dell'ilo epatico o a carico o a ridosso delle vie biliari. La diagnosi differenziale può essere condotta solamente con l'ausilio di metodiche di imaging che documentino la massa in accrescimento e con lo studio istologico ed immunofenotipico della lesione. Anche se la precisa eziologia della PTLD non è a tutt'oggi conosciuta è fondamentale il ruolo del virus di Epstein-Barr (EBV), il cui genoma può essere riscontrato nelle cellule tumorali. La terapia consiste nella sospensione dei farmaci immunosoppressore, associata a chemioterapia specifica.

### BIBLIOGRAFIA

1. Greif F, Bronsther OL, Van Thiel DH et al. Th incidence, timing, and management of biliary tract complications after orthotopic liver transplantation. *Ann Surg* 1994; 219(1): 40-45
2. Randall HB, Wachs ME, Somberg KA et al. The use of T tube after orthotopic liver transplantation. *Transplantation* 1996; 27, 61(2):258-61
3. Fulcher AS, Turner Ma. Orthotopic liver transplantation: evaluation with MR cholangiography. *Radiology* 1999; 211(3):715-22
4. Culp WC, McCowan TC, Lieberman RP et al. Biliary strictures in liver transplant recipients: treatment with metal stents. *Radiology* 1996;199:339-346
5. Neuberger J. Incidence, timing, and risk factors for acute and chronic rejection. *Liver Traspl Surg* 1999;5(4) suppl1:S30-S36
6. Demetris AJ, Batts KP, Dhillon AP et al. Banff schema for grading liver allograft rejection: an International Consensus Document. *Hepatology* 1997;25:658-63



7. Dousset B, Hubscher SG, Padbury RT et al. Acute liver allograft rejection-is treatment always necessary ? *Transplantation* 1993;55:529-34
8. Millis JM. Treatment of liver allograft rejection. *Liver Transpl Surg.* 1999;5(4) suppl1:S98-S106
9. Wiesner RH, Batts KP, Krom RAF. Evolving concepts in the diagnosis, pathogenesis, and treatment of chronic hepatic allograft rejection. *Liver Transpl Surg* 1999;5(5):388-400
10. Demetris AJ, Seaberg EC, Batts KP et al. Chronic liver allograft rejection. A National Institute of Diabetes and Digestive And Kidney Diseases Interinstitutional Study analyzing the reliability of current criteria and proposal for an expanded definition. *Am J Surg Pathol* 1998;22:28-39
11. US Multicenter Liver Study Group. Efficacy of Tacrolimus as rescue therapy for chronic rejection in orthotopic liver transplantation. *Transplantation* 1997; 64:258-263
12. Gavlik A, Goldberg A, Tsaroucha MG et al. Mycophenolate Mofetil rescue therapy in liver transplant recipients. *Transpl Proc* 1997;29:549-52
13. Fishman JA, Rubin RH. Infection in organ-transplant recipients. *N Engl J Med* 1998;338:1741-51
14. O'Grady JG, Smith HM, Davies S et al. Hepatitis B virus reinfection after orthotopic liver transplantation. *J Hepatol* 1992;14:104-11
15. Dickson RD. Management of posttransplantation viral hepatitis - Hepatitis B. *Liver Transpl Surg.* 1998;4(5) Suppl1:S73-S78
16. Grellier L, Mutimer D, Ahmed M et al. Lamivudine prophylaxis against reinfection in liver transplantation for hepatitis B cirrhosis. *Lancet* 1996;348:1212-15
17. Gane EJ, Portmann BC, Naoumov NV et al. Long term outcome of hepatitis C infection after liver transplantation. *N Engl J Med* 1996;334:815-20
18. Schluger LK, Sheiner PA, Thung SN et al. Severe recurrent cholestatic hepatitis C following orthotopic liver transplantation. *Hepatology* 1996;23:971-976
19. Bizollon T, Palazzo U, Ducerf C et al. Pilot study of the combination of interferon alfa and ribavirin as therapy of recurrent hepatitis C after liver transplantation. *Hepatology* 1997;26:500-504
20. Singh N, Gayowski T, Nmimbie OK et al Recurrent hepatitis C virus hepatitis in liver transplant recipients receiving tacrolimus: association with rejection and increased immunosuppression after transplantation. *Surgery* 1996;119:452-56
21. Neuberger J, Portmann BC, MacDougall BRD et al. Recurrence of primary biliary cirrhosis after liver transplantation. *N Engl J Med* 1982; 396:1-4
22. Harrison RF, Davies MH, Neuberger JM et al. Fibrous and obliterative cholangitis in liver allograft: Evidence of recurrent primary sclerosing cholangitis ? *Hepatology* 1994;20:356-361
23. Johnson P.J. et al. Meeting report: international autoimmune hepatitis group. *Hepatology* 1999; 30: 53-57
24. Ratziu V. et al. Long-term follow-up after liver transplantation for autoimmune hepatitis: evidence of recurrence of primary disease. *Journal of Hepatology* 1999; 30: 131-134
25. Jones D.E.J. et al. Development of autoimmune hepatitis following liver transplantation for primary biliary cirrhosis. *Hepatology* 1999; 30: 53-57
26. Navarro F, Pyda P, Pageaux GP et al. Lymphoproliferative disease after liver transplantation: primary biliary localization. *Transpl Proc* 1998;30:1846-88

## LE COLESTASI PEDIATRICHE

La colestasi in età pediatrica presenta manifestazioni diverse in relazione all'età (1). Le patologie colestatiche nel bambino in età scolare e nell'adolescente non differiscono significativamente da quelle dell'adulto se non per la minore frequenza soprattutto di quelle da patologia neoplastica. Anche la colestasi da farmaci è meno frequente rispetto alla popolazione adulta.

Ben diversa è la situazione nei primi due anni di vita quando l'alterazione del flusso biliare è una condizione abituale, favorita dalla peculiare circolazione sanguigna presente dopo la caduta del cordone ombelicale e dall'imaturità dei processi di sintesi e di trasporto degli acidi biliari. Il neonato e il lattante sono in uno stato di colestasi fisiologica, come indicato dai livelli sierici di acidi biliari spesso sovrapponibili a quelli presenti in situazioni patologiche nelle età successive. Questo spiega perché il bambino nel corso del primo anno di vita sviluppi con maggior facilità colestasi a seguito di una varietà di stimoli privi di conseguenze nelle età successive. Va inoltre sottolineato che circa l'80% delle epatopatie severe e progressive dell'età pediatrica esordisce nei primi due anni di vita. Le malattie colestatiche neonatali nel loro complesso sono numericamente importanti (1:2500 nati vivi) e includono dunque forme transitorie a carattere benigno (2) e forme severe dovute a grossolane malformazioni anatomiche, alterazioni dei meccanismi molecolari deputati alla secrezione biliare, infezioni intrauterine o perinatali. Va comunque sottolineato che una percentuale ancora rilevante (circa il 25%) di colestasi neonatali (sia sporadiche che familiari) resta etiologicamente non definita (epatite a cellule giganti idiopatica) (3).

Nel neonato la colestasi si manifesta con ittero e iperbilirubinemia coniugata mentre nel bambino più grande con colestasi intraepatica l'ittero è quasi sempre assente ed il sintomo principale è il prurito. La diagnosi eziologica può essere difficile specie nei primi anni perché il fegato immaturo risponde con un quadro patologico stereotipo monomorfo ad insulti flogistici differenti.

Seguendo una classificazione basata sulla sede anatomica dell'albero biliare al cui livello si verifica l'ostacolo e sul grado di ostruzione al flusso biliare, le cause di colestasi pediatriche possono essere suddivise in 5 categorie principali (1):

**Alterazioni isolate dei dotti biliari extraepatici.** Sono forme benigne risolvibili chirurgicamente o medicamente e comprendono la colelitiasi e la coledocolitiasi, le cisti del coledoco, i traumi e le perforazioni dei dotti;

**Alterazioni dei dotti biliari intra ed extraepatici.** Costituiscono complessivamente la metà dei casi di colestasi e comprendono l'atresia delle vie biliari extraepatiche e la colangite sclerosante;

**Alterazioni dei dotti biliari intralobulari.** Sono rappresentate dalle paucità dei dotti intralobulari sindromiche (sindrome di Alagille) e non sindromiche.

**Alterazioni a carico degli epatociti.** Comprendono sia forme di origine metabolica (PFIC, deficit di alfa1 anti-tripsina ed emocromatosi neonatale) che le sindromi epatitiche neonatali.

**Altre:** epatiti colestatiche virali, tossiche, metaboliche.

### BIBLIOGRAFIA

1. Cholestatic childhood liver diseases Bernard O. Acta Gastroenterol. Belg. 1999;62:295-299.
2. Jacquemin E., Lykavieris P., Chaoui N., Hadchouel M., Bernard O.: Transient neonatal cholestasis: origin and outcome. J. Ped. 1998;133 (4): 563-567.
3. Tazawa Y, Abukawa D, Maisawa S, et al: Idiopathic neonatal hepatitis presenting as neonatal hepatic siderosis and steatosis. Dig Dis Sci 1998;43:392-6.

Tabella 3.1  
CLASSIFICAZIONE DELLE COLESTASI PEDIATRICHE

**ALTERAZIONI ISOLATE DEI DOTTI BILIARI EXTRAEPATICI**

- Cisti coledocica
- Colelitiasi
- Traumi

**ALTERAZIONI DEI DOTTI BILIARI INTRA ED EXTRAEPATICI**

- Colangite Sclerosante: - neonatale
  - autoimmune
  - con istiocitosi
  - con immunodeficienza
  - con malattie infiammatorie intestinali
  - idiopatica
- Atresia delle vie biliari: - forma perinatale
  - forma feto-embriionale
- Fibrosi Cistica

**ALTERAZIONI DEI DOTTI INTRAEPATICI/ INTRALOBULARI**

- Sindrome di Alagille
- Paucità non sindromica
- PFIC 3 (deficit di MDR-3)
- Malattie della lamina duttale (Fibrosi epatica congenita, malattia di Caroli, etc.).

**ALTERAZIONI DEGLI EPATOCITI**

- Epatite neonatale a cellule giganti
- Epatiti virali
- Forme metaboliche (inclusi difetti di sintesi degli acidi biliari)
- Colestasi familiare progressiva
- Colestasi familiare ricorrente
- Deficit di  $\alpha_1$  antitripsina
- Emocromatosi neonatale

**3.1 ATRESIA DELLE VIE BILIARI**

L'atresia delle vie biliari extraepatiche (AVB) è una grave malattia del periodo neonatale caratterizzata da completa occlusione di tratti più o meno estesi delle vie biliari extraepatiche ad opera di un processo necro-infiammatorio. Nella quasi totalità dei casi tale processo coinvolge anche le vie biliari intraepatiche, determinandone progressiva distruzione. L'incidenza stimata è di 1:8000 - 1:14000 nati vivi. Si distinguono una forma feto-embriionale di AVB (circa 1/3 dei casi, con frequente associazione con altre malformazioni ed assenza di residui dei dotti biliari nella zona di transezione chirurgica) e una forma perinatale (circa 2/3 dei casi, senza altre malformazioni e presenza di residui dei dotti biliari). A seconda dell'estensione del tratto atresico l'AVB viene classificata in 3 tipi principali, in cui è rispettivamente colpito solo il coledoco (tipo

I, forma correggibile), il dotto epatico comune (tipo II), o i dotti epatici destro e sinistro a livello della porta hepatis, spesso con associata atresia delle restanti vie biliari extraepatiche (tipo III, forma non correggibile). L'AVB è una malattia eterogenea a patogenesi verosimilmente multipla. Oltre alla possibilità di una infezione virale occulta, dell'esposizione materna a tossici, dell'insulto vascolare durante la vita fetale o di un danno di tipo autoimmune dei dotti biliari, è possibile che la forma fetto-embrionale rientri nello spettro delle anomalie da malformazione della lamina duttale (vedi dopo) e che i casi associati a sindrome della polisplenia (8%) siano dovuti ad alterazione del gene umano ortologo dell'inversina (1).

### Diagnosi

I bambini affetti da AVB devono essere identificati con urgenza e sottoposti a intervento chirurgico correttivo entro i 45 giorni di vita. La diagnosi deve essere sospettata clinicamente in presenza di ittero colestatico ad esordio precoce, di feci costantemente acoliche per più di 10 giorni, di epatomegalia con fegato duro (B2b) e della marcata elevazione della gamma-GT (non esistono markers bioumorali specifici). Per una diagnosi precoce, è cruciale che nel neonato venga attentamente valutato ogni ittero che si protrae oltre il 10° giorno di vita, specie se associato alla presenza di feci ipo/acoliche.

La conferma diagnostica si basa sulla dimostrazione all'ecografia epatica di "triangular cord" (iperecogenicità triangolare o a banda dello spessore >3mm, situata cranialmente alla biforcazione della vena porta), che sembrerebbe costituire segno specifico di AVB (specificità 98%, sensibilità 84%, accuratezza diagnostica 94 %, che raggiunge il 100 % se associata a colecisti assente o contratta anche dopo digiuno prolungato (2) (B3b); e soprattutto sulla biopsia epatica che mostra proliferazione duttulare biliare, fibrosi portale e trombi biliari nei dotti e nel parenchima (specificità 80%, sensibilità > 90%) (B3b).

### Trattamento

Se non operata l'AVB è una malattia fatale entro i 2 anni di vita per insufficienza epatica o a emorragie del tratto digestivo, con una mediana di sopravvivenza di 8 mesi. La prognosi della AVB è notevolmente migliorata grazie all'intervento di portoenterostomia, seguito, se necessario, dal trapianto di fegato. La epato-porto-enterostomia (intervento di Kasai) rappresenta il trattamento di scelta e deve essere eseguito entro i primi 45 giorni di vita (3). L'intervento, che consiste nella rimozione delle vie biliari extraepatiche atresiche in profondità all'ilo epatico e nell'anastomosi di un'ansa intestinale a livello della zona di transizione, può ristabilire il flusso biliare, ma raramente è curativo. Se l'intervento non è seguito da trapianto di fegato, la sopravvivenza a 5 e 10 anni non supera in media il 30% (3, 4). L'efficacia a breve termine dipende dal tipo anatomico dell'atresia (migliore nelle AVB di tipo I e II), dall'esperienza specifica dell'equipe chirurgica e soprattutto dall'età del bambino al momento dell'intervento (4, 5). Se l'intervento è eseguito prima dell'ottava settimana di vita, si ottiene un buon drenaggio biliare postoperatorio nel 75% dei casi, percentuale che si riduce a meno del 20% se l'intervento viene eseguito dopo la 12.ma settimana. L'efficacia dell'intervento dipende anche dalla presenza e dalle dimensioni (>150 micron) dei dotti biliari microscopici nel reliquato fibroso asportato durante l'intervento; poiché il numero di questi dotti diminuisce progressivamente con il tempo ed essi scompaiono completamente dopo il 3°- 4° mese di vita, la portoenterostomia non dovrebbe essere effettuata oltre il 4° mese di vita, se non in pazienti con AVB di tipo I e II. L'efficacia dell'intervento di Kasai a medio e lungo termine dipende dalla persistenza di un buon flusso biliare, dalla progressione delle lesioni intraepatiche e dall'insorgenza di colangiti. In oltre l'80% dei casi, la progressione della malattia, accelerata in caso di colangite, provoca la scomparsa dei dotti interlobulari, incremento della fibrosi periportale e progressivo sviluppo di cirrosi biliare, ipertensione portale ed insufficienza epatica. Molteplici tentativi di revisione di un intervento di Kasai non riuscito sono sconsigliabili, per il rischio di rendere un eventuale trapianto più difficile e rischioso.

In accordo con quanto stabilito nel 1983 nella Consensus Conference del National Institute of Health (6), il trapianto di fegato è da riservare ai pazienti in cui la epatoporto-enterostomia non ha avuto successo e va ritardato il più possibile, cercando nel frattempo di contrastare le conseguenze della colestasi cronica (prurito, deficit di vitamine liposolubili, malnutrizione) e di favorire al massimo la crescita del bambino. Oltre all'insufficienza epatica terminale, rappresentano indicazioni al trapianto la colestasi progressiva con prurito intrattabile, l'ipertensione portale severa, le colangiti refrattarie alla terapia e l'arresto della crescita. Dal 30 al 50% dei bambini con AVB vengono trapiantati nei primi 2 anni di vita (mediana 11 mesi) per malattia epatica terminale rapidamente progressiva; un ulteriore 30% viene trapiantato entro il 10° anno d'età. L'uso corretto del trattamento chirurgico sequenziale (portoenterostomia seguita da trapianto) ha portato a una sopravvivenza cumulativa di circa il 90 % (7).

### BIBLIOGRAFIA

1. Bates MD, Bucuvalas JC, Alonso MH, Ryckman FC. Biliary atresia: pathogenesis and treatment. *Semin Liver Dis* 1998 (B 3a)
2. Woo-Hyun Park, Soon-Ok Choi, Hee-Jung Lee: The ultrasonographic "triangular cord" coupled with galdbladder images in the diagnostic prediction of biliary atresia from infantile intrahepatic cholestasis. *J Pediatr Surg* 1999, 34(11):1706-1710 (B 3b)
3. Rudolph Ja, Balistreri Wf. Optimal treatment of biliary atresia-"halfway" there! *Hepatology* 1999, 3(3): 808-810.
4. Chardot C, Carton M, Spire-Bendelac N, Le Pommelet C, Golmard JI, Auvert B. Prognosis of biliary atresia in the era of liver transplantation: French national study from 1986 to 1996. *Hepatology* 1999, 30(3): 606-611. (C4)
5. Mc Kiernan PJ, Baker AJ, Kelly DA. The frequency and outcome of biliary atresia in the UK and Ireland. *Lancet* 2000, 355(9197): 25-9. (C4)
6. National Institute of Health Consensus Development Conference Statement: Liver Transplantation. *Hepatology* 1984;4(Suppl):107S-110S.
7. Ryckman FC, Alonso MH, Bucuvalas JC, Balistreri VF. Biliary atresia-surgical management and treatment option as they relate to outcome. *Liver Transplant Surg* 1998, 4(5 S1): S24-S33 (B 3a).



## ATRESIA DELLE VIE BILIARI (AVB)

### Linee guida diagnostiche

- L'AVB è una grave malattia del periodo neonatale caratterizzata dalla completa occlusione e progressiva distruzione di tratti più o meno estesi delle vie biliari extraepatiche ed intraepatiche ad opera di un processo necro-infiammatorio (C4)
- La forma fetto-embrionale di AVB (circa 1/3 dei casi) si associa frequentemente ad altre malformazioni ed assenza di residui dei dotti biliari. Nella forma perinatale (circa 2/3 dei casi) non vi sono altre malformazioni e vi è presenza di residui dei dotti biliari (C4).
- L'AVB viene classificata in 3 tipi principali:
  - w tipo I (correggibile): colpisce il solo coledoco;
  - w tipo II (correggibile): colpisce il solo dotto epatico comune
  - w tipo III (non correggibile): colpisce i dotti epatici destro e sinistro a livello della porta hepatis, ma spesso interessa l'albero biliare in toto
- I bambini affetti da AVB devono essere identificati con urgenza e sottoposti ad intervento chirurgico correttivo entro i primi 45 giorni di vita.
- Il sospetto diagnostico si basa sulla presenza di ittero colestatico ad esordio precoce, feci acoliche per più di 10 giorni, epatomegalia dura e marcata elevazione della gamma-GT (B2b).
- La conferma diagnostica si basa sulla presenza ecografica di triangular cord (specificità 98%, sensibilità 84%) (B3b) e sulla evidenza istologica di proliferazione dutturale, fibrosi portale e trombi biliari (specificità 80%, sensibilità >90%) (B3b).

### Linee guida terapeutiche

- Se non operata l'AVB è una malattia fatale entro i 2 anni (C4).
- La morte sopravviene per insufficienza epatica od emorragie digestive, con una mediana di sopravvivenza di 8 mesi.
- La epato-porto-enterostomia (intervento di Kasai) rappresenta il primo trattamento di scelta. Esso deve essere eseguito entro i primi 45 giorni di vita (C4).
- L'intervento può ristabilire il flusso biliare, ma raramente è curativo.
- Se all'intervento non segue il trapianto di fegato, la sopravvivenza a 10 anni non supera il 30%.
- L'efficacia dell'intervento di Kasai dipende dal tipo di AVB (migliore nel tipo I e II), dall'esperienza dell'equipe chirurgica e dall'età all'intervento. Prima dell'ottava settimana di vita si ottiene un buon drenaggio biliare nel 75% dei casi, dopo la dodicesima settimana in meno del 20%.
- Il trapianto di fegato è da riservare ai bambini in cui l'intervento di Kasai non ha avuto successo e va ritardato il più possibile.
- Dal 30 al 50% dei bambini con AVB vengono trapiantati nei primi 2 anni di vita per malattia epatica terminale; un ulteriore 30% viene trapiantato entro il 10° anno d'età (C4).
- Il trattamento chirurgico sequenziale (portoenterostomia seguita da trapianto) consente una sopravvivenza di circa il 90 % dei pazienti.



### 3.2 DILATAZIONI CONGENITE DELLE VIE BILIARI (DCVB) (CISTI DEL COLEDOCO)

Sono malformazioni congenite del sistema pancreatico-biliare, caratterizzate da dilatazione cistica o fusiforme delle vie biliari extraepatiche, parzialmente o in toto, talvolta con dilatazioni secondarie delle vie biliari intraepatiche (1). L'incidenza stimata è 1:13.000-15.000 nei paesi occidentali e 1:1000 in Estremo Oriente. Sono la più frequente anomalia anatomica dell'albero biliare extraepatico dopo l'atresia delle vie biliari. Più colpito è il sesso femminile. La patogenesi viene ricondotta ad anomalie della giunzione pancreatico-biliare (difetti di angolazione, eccessiva lunghezza del dotto pancreatico-coledocico comune), in presenza delle quali il succo pancreatico può refluire nell'albero biliare e provocare frammentazione delle fibre elastiche parietali, con conseguente sfiancamento e dilatazione. La morfologia, la sede della dilatazione e il coinvolgimento delle vie biliari intraepatiche condizionano il quadro clinico (2, 3) e rappresentano gli elementi sui quali è basata la classificazione di Todani (1), che suddivide le DCVB in 5 tipi principali ed in alcuni sottotipi. Nel bambino piccolo prevalgono le cisti di tipo 1 (dilatazione cistica del coledoco, isolata, senza dilatazioni intraepatiche). Tali dilatazioni cistiche si restringono marcatamente alla connessione col dotto pancreatico, determinando colangiopatia ostruttiva associata a fibrosi epatica rapidamente progressiva (4); l'ostruzione a livello coledocico d'altra parte impedisce il reflusso di succo pancreatico. Esse vengono quindi diagnosticate più precocemente, nel primo anno di vita, con un quadro di ittero colestatico persistente associato a massa addominale. Nell'adulto e nel bambino più grande sono più frequenti le cisti di tipo IV (dilatazioni cilindriche e non cistiche, multiple, intra- ed extraepatiche), che non causano ostruzione del coledoco e si manifestano più tardivamente con dolori addominali e colangite (2). La triade sintomatologica classica, dolore addominale di tipo colico, ittero intermittente, massa palpabile in ipocondrio destro, è presente solo nel 30% dei casi (5).

Dal punto di vista diagnostico, l'ecografia epatica consente di identificare le cisti del coledoco nel 80-100% dei casi e con l'uso routinario dell'ecografia durante la gravidanza ciò è possibile già nella vita intrauterina. La colecistocolangiografia percutanea transepatica (CPT) o la CPRE sono necessarie nei casi con dilatazioni intraepatiche, ostruzione biliare distale e coledococoele. In età pediatrica la CPT viene generalmente eseguita al momento dell'intervento ed è preferita alla CPRE per il minor rischio di complicanze. È probabile che la CPRM sostituisca in futuro le indagini diagnostiche invasive.

Se non trattate chirurgicamente, le DCVB determinano stasi biliare intermittente, con possibile sviluppo di colangiti, calcolosi, pancreatiti, rottura della cisti e, a lungo termine, cirrosi biliare secondaria. È possibile la trasformazione maligna della cisti, con lo sviluppo di colangiocarcinoma. L'intervento chirurgico, che deve essere precoce, specie nelle forme a esordio entro il primo mese di vita (4), consiste nell'asportazione delle vie biliari extraepatiche dilatate e successiva anastomosi epatico-digiunale, che ha successo nella quasi totalità dei casi (1). Interventi di conservazione parziale della via biliare dilatata mediante anastomosi con il tubo digerente (cistodigiunostomia) sono da evitare in quanto gravati da un'elevata incidenza di complicanze e da elevato rischio neoplastico.

#### BIBLIOGRAFIA

1. Todani T, Watanabe Y, Narusue M, et al.: Congenital bile duct cysts: classification, operative procedures, and review of 37 cases including cancer arising from choledochal cysts. *Am J Surg* 1977, 134: 263-269. (B3b)
2. Chaudhary A, Dhar P, Sachdev A, et al: Choledocal cysts: differences in children and adults. *Br J Surg* 1996;83:186-8.
3. Todani T, Urushihara N, Morotomi Y et al: Characteristics of choledocal cysts in neonates and early infants. *Eur J Pediatr Surg* 1995;5:143-5. (C4)

4. Suita S. Influence of age of presentation and outcome of choledochal cysts. *J Pediatr Surg* 1999, 34(12): 1765-8. (C4)
5. Yamaguchi M. Congenital choledochal cyst. Analysis of 1433 patients in the Japanese literature. *Am J Surg* 1980, 140: 653-659 (B2b)

### 3.3 COLANGITE SCLEROSANTE PRIMITIVA IN ETA' PEDIATRICA

Come la forma dell'adulto, è una malattia ad evoluzione progressiva in cirrosi biliare, caratterizzata da infiammazione cronica e fibrosi dei dotti biliari intra ed extra-epatici, con obliterazione dei dotti periferici e restringimento e dilatazione di tratti più o meno estesi dei dotti biliari principali.

#### Diagnosi

In generale, la diagnosi si basa sul riscontro colangiografico di caratteristiche alterazioni dell'albero biliare (restringimenti e dilatazioni multifocali delle vie biliari intra- ed extra-epatiche con aspetto a corona di rosario) (1). Il sospetto diagnostico deve essere posto dopo aver escluso altre cause (virus, malattia di Wilson, deficit di alfa 1-antitripsina), quando la persistente alterazione degli indici bioumorali di colestasi e la biopsia epatica suggeriscono un problema biliare. Il sospetto è rafforzato dalla presenza di una condizione predisponente (malattia infiammatoria cronica dell'intestino, immunodeficienza, istiocitosi a cellule di Langerhans). La biopsia epatica mostra un quadro anatomopatologico che può variare da reperti che si discostano poco dalla norma fino al quadro patognomonico delle lesioni fibro-obliterative dei dotti biliari interlobulari (obliterazione dei dotti interlobulari, distruzione attiva dei dotti e sclerosi periduttale lamellare).

Sebbene non sia attualmente disponibile una classificazione univoca, sono state descritte diverse forme di colangite sclerosante nell'infanzia, con possibili diverse eziopatogenesi, prognosi e manifestazioni cliniche associate (1-5).

#### 3.3.1 Colangite Sclerosante Neonatale

È una forma ad etiopatogenesi sconosciuta, descritta in un numero limitato di pazienti. Sono state ipotizzate un'origine genetica (consanguinità dei genitori nel 40% dei casi, casi familiari) ed un'eziologia comune all'atresia delle vie biliari, ma con estensione più limitata della malattia (5). La diagnosi si sospetta per il basso peso alla nascita e l'esordio con ittero colestatico entro le prime due settimane di vita, spesso indistinguibile dalla atresia delle vie biliari, ed è confermata dalla colangiografia che mostra pervietà dei dotti biliari, ma presenza delle tipiche alterazioni intra- ed extra-epatiche. La biopsia epatica mostra fibrosi portale, necrosi parenchimale focale, proliferazione duttulare ed infiltrato infiammatorio misto. L'ittero usualmente regredisce spontaneamente entro il primo anno di vita, ma la prognosi è severa con evoluzione in cirrosi biliare e necessità di trapianto epatico durante la prima decade. È stato proposto il trattamento con acidi biliari (D 5) ed il trapianto epatico.

#### 3.3.2 Colangite sclerosante autoimmune (CSA)

Analogamente alla sindrome da overlap CSP/epatite autoimmune descritta nell'adulto, viene definita dal riscontro del caratteristico reperto colangiografico di alterazione delle vie biliari intra- ed extra-epatiche associato alla presenza in circolo di autoanticorpi non organo-specifici (ANA, ASMA, ANCA, più raramente LKM 1) (1). La biopsia epatica evidenzia un quadro di epatite cronica attiva, con o senza alterazione dei dotti biliari. Incidenza ed etiopatogenesi sono sconosciute. L'esordio della CSA è generalmente nella 2° decade di vita, con un'incidenza simile nei due sessi e la presentazione clinica è di solito severa. Le IgG sono

nettamente aumentate e i valori di AST, ALT e gammaGT sono spesso elevati (2). Frequente è l'associazione con malattie infiammatorie croniche dell'intestino (6). La diagnosi definitiva si basa sulla CPRE o sulla CPRM, ma la risposta alla terapia immunosoppressiva costituisce un ulteriore importante criterio diagnostico. La prognosi è influenzata dalla precocità dell'inizio della terapia immunosoppressiva, ma non esistono trials controllati. Si somministra prednisone (2 mg/kg/die, massimo 60 mg), che viene gradualmente diminuito in un periodo di 4-6 settimane fino alla minima dose capace di mantenere normali le transaminasi (D5) (1). L'azatioprina viene impiegata, quando con il solo prednisone non si ottiene normalizzazione delle transaminasi o se il dosaggio di mantenimento del cortisone è troppo alto, alla dose di 0.5 mg/kg/die, che, in assenza di segni di tossicità, può essere aumentata fino a un massimo di 2 mg/kg/die (D5). Dopo un anno di costante normalità degli indici di funzionalità epatica è opportuno eseguire biopsia epatica e colangiografia di controllo. Se vi è un quadro istologico di inattività e miglioramento o stabilità del reperto colangiografico, il trattamento immunosoppressivo può essere gradualmente sospeso. Sono tuttavia possibili recidive.

E' stato proposto l'uso dell'acido ursodesossicolico alla dose di 15 mg/kg/die, tuttavia mancano dati sugli effetti di un trattamento precoce sulla storia naturale della malattia (D5). Il trapianto epatico rimane l'unica alternativa terapeutica nei pazienti che non hanno risposto alla terapia medica, ma c'è il rischio di ricorrenza di malattia (7).

Non sono disponibili dati relativi al rischio, descritto negli adulti, di sviluppo di colangiocarcinoma e di tumore colico in bambini con esordio precoce di malattia.

### 3.3.3 Colangite sclerosante associata a malattie infiammatorie intestinali

In più del 40 % dei pazienti di età pediatrica la colangite sclerosante si associa a malattie infiammatorie croniche dell'intestino (6), soprattutto la rettocolite ulcerosa. I sintomi della malattia intestinale possono non essere simultanei al danno epatobiliare. Il trattamento della malattia intestinale, compresa la colectomia, non influenza il decorso della colangite sclerosante.

In pazienti con malattia infiammatoria cronica dell'intestino ed evidenza di autoimmunità (presenza di autoanticorpi), la colangite sclerosante va esclusa anche in assenza di segni biochimici di colestasi (D5).

### 3.3.4 Colangite sclerosante associata a Istiocitosi a cellule di Langerhans (Istiocitosi X)

Questa variante consegue alla fibrosi periduttale indotta dall'infiltrazione da parte degli istiociti. Alterazioni degli indici di colestasi ed epatomegalia compaiono usualmente entro tre anni dalla diagnosi di istiocitosi, ma possono rappresentare la prima manifestazione della malattia di base. La biopsia epatica mostra un processo infiammatorio dutturale di tipo distruttivo più che fibrotico-obliterante. La malattia non risponde alla chemioterapia eseguita per l'istiocitosi ed evolve rapidamente in cirrosi biliare, con una sopravvivenza a 10 anni di circa il 35% (3). E' stato proposto il trattamento con acido ursodesossicolico (D5); il trapianto epatico può essere effettuato quando l'istiocitosi è in remissione o è ben controllata dalla terapia. La malattia epatica sembrerebbe non recidivare, forse per effetto terapeutico della terapia immunosoppressiva sulla malattia di base.

### 3.3.5 Colangite Sclerosante associata a Immunodeficienze

Alterazione degli indici di colestasi ed epatomegalia, associati a scarso accrescimento, possono comparire da 1 a 10 anni dopo la diagnosi di immunodeficienza umorale o cellulare, genetica o acquisita per infezioni della bile, o dell'epitelio biliare, da parte di Citomegalovirus, Criptosporidium, o Microsporidium. Colangite sclerosante associata ad infezione da Criptosporidium è stata descritta anche in pazienti immu-

nosoppressi per trapianto epatico. Vanno ricercati i markers di infezioni virali o opportunistiche delle vie biliari. La prognosi è severa. L'unica possibilità terapeutica è il trapianto combinato di midollo-fegato. Tuttavia, la presenza di un difetto immunitario non correggibile è considerata una controindicazione al trapianto epatico.

### 3.3.6 Colangite Sclerosante Primitiva (CSP)

In meno di un terzo dei casi di colangite sclerosante in età pediatrica non sono riscontrabili patologie associate, né segni di autoimmunità (1-4). Il quadro clinico può insorgere da 6 mesi a 16 anni ed è simile a quello dell'adulto con CSP con evoluzione in cirrosi ed ipertensione portale. Per il trattamento è stato proposto l'uso dell'acido ursodesossicolico (D5).

## BIBLIOGRAFIA

1. Mieli-Vergani G., Vergani D. Immunological Liver Disease in Children. *Sem Liver Dis*1998; 18,3: 271-279. (C4)
2. Wilchanski M, Chait P, Wade JA, Davis L, Corey M, St. Louis P, Griffiths AM, Blendis L M, Moroz SP, Scully L, Roberts EA. Primary Sclerosing Cholangitis in 32 children: clinical, laboratory and radiographic features, with survival analysis. *Hepatology* 1995;14:15-22. (C4)
3. Debray D, Pariente D, Urvoas E, Hadchouel M, Bernard O. Sclerosing cholangitis in children. *J Pediatr*, 1994;124:49-56. (C4)
4. Roberts EA Primary sclerosing cholangitis in children *J Gastroenterol and Hepatology* 1999,14,588-593. (C4)
5. Amedee-Manesme O, Bernard O, Brunelle F, Hadchouel M, Polonovski C, Baudon J, Beguet P, Alagille D. Sclerosing cholangitis with neonatal onset. *J. Pediatr* 1987; 111:225-9. (C4)
6. Floreani A, Zancan L, Melis A, Baragiotta A, Chiaramonte M. Primary sclerosing cholangitis (PSC): clinical, laboratory and survival analysis in children and adults. *Liver* 1999; 19: 228-233. (C4)
7. Narumi S, Roberts JP, Edmond JC et al: Liver transplantation for primary sclerosing cholangitis. *Hepatology* 1995;22:451-7.

## 3.4 COLESTASI SU BASE GENETICA

Comprendono un gruppo eterogeneo di colestasi per le quali sono state individuate, o si sospettano, cause genetiche (Tabella 3.2).

### 3.4.1 Deficit di alfa-1 antitripsina (alfa1-AT)

Il deficit di alfa-1-AT è la malattia epatica ad eziologia genetica più frequente nel bambino, seconda causa di colestasi neonatale (dopo l'AVB) e la più frequente causa di malattia metabolica per la quale è necessario il trapianto di fegato. Nell'adulto è responsabile, oltre che di epatopatia cronica, anche di enfisema polmonare a insorgenza precoce e carcinoma epatocellulare (1-3). La funzione in vivo di questa proteina, principale inibitore delle proteasi, sintetizzata dal fegato e presente nel plasma, è quella di inibire il danno tissutale indotto dalle proteasi batteriche, soprattutto da elastasi leucocitaria. Sono state identificate almeno 90 differenti varianti di alfa-1-AT, classificate in base al fenotipo Pi (protease inhibitor), che viene definito dalla mobilità elettroforetica in gel d'amido a pH acido o mediante focusing isoelettrico in gel di poliacrilamide. Le varianti normali (associate a normali concentrazioni sieriche e attività di alfa-1-AT) sono la

M1, M2, ed M3; quelle di interesse clinico, associate a concentrazioni sieriche comprese tra il 10 e il 35% rispetto a quelle di soggetti sani, sono i mutanti Z ed S; l'allele null dà luogo ad alfa-1-AT indosabile. Questi difetti vengono trasmessi con modalità autosomica codominante. Il più comune genotipo associato alla malattia è il PIZZ omozigote (incidenza: 1 su 1600-7000 nati vivi): in questi soggetti l'alfa-1-AT è trattenuta nel reticolo endoplasmico e non viene degradata e ciò causa danno epatico (4).

### Diagnosi

La malattia può manifestarsi sia in epoca neonatale(10-20%) che tardivamente. L'età di insorgenza caratterizza la presentazione clinica. Nei primi due mesi di vita la malattia può esordire con ittero colestatico e feci ipocoliche che possono mimare una epatite neonatale od una atresia delle vie biliari. In altri casi vi è solo prurito, epatosplenomegalia ed alterazione degli indici di colestasi. Nel bambino più grande, o nell'adolescente, la diagnosi è posta per lo più casualmente, a seguito di riscontro di moderata ipertransaminasemia e/o di epatosplenomegalia e alla successiva evidenziazione di anomala banda alfa nel quadro proteico elettroforetico e diminuzione delle concentrazioni sieriche di alfa-1-AT. La determinazione del fenotipo e l'istologia epatica che mostra la presenza di epatociti contenenti globuli PAS-positivi, diastasi resistenti, di diametro >3 (m, consentono di confermare la diagnosi (5); prima delle sei settimane di vita i granulati sono spesso assenti. E' possibile confermare immunostochimicamente la natura dei depositi. Sono attualmente disponibili tecniche di amplificazione genica per identificare le varianti alleliche del deficit di alfa-1-AT.

Tabella 3. 2

### COLESTASI SU BASE GENETICA O MALFORMATIVA

#### A PRINCIPALE INTERESSAMENTO DUTTALE

- Malattie della lamina duttale:
  - Fibrosi epatica congenita
  - Atresie vie biliari tipo fetto-embrionale
  - Malattie e sindrome di Caroli
  - Complesso di Von Mayemburg.
- Paucità delle vie biliari sindromica (Alagille) e non sindromica
- Fibrosi Cistica (deficit di CFTR)
- PFIC 3 (deficit di MDR-3)
- Dilatazioni congenite vie biliari extraepatiche (cisti coledocica)

#### A PRINCIPALE INTERESSAMENTO EPATOCITARIO

- PFIC- 1 (Deficit di FIC-1)
- BRIC (Deficit di FIC-1)
- PFIC- 2 (Deficit di BSEP)
- Deficit di alfa1-antitripsina
- Errori congeniti della sintesi degli acidi biliari (3b-idrossi-steroido-deidrogenasi; Deficit di 4-3-ossisteroido-5-b reductasi; ossisteroido-7a idrossilasi).



### Storia naturale e terapia

La maggior parte dei pazienti con colestasi neonatale da da alfa-1-AT risolve almeno transitoriamente la colestasi entro il primo anno di vita (6), ma la successiva evoluzione è estremamente variabile. Mentre alcuni pazienti mantengono buone condizioni generali con normalizzazione degli indici biochimici e quadro istologico al più caratterizzato da ingrandimento fibrotico degli spazi portali, altri hanno persistenza di transaminasi elevate con o senza cirrosi alla biopsia, la cui progressione verso l'insufficienza epatica può essere rapida. Il rischio di sviluppare cirrosi e carcinoma epatocellulare cresce comunque con l'età e dopo i 50 anni sarebbe rispettivamente del 40 e 15%. La sopravvivenza dopo trapianto è riportata dell'80% (7).

### BIBLIOGRAFIA

1. Eriksson S. Alpha 1-antitrypsin deficiency. *Journal of Hepatology* 1999; 30:34-39.
2. Perlmutter DH. Alpha-1-Antitrypsin deficiency. *Seminars in Liver Disease*. 1998;18 (3): 217-225..
3. Sveger T. Liver disease in (alfa-1-antitrypsin deficiency detected by screening of 200,000 bambini. *N. Engl J Med* 1976; 294:1316-1321.
4. Mahadeva R, Chang WS, Dafforn TR, Oakley DJ, Foreman RC, Calvin J, Wight DG, Lomas DA Heteropolymerization of S, I, and Z alpha1-antitrypsin and liver cirrhosis. *J Clin Invest* 1999 Apr;103(7):999-1006
5. Deutsch J, Becker H, Aubock L,. Histopathological features of liver disease in (alfa-1-antitrypsin deficiency. *Acta Paediatrica*, 1994; 393 (Suppl.): 27-32.
6. Sveger T, Ericksson S. The Liver in adolescents with (alfa-1-antitrypsin Deficiency. *Hepatology*, 1995; 22:514-517.
7. Németh A. Liver transplantation in (alfa-1-antitrypsin deficiency *Eur.J.Pediatr*, 1999, 158 [suppl 2]: S85-S88

#### 3.4.2 Sindrome di Alagille (Paucità sindromica dei dotti biliari, o displasia arterioepatica)

E' una malattia multisistemica, a trasmissione autosomica dominante, caratterizzata da è marcata riduzione dei dotti biliari interlobulari e anomalie di gravità variabile a livello di diversi organi. E' la forma più comune di epatopatia colestatica familiare (1-2). La malattia è dovuta ad un difetto molecolare del gene Jagged 1 (20p11-12), che codifica per una proteina transmembrana che si lega e attiva il recettore transmembrana Notch (3) L'interazione Jagged-Notch ha un ruolo chiave nella differenziazione cellulare nel corso dell' embriogenesi. Il pattern di espressione tissutale del gene Jagged 1 (fegato, cuore, rene, cervello e polmone) è compatibile con le tipiche anomalie della sindrome di Alagille, ma la patogenesi molecolare non è chiara. Sono state finora identificate più di 50 mutazioni, presenti in circa il 70 % dei pazienti, spesso a carattere sporadico, ma non si è riscontrata alcuna correlazione genotipo/fenotipo (4, 5).

### Diagnosi

Dal punto di vista clinico, la diagnosi si basa sulla presenza di almeno tre delle 5 caratteristiche definite maggiori: 1) colestasi cronica che esordisce più frequentemente entro i primi 2 anni di vita e spesso nei primi 3 mesi con ittero colestatico, e consegue a paucità dei dotti biliari interlobulari (definita da un rapporto dotti biliari interlobulari/spazi portali <0.4 in almeno 10 spazi portali) (B2b). Da sottolineare che la paucità dei dotti biliari è spesso assente nelle prime settimane di vita, quando al contrario è possibile evidenziare un numero aumentato di duttuli, specie in presenza di infiammazione portale. Alcuni di questi bambini, con un quadro di colestasi completa e severa analogo a quello associato ad atresia delle vie bilia-

ri, sono stati erroneamente sottoposti a intervento di Kasai, che sembra aver determinato in alcuni casi evoluzione più rapida dell'epatopatia. Ne deriva l'importanza di un' attenta ricerca delle caratteristiche sindromiche e di familiarità per sindrome di Alagille in ogni lattante con colestasi severa; 2) anomalie cardiache (più frequentemente stenosi dell'arteria polmonare, ma anche tetralogia di Fallot, pervietà del dotto arterioso, difetti del setto interventricolare). Nel 50 % dei casi la cardiopatia è asintomatica e non progressiva. 3) facies caratteristica (fronte prominente, mento piccolo, appuntito); 4) anomalie scheletriche (più spesso vertebre a farfalla); 5) embrioton posterior (rilevabile mediante lampada a fessura). Solo un quarto dei pazienti presentano tutte le caratteristiche maggiori. Le caratteristiche cliniche minori includono anomalie renali (acidosi renale tubulare, mesangiolipidosi), ritardo di crescita e della pubertà, ritardo mentale lieve, insufficienza pancreatica, anomalie del sistema cerebrovascolare.

L'analisi molecolare del gene Jagged 1 conferma la diagnosi di sindrome di Alagille nei pazienti con caratteristiche cliniche indicative; nell'ambito di famiglie affette trova impiego non solo per attuare diagnosi prenatale, ma anche per identificare forme subcliniche della malattia. Il suo impiego ha già evidenziato che l'espressività clinica della sindrome di Alagille è estremamente variabile e che accanto a forme con cardiopatia ed epatopatia severe esistono forme con interessamento di un solo organo. La diagnosi è quindi compatibile con l' assenza di interessamento epatico (6).

### Storia naturale e terapia

Nella maggioranza dei casi, l'ittero colestatico si risolve dopo poche settimane, ma persistono segni clinici (prurito spesso severo e persistente a partire dal 6° mese di vita, xantomi cutanei dopo i 4 anni) e biochimici di colestasi, la cui gravità spesso si attenua con l'età, senza alcuna tendenza evolutiva. In una minoranza di pazienti l'epatopatia colestatica mostra sin dall'esordio carattere progressivo, con prurito severo, xantomi, malnutrizione, deficit di crescita, e grave deterioramento della qualità di vita tale da richiedere trapianto di fegato, che viene spesso preso in considerazione ed eseguito intorno ai 4-5 anni di vita (7).

La prognosi è variabile con una probabilità di sopravvivenza a 20 anni del 75% (3). I fattori prognostici negativi sono rappresentati dalla presenza di grave cardiopatia congenita e di colestasi severa all'esordio (bilirubina coniugata >5 mg/dl) e di lunga durata. Sono anche stati segnalati casi di emorragia intracranica, non sempre associati a coagulopatia (3) e di carcinoma epatocellulare.

Non esiste terapia specifica; gli interventi sono tesi a contrastare le conseguenze della colestasi cronica. Il trapianto di fegato è indicato nei pazienti con epatopatia terminale e richiede approfondite indagini cardiache, renali e nutrizionali; valori elevati di pressione sistolica nell'arteria polmonare o nel ventricolo destro (>100 mmHg) non sembrano rappresentare una controindicazione al trapianto (D5). La sopravvivenza è analoga, se non superiore a quella di bambini con altre epatopatie colestatiche; dopo trapianto si verifica un drammatico miglioramento della qualità di vita e anche miglioramento della crescita staturale.

### BIBLIOGRAFIA

1. Alagille D, Estrada A, Hadchouel M, et al: Syndromic paucity of interlobular bile ducts (Alagille syndrome or arteriohepatic dysplasia): review of 80 cases, *J Pediatr* 1987;110:195-200.
2. Emerick KM, Rand EB, Goldmuntz E et al: Features of Alagille syndrome in 92 patients: frequency and relation to prognosis: *Hepatology* 1999;29:822-29.
3. Oda T, Elkahoulou AG, Pike BL, et al: Mutations in the human Jagged 1 gene are responsible for Alagille syndrome. *Nature Genetics* 1997;16:235-242.
4. Crosnier C, Driancourt C, Raynaud N et al: Analysis of mutations of the Jagged 1 gene in patients with Alagille syndrome: evidence for most cases being sporadic. *Gastroenterology* 1999;116:1141-48.



5. Pilia G, Uda M, Macis D, Crisponi L, Balli F, Barbera C, Colombo C et al: Jagged-1 mutations in Italian Alagille syndrome patients. *Hum Mutat* 1999;14:394-400.
6. Krantz ID, Smith R, Colliton RP, Tinkel H et al: Jagged-1 mutations in patients ascertained with isolated congenital heart defects. *Am J Med Genet* 1999;84:56-60.
7. Cardona J, Houssin D, Gauthier F et al: Liver transplantation in children with Alagille syndrome. A study of 12 cases. *Transplantation* 1995;60:339-42.

Tabella 3.3

**CARATTERISTICHE DELLE COLESTASI SU BASE GENETICA**

	<b>PFIC 1</b>	<b>PFIC 2</b>	<b>MDR 3 deficiency</b>	<b>S. di Alagille</b>	<b>errori cong. sintesi degli acidi biliari</b>
<b>localizzazione cromosomica</b>	18q21-22	2q24-q31	7q21	20p12	?
<b>gene</b>	FIC1	BSEP	PGY3	JAG1	?
<b>funzione</b>	FIC1 trasportatore funzione indefinita	spgp (BSEP) trasportatore canalicolare degli acidi biliari	MDR3 trasportatore canalicolare (flippasi) dei fosfolipidi	ligando del recettore Notch interazione cellulare durante la differenziazione	Sintesi degli acidi biliari: deficit di 5- $\alpha$ -reductase o di 3- $\alpha$ -OH dehydrogenase
<b>prurito</b>	si	si	si, lieve	si, severo	no
<b>colesterolo xantomi</b>	normale no	normale no	normale no	molto elevato si	normale no
<b><math>\gamma</math>-GT</b>	normale	normale	elevata	elevata	normale
<b>acidi biliari sierici</b>	elevati (specie CDCA)	elevati	elevati	elevati	bassi (con metodi convenzionali)
<b>acidi biliari nella bile</b>	bassi, bile arricchita in CA	bassi	normali bassi fosfolipidi	?	acidi biliari atipici
<b>istologia del tratto portale</b>	dotti normali, no infiammazione	dotti normali, no infiammazione	fibrosi con proliferazione duttare prominente	duttupenia non fibrosi significativa	dotti normali, ipoplasia microvilli
<b>istologia lobulare</b>	colestasi canalicolare bile granulare alla ME	epatite a cellule giganti disorganizzazione e lobulare	alterazioni colestatiche aspecifiche	colestasi epatocellulare	epatite a cellule giganti disorganizzazione lobulare
<b>caratteristiche associate</b>	diarrea e malassorbimento colelitiasi, pancreatite cronica			facies difetti vertebrali, stenosi polmonare periferica embriotoxon post	
<b>prognosi</b>	negativa, cirrosi ipertensione portale lieve o assente	negativa, cirrosi ipertensione portale lieve o assente	negativa, cirrosi ipertensione portale grave	buona	Negativa in assenza di trattamento
<b>trattamento con UDCA</b>	risposta solo in alcuni pazienti	risposta solo in alcuni pazienti	risposta solo in alcuni pazienti	può ridurre il prurito	con acidi biliari primari è curativo
<b>trapianto di fegato</b>	si persistono sintomi extra-ep (diarrea e malassorbimento)	si	si	15% of casi (prurito)	no

### 3.4.3 Colestasi intraepatiche familiari progressive (PFIC)

Sono caratterizzate da colestasi intraepatica progressiva, ad esordio nei primi mesi di vita ed evoluzione in cirrosi e insufficienza epatica entro le prime due decadi di vita (1). Nell'ambito di questa entità clinica, precedentemente nota come malattia o sindrome di Byler, rientrano diverse sindromi colestatiche genetiche, ciascuna caratterizzata da uno specifico difetto molecolare e meccanismo fisiopatologico (2).

#### **Colestasi intraepatica familiare progressiva (PFIC) associata a difetto di FIC-1 (PFIC 1)**

Inizialmente descritta nella popolazione amish (3), è dovuta ad un difetto molecolare del gene FIC-1 (familial intrahepatic cholestasis 1) (18q21-22), che codifica per una ATPasi di tipo P, con funzione di traslocatore aminofosfolipidico ed è espresso a livello epatico, intestinale e pancreatico. Si tratta quindi di una malattia sistemica. La proteina FIC1 svolge probabilmente un ruolo importante nel trasporto degli acidi biliari. Le mutazioni responsabili di questa malattia (finora 5, di cui una sola nella popolazione amish) interessano zone altamente conservate del gene, mentre mutazioni che interessano regioni meno critiche alla funzione del gene, sono responsabili della Colestasi Intraepatica Ricorrente Benigna (BRIC). Nonostante siano fenotipicamente ben distinte, PFIC 1 e BRIC sono quindi malattie alleliche (4, 5). La malattia esordisce nei primi mesi di vita con ittero colestatico, inizialmente a carattere episodico, poi permanente. Il prurito è severo e vi è ritardo di crescita. Altre caratteristiche cliniche meno costanti includono la diarrea, che è risultata non responsiva al trapianto di fegato, insufficienza pancreatica, concentrazioni elevate di cloro nel sudore (3 - 6). Dal punto di vista biochimico vi sono bassi livelli di gammaGT e di colesterolo; le concentrazioni di acidi biliari nel siero sono elevate, mentre nella bile sono molto basse, soprattutto quelle di acido chenodesossicolico (7). L'istologia mostra un'architettura epatica inizialmente conservata, minima trasformazione gigantomocellulare, colestasi e fibrosi portale, ma assenza di infiammazione portale e proliferazione dutturale. E' stato anche evidenziato un aspetto granulare caratteristico della bile canalicolare alla microscopia elettronica; per evidenziarlo i campioni devono essere fissati in glutaraldeide e non in paraffina (8).

La malattia evolve in cirrosi e insufficienza epatica entro la seconda decade di vita. Il problema di maggior rilevanza clinica è rappresentato dal prurito severo. L'acido ursodesossicolico (UDCA), alla dose di 15-20 mg/kg/die, può indurre miglioramento clinico e biochimico (C4), ma non vi sono dati sulla sua efficacia a lungo termine su parametri clinici rilevanti (9). Poiché il gene FIC1 si esprime in una varietà di tessuti, il trapianto di fegato non è risolutivo, con frequente persistenza di problemi extraepatici (soprattutto la diarrea).

#### **Colestasi intraepatica familiare progressiva (PFIC) associata a difetto di BSEP (PFIC 2)**

E' dovuta ad un difetto molecolare del gene sister of P-glycoprotein (SPGP) (ABCB11, 2q24), che codifica per la proteina di tipo ABC, epatospecifica, bile salt export pump (BSEP), responsabile del trasporto ATP-dipendente degli acidi biliari a livello canalicolare. Sono state identificate diverse mutazioni responsabili della malattia, di cui 10 più frequenti, che comportano assenza della proteina SPGP (bsep) a livello canalicolare (10, 11).

La malattia è del tutto simile alla PFIC di tipo 1, ma l'epatopatia colestatica tende ad essere più severa sin dall'esordio, con evoluzione in cirrosi e insufficienza epatica entro la prima decade di vita. Le caratteristiche biochimiche sono identiche a quelle descritte per la PFIC 1 e indicative di un difetto nella secrezione canalicolare di acidi biliari; le caratteristiche istologiche sono invece più severe, con architettura epatica alterata, intensa trasformazione gigantomocellulare, colestasi e fibrosi portale progressive. L'aspetto della bile canalicolare alla microscopia elettronica (campioni fissati in glutaraldeide) è di tipo amorfo e non granulare (8). Anche in questa forma l'UDCA, alla dose di 15-20 mg/kg/die, può essere utile (C4) (9). Poiché il gene SPGP si esprime solo a livello epatico, il trapianto di fegato è risolutivo.

### **Colestasi intraepatica familiare progressiva associata a deficit di MDR 3 (PFIC 3)**

È dovuta ad un difetto molecolare del gene MDR3 (ABCB4, 7q21), che codifica per la glicoproteina MDR3, una flippasi ATP-dipendente responsabile della secrezione canalicolare dei fosfolipidi (12, 13). In sua assenza la bile diviene povera in fosfolipidi e quindi ricca in acidi biliari in forma non-micellare, altamente detergenti, che causano danno tossico all'epitelio biliare (lesioni colangitiche). Alcune delle 17 mutazioni finora identificate come responsabili della malattia, sono state riscontrate allo stato eterozigote anche in donne con colestasi gravidica (14). Rispetto alle precedenti forme di PFIC, la colestasi può esordire più tardivamente (anche nella prima e seconda infanzia), il prurito può essere meno severo e l'epatopatia ha un decorso più prolungato con sviluppo di ipertensione portale. Vi sono valori elevati di gamma-GT, concentrazioni di acidi biliari elevate nel siero e normali nella bile, dove sono invece ridotte le concentrazioni di fosfolipidi. Istologicamente vi è proliferazione dutturale, fibrosi e infiltrato infiammatorio portale (tipo colangite suppurativa). La terapia con UDCA può indurre miglioramento clinico e biochimico (C4) (9). Poiché il gene MDR3 si esprime solo a livello epatico, il trapianto di fegato in questi bambini è risolutivo.

#### **3.4.4 Errori congeniti nella sintesi degli acidi biliari**

Includono alcuni errori congeniti del metabolismo dovuti a difetti di enzimi coinvolti nelle prime tappe della sintesi degli acidi biliari, quelle responsabili delle modificazioni del nucleo steroideo del colesterolo. Si tratta di forme rare, descritte finora in un numero limitato di casi, che potrebbero essere responsabili del 2-5 % delle epatopatie colestatiche in età pediatrica (1). Sono state identificate forme da deficit di 3(-idrossisteroide- deidrogenasi/isomerasi, di (4-3-ossisteroide 5-b reduttasi e, più recentemente di ossisterolo-7 idrossilasi microsomiale. Al deficit di questi enzimi consegue una marcata riduzione della sintesi di acidi biliari primari e accumulo di precursori (acidi biliari insaturi, oxo-acidi biliari) con proprietà colestatiche ed epatotossiche (2 - 4). La colestasi ha un esordio più o meno precoce a seconda del difetto enzimatico (nei primi mesi di vita nel deficit di 3 (idrossisteroide- deidrogenasi/ isomerasi, può essere più tardivo - prima e seconda infanzia - nel deficit di (4-3-ossisteroide 5-b-reduttasi). Il prurito è tipicamente assente, mentre possono essere evidenti segni di malassorbimento lipidico (steatorrea e deficit di vitamine liposolubili). I livelli di gamma-GT sono normali e le concentrazioni di acidi biliari nel siero, valutate con metodi standard, sono molto basse. La diagnosi si basa sull'analisi degli acidi biliari nelle urine mediante FAB-MS (Fast Atom Bombardment-Mass Spectrometry), che consente di identificare i substrati degli enzimi deficitari. Istologicamente sono rilevabili colestasi e cellule giganti; all'esame ultrastrutturale si evidenziano ipoplasia dei canalicoli e assenza di microvilli (2-4).

L'epatopatia presenta un decorso rapidamente progressivo se non viene instaurata terapia sostitutiva con acidi biliari primari. Pertanto queste forme vengono da taluni incluse tra le Colestasi familiari progressive (PFIC), di cui costituirebbero il quarto sottotipo (PFIC 4). La diagnosi deve essere precoce per poter instaurare al più presto terapia con acidi biliari consente di risolvere la colestasi e di arrestare l'evoluzione dell'epatopatia; si ottiene anche regressione delle lesioni istologiche e miglioramento dello stato nutrizionale (D5). Si somministrano acidi biliari primari (acido colico + acido chenodesossicolico, fino a 250 mg/die in totale), non solo come terapia sostitutiva, ma anche allo scopo di inibire, con meccanismo di feed-back negativo, la sintesi anomala e quindi la produzione di metaboliti intermedi tossici. Si somministra anche UDCA (15 mg/kg/die), in considerazione delle sue proprietà coleretiche e citoprotettive (C4).

## BIBLIOGRAFIA

- 1 Whittington PF, Freese DK, Alonso EM, Schwarzenberg SJ, Sharp HL: Clinical and biochemical findings in progressive familial intrahepatic cholestasis. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 1994;18:134-41.
- 2 Bull LN, van Eijk MJT, Pawlikowska L, De Young JA et al: A gene encoding a P-type ATPase is mutated in two forms of hereditary cholestasis. *Nat Genet* 1998;18:219-224.
- 3 Jacquemin E, Dumont M, Bernard O, Erlinger S, Hadchouel M: Evidence for defective primary bile acid secretion in children with progressive familial intrahepatic cholestasis (Byler disease). *Eur J Pediatr* 1994; 153: 424-428.
- 4 Bull LN, Carlton EH, Stricker NL, Baharloo S, et al: Genetic and morphological findings in progressive familial intrahepatic cholestasis (Byler disease (PFIC-1) and Byler syndrome): evidence for heterogeneity. *Hepatology* 1997;26:155-164
- 5 Jacquemin E, Hermans D, Myara A, Habes D, Debray D, Hadchouel M, Sokal E, Bernard O: Ursodeoxycholic acid therapy in pediatric patients with progressive familial intrahepatic cholestasis. *Hepatology* 1997;25:519-523.
- 6 Strautnieks SS, Bull L, Knisely AS, Kocoshis SA et al: A gene encoding a liver-specific ABC transporter is mutated in progressive familial intrahepatic cholestasis. *Nature Genetics* 1998;20:233-238
- 7 Jansen P, Hooiveld G, Koning H, van Goor H, et al: The SPPGP gene, encoding the canalicular bile acid transporting protein SPPGP/ cBST, is not expressed in a subgroup of patients with progressive familial intrahepatic cholestasis (PFIC2). *J Hepatol* 1998;28:42 (suppl.1).
- 8 Deleuze JF, Jacquemin E, Debuissson C, Cresteil D, et al: Defect of multidrug-resistance 3 gene expression in a subtype of progressive familial intrahepatic cholestasis. *Hepatology* 1996;23:904-908.
- 9 de Vree JML, Jacquemin E, Sturm E, Cresteil D, et al: Mutations in the MDR3 gene cause progressive familial intrahepatic cholestasis. *Proc Natl Acad Sci* 1998;95:282-287.
- 10 Jacquemin E, Cresteil D, Manouvrier S, Boute O, Hadchouel M: Heterozygous non-sense mutation of the MDR3 gene in familial intrahepatic cholestasis of pregnancy. *Lancet* 1999;353:210-211.
- 11 Jacquemin E, Setchell KDR, O'Connell NC, Estrada A, Maggiore G, Schmitz J, Hadchouel M, Bernard O: A new cause of progressive intrahepatic cholestasis: 3 $\beta$ -hydroxy-C 27 steroid dehydrogenase/ isomerase deficiency. *J Pediatr* 1994; 125: 379-384.
- 12 Clayton PT, Leonard JV, Lawson AM et al: Familial giant cell hepatitis associated with synthesis of 3 $\beta$ -7 $\alpha$ -dihydroxy and 3 $\beta$ -7 $\alpha$ ,12 $\alpha$ -trihydroxy 5 cholenoic acid. *J Clin Invest* 1987;79:1031-8.
- 13 Setchell KD, Suchy FJ, Walsh MB et al:  $\Delta$ 4-3-oxosteroid 5- $\beta$ -reductase deficiency described in identical twins with neonatal hepatitis. A new inborn error of bile acid synthesis. *J Clin Invest* 1988;82:2148-57
- 14 Setchell KD, Schwarz M, O'Connell NC, et al. Identification of a new inborn error in bile acid synthesis mutation the oxysterol 7  $\alpha$ -hydroxylase gene causes severe neonatal liver disease. *J Clin Invest* 1998;102(9):1690-703.

### 3.4.5 Colestasi intraepatica ricorrente (BRIC) (sindrome di Summerkill-Walsh)

E' un' epatopatia non progressiva, caratterizzata da episodi ricorrenti di colestasi alternati a periodi di benessere. E' meno rara delle forme progressive precedenti. E' dovuta a mutazioni del gene FIC1 (18q21-22), che interessano una zona meno conservata del gene FIC-1 e questo è in accordo con la minor gravità della malattia rispetto alla PFIC di tipo 1 (1).

La diagnosi si basa sulla storia di almeno 3 episodi di ittero e prurito, con evidenza biochimica ed istologica di colestasi, in assenza di fattori in grado di indurre colestasi e di anomalie colangiografiche dei dotti

biliari. Gli attacchi, spesso preceduti da sintomi di tipo simil-influenzale e associati a insonnia, anoressia, perdita di peso, possono durare alcune settimane per poi risolversi spontaneamente (2). L'esordio della malattia può verificarsi ad ogni età (più frequentemente nella seconda decade di vita) e anche la frequenza degli attacchi è variabile (in media ogni 2 anni), con tendenza a diminuire con l'età (3). Gli indici di colestasi nei periodi di benessere sono nella norma. Sono state anche evidenziate aumentate perdite fecali di acidi biliari, con ridotte dimensioni del pool (4). L'istologia non è diagnostica, potendo mostrare bilirubinostasi senza flogosi, riduzione dei microvilli canalicolari alla microscopia elettronica (2). Le misure terapeutiche sono di supporto. Il ruolo della terapia con colestiramina e con acidi biliari non è definito.

## BIBLIOGRAFIA

1. van Berge Henegouwen GP: Benign recurrent intrahepatic cholestasis and Byler's disease: one gene, two diseases? *J Hepatol* 1996;25:395-97.
2. Riely CA: Familial intrahepatic cholestatic syndromes. *Sem Liv Dis* 1987;7:119-133.
3. Tygstrup N, Steig BA, Juijn JA, Bull LN, Houwen RH: Recurrent familial intrahepatic cholestasis in the Faeroe Islands. Phenotypic heterogeneity but genetic homogeneity: *Hepatology* 1999;29:506-508.
4. Bijleveld CM, Vonk RJ, Kuipers F, Havinga R et al: Benign recurrent intrahepatic cholestasis: altered bile acid metabolism. *Gastroenterology* 1989;97:427-32.
5. Bircher J: Treatment of patients with benign recurrent intrahepatic cholestasis. *Hepatology* 1989;10:1030-2

### 3.4.6 Colestasi associata a Fibrosi Cistica

La Fibrosi Cistica (FC) è la più comune malattia genetica della razza caucasica: la sua prevalenza è stimata pari a 1 caso su 2000-4500 nati vivi nei diversi gruppi etnici, con un'incidenza attesa in Italia compresa tra 200 e 300 nuovi casi anno. La malattia, trasmessa con modalità autosomico-recessiva, è dovuta a un difetto del trasporto ionico attraverso la membrana delle cellule epiteliali. Il gene responsabile è situato sul braccio lungo del cromosoma 7 (7q31) e codifica per la proteina CFTR (Cystic Fibrosis Transmembrane Regulator), che svolge principalmente funzione di canale del cloro a livello della membrana apicale delle cellule epiteliali delle ghiandole esocrine (1). Il difetto di trasporto del cloro ha importanti ripercussioni sulla secrezione di acqua e di altri ioni ed è responsabile della produzione da parte di questi pazienti di secrezioni mucose abnormemente ispessite e viscosi. Si tratta di una malattia plurisistemica, che interessa pancreas, apparato respiratorio, intestino, fegato, ghiandole sudoripare ed apparato genitale. Sono state finora identificate più di 800 mutazioni responsabili della malattia, che è infatti caratterizzata da notevole eterogeneità clinica, sia per quanto riguarda lo spettro degli organi interessati, che la severità delle manifestazioni cliniche (2).

Nel sistema epatobiliare la proteina CFTR non è espressa a livello degli epatociti, ma esclusivamente a livello della membrana apicale dei colangiociti (3), dove promuove la fuoriuscita cAMP-dipendente di cloro. L'epatopatia FC viene quindi considerata il primo esempio di malattia ereditaria caratterizzata da un difetto secretorio selettivo dei colangiociti (che mostrano infatti costanti irregolarità ultrastrutturali), per assenza o disfunzione di CFTR. A ciò consegue la lesione epatica patognomonica della FC, che è stata definita cirrosi biliare focale: dal punto di vista istologico sono evidenziabili ostruzione dei dotti biliari intraepatici da parte di materiale eosinofilo, fibrosi ed infiltrato infiammatorio; queste lesioni hanno inizialmente distribuzione focale. Presente in circa il 25-30 % dei pazienti, è in genere asintomatica o può manifestarsi, in età scolare o nell'adolescenza, con epatomegalia e alterazioni, spesso modeste e/o fluttuanti, degli indici di funzionalità epatica. In circa il 10 % dei pazienti, le lesioni istologiche, sia pur lentamente, progredi-



scono ed evolvono in cirrosi biliare multilobulare con ipertensione portale, che rappresenta il problema epatico clinicamente più rilevante nei pazienti FC. L'insufficienza epatica è invece rara e tardiva, in quanto l'architettura parenchimale e la funzione epatica vengono a lungo conservate (4, 5). Nei pazienti FC l'epatopatia rappresenta comunque la seconda causa di morte dopo la broncopneumopatia, ed è in grado di incidere significativamente sulla prognosi e sulla qualità di vita dei pazienti che ne sono affetti.

Va infine ricordato, che, sebbene raramente, la colestasi può essere la modalità di esordio della FC. Spesso associata a ileo da meconio, si manifesta sin dai primi giorni di vita con il quadro classico della colestasi neonatale e tende a risolversi spontaneamente. La patogenesi è riconducibile alla ostruzione dei dotti biliari extraepatici da parte di secrezioni ispessite.

### Diagnosi

L'epatopatia associata a FC ha un esordio insidioso e i sintomi e segni tendono a comparire quando le lesioni epatiche sono già avanzate e quindi scarsamente suscettibili a qualsiasi tipo di intervento. In assenza di marker diagnostici specifici, tutti i pazienti devono essere sottoposti a esame clinico accurato e a indagini biochimiche ogni 6 mesi; in quelli in cui si riscontrano epatomegalia e/o alterazioni biochimiche, oltre ad escludere altre cause di epatopatia (virus, malattia di Wilson, epatopatie autoimmuni), deve essere eseguito un esame ecografico, che permette di documentare la presenza di steatosi o di cirrosi, eventualmente associata a ipertensione portale, e una scintigrafia epatobiliare con i traccianti derivati dell'acido iminodiacetico marcati con <sup>99m</sup>Tecnezio. Quest'ultima tecnica ha evidenziato alterazioni morfologiche frequenti e caratteristiche in pazienti FC, indicative di un difficoltoso drenaggio biliare, con dilatazione dei dotti intra ed extra-epatici e marcata ritenzione intraepatica del tracciante; consente inoltre di ottenere informazioni funzionali (uptake, clearance del tracciante e modalità della sua comparsa nell'intestino), che possono essere utilizzate per il follow-up e per monitorare la risposta alla terapia con UDCA (6). Vi è spesso un ritardo nella visualizzazione intestinale, che è in genere attribuibile alla presenza di secrezioni ispessite nelle vie biliari e solo raramente ad un'ostruzione della porzione distale del coledoco indotta dalla fibrosi pancreatica, per la cui diagnosi si deve ricorrere a colangiografia endoscopica retrograda.

Va comunque sottolineato che in pazienti FC i tests convenzionali di funzionalità epatica presentano sovente alterazioni transitorie (spesso in relazione a terapia antibiotica) o fluttuanti, e che comunque esse non si correlano con la severità della malattia; non è infrequente il riscontro di un profilo biochimico epatico completamente normale in pazienti con cirrosi e ipertensione portale. Ciò è attribuito alla distribuzione focale delle lesioni epatiche, con risparmio di ampie zone di parenchima, il che rende anche conto del limitato uso che finora si è fatto della biopsia epatica, che, per il rischio elevato di errore di campionamento, porterebbe a un giudizio di severità scarsamente attendibile. L'utilità dell'esame istologico è stata di recente rivalutata, soprattutto nei pazienti che vengano sottoposti a trattamento.

L'analisi genetica non è utilizzabile né per confermare la diagnosi di epatopatia FC, né per individuare i pazienti a rischio di svilupparla, in quanto, per quanto riguarda il fegato, non è stata dimostrata alcuna correlazione genotipo-fenotipo (7).

### Terapia

La terapia con UDCA, alla dose di 20 mg/kg/die, induce nella maggioranza di pazienti con epatopatia FC spiccato miglioramento biochimico ed è priva di effetti collaterali (8). Studi hanno documentato anche miglioramento del drenaggio biliare, dell'istologia epatica e del deficit di acidi grassi essenziali spesso presente in questi pazienti. Anche se non vi è ancora evidenza della sua efficacia sulla sopravvivenza e sulla progressione dell'epatopatia, la somministrazione di UDCA appare attualmente più che giustificata. Per il trattamento dell'ipertensione portale severa, lo shunt porto sistemico è raccomandato in pazienti con epi-

sodi ricorrenti o ad alto rischio di sanguinamento; eseguito in soggetti con compromissione respiratoria moderata, ha consentito una sopravvivenza a lungo termine e miglioramento della qualità di vita (9). È stata anche proposta splenectomia parziale (con conservazione del polo splenico superiore), eseguita al momento in un numero limitato di pazienti. La profilassi del sanguinamento in pazienti con varici a rischio con  $\beta$ -bloccanti o con sclerosi delle varici non viene invece raccomandata. Infine, il trapianto di fegato deve essere proposto ai pazienti con insufficienza epatica e compromissione polmonare lieve o moderata. La sopravvivenza a un anno è pari a circa l'80 %, e sono stati riportati effetti benefici del trapianto sulla funzione polmonare. A causa del malassorbimento intestinale e della alterata farmacocinetica di molti farmaci, i pazienti FC richiedono frequenti controlli dei livelli ematici di ciclosporina.

### COLESTASI ASSOCIATA A FIBROSI CISTICA (FC)

#### Linee guida diagnostiche

- *La FC rappresenta il primo esempio di malattia ereditaria caratterizzata da un difetto secretorio selettivo dei colangiociti. Il deficit è dovuto all'assenza/disfunzione del CFTR, proteina espressa sulla membrana apicale dei colangiociti, dove promuove la fuoriuscita di cloro.*
- *La lesione istologica patognomonica della FC, definita "cirrosi biliare focale", è l'ostruzione dei dotti biliari intraepatici da parte di materiale eosinofilo, fibrosi ed infiltrato infiammatorio.*
- *La patologia epatica è presente nel 25-30 % dei pazienti. Può essere asintomatica od associarsi ad epatomegalia ed alterazioni degli indici di funzionalità epatica.*
- *Nel 10% circa dei pazienti le lesioni istologiche evolvono lentamente in cirrosi biliare multilobulare e determinano ipertensione portale*
- *Nei pazienti con FC l'epatopatia rappresenta la seconda causa di morte dopo la broncopneumopatia.*
- *La colestasi neonatale può essere talora la modalità di esordio della FC.*
- *La  $^{99m}\text{Tc}$ -HIDA evidenzia alterazioni morfologiche indicative di difficoltoso drenaggio biliare, con dilatazione dei dotti intra ed extra-epatici e marcata ritenzione del tracciante.*
- *I tests di funzionalità epatica possono essere normali o mostrare alterazioni transitorie, non correlate con la severità della malattia a causa della distribuzione focale delle lesioni epatiche.*
- *La biopsia epatica non è indicata, per l'elevato rischio di errore di campionamento.*
- *L'analisi genetica non è utile per la diagnosi per l'assenza di relazioni genotipo-fenotipo.*

#### Linee guida terapeutiche

- *L'UDCA, alla dose di 20 mg/kg/die, induce nella maggioranza dei casi marcato miglioramento biochimico ed è privo di effetti collaterali*
- *L'UDCA migliora il drenaggio biliare, l'istologia epatica ed il deficit di acidi grassi essenziali.*
- *Non vi è oggi ancora evidenza che l'UDCA migliori la sopravvivenza o rallenti la progressione dell'epatopatia.*
- *Lo shunt porto-sistemico è indicato nei pazienti con episodi ricorrenti od alto rischio di sanguinamento.*
- *Il trapianto di fegato può essere indicato nei pazienti con insufficienza epatica e compromissione polmonare lieve/moderata. La sopravvivenza ad un anno è circa l'80 %.*



## BIBLIOGRAFIA

1. Collins FS. Cystic Fibrosis: molecular biology and therapeutic implications. *Science* 1992; 256: 774 - 779.
2. Kerem B, Kerem E: The molecular basis for disease variability in Cystic Fibrosis. *Eur J Hum Genet* 1996;4:65-73.
3. Kinnman N, Lindblad A, Housset C et al.: Expression of Cystic Fibrosis Transmembrane Conductance Regulator in liver tissue from patients with Cystic Fibrosis. *Hepatology* 2000;32:334-340.
4. Colombo C, Battezzati PM, Strazzabosco M, Podda M: Liver and biliary problems in Cystic Fibrosis. *Sem Liv Dis* 1998;18:227-235.
5. Lindblad A, Glaumann H and Strandvik B: Natural history of liver disease in Cystic Fibrosis. *Hepatology* 1999;30:1151-1158. (C4)
6. Colombo C, Castellani MR, Balistreri WF, et al.: Scintigraphic documentation of an improvement in hepatobiliary excretory function after treatment with ursodeoxycholic acid in patients with Cystic Fibrosis and associated liver disease. *Hepatology* 1992; 15: 677-684. (C4)
7. Colombo C, Apostolo MG, Ferrari M, Seia M, Genoni S, Giunta A, Piceni Sereni L. Analysis of risk factors for the development of liver disease in CF. *J Pediatr* 1994; 124: 393-399. (B3b)
8. Colombo C, Battezzati PM, Podda M, Bettinardi, Giunta A and the Italian Group for the Study of Ursodeoxycholic acid in Cystic Fibrosis. Ursodeoxycholic acid for liver disease associated with Cystic Fibrosis: a double-blind multicenter trial. *Hepatology* 1996; 23: 1484-90. (A1b)
9. Debray D, Lykavieris P, Gauthier F, Dousset B, Sardet A, Munck A, Laselve H, Bernard O: Outcome of liver cirrhosis in cystic fibrosis. Management of portal hypertension. *J Hepatol* 1999;31:77-83. (C4)

### 3.4.7 Patologia della placca duttale

Un processo equilibrato di proliferazione cellulare e apoptosi contribuisce al modellamento della placca duttale, struttura cilindrica costituita da cellule epiteliali cuboidali appiattite dalla quale, nel corso dell'embriogenesi, originano i dotti biliari intraepatici (1). La malformazione della placca duttale è conseguente a un arresto o a un'alterazione nel suo rimodellamento, ed è anche nota come fibrosi epatica congenita o disgenesia biliare. La persistenza della placca duttale nel fegato postnatale si associa infatti a dilatazione di segmenti dei dotti biliari intraepatici e a un aumento del tessuto fibroso nel tratto portale. E' da notare che le cisti dovute a malformazione della placca duttale sono in comunicazione sia prossimalmente che distalmente con l'albero biliare il che facilita lo sviluppo di colangiti, formazione di calcoli e, più raramente degenerazione neoplastica. Altra manifestazione clinica di questa patologia è rappresentata dall'ipertensione portale.

La patologia della placca duttale comprende un gruppo eterogeneo di malattie ereditarie, alcune delle quali possono coesistere nel medesimo paziente ed essere associate ad anomalie renali, in genere di tipo cistico (2). E' stato prospettato che tutte le malattie congenite dei dotti biliari intraepatici possano rientrare nella patologia della placca duttale e rappresentare l'espressione di malformazioni che si verificano nei diversi stadi evolutivi e/o a diversi livelli dell'albero biliare; la persistenza della placca duttale potrebbe essere responsabile di alcune forme precoci e severe di AVB.

### Fibrosi epatica congenita

La fibrosi epatica congenita comprende un gruppo eterogeneo di malattie, clinicamente e geneticamente distinte, la cui comune eziologia, è rappresentata dalla malformazione della placca duttale dei dotti biliari intralobulari che andrebbero incontro a progressiva distruzione con conseguente fibrosi biliare di grado

variabile. Solo raramente può essere riscontrata in assenza di malattie renali ed è stata descritta in associazione con malattie cistiche di vari segmenti del nefrone o dei dotti collettori: più frequentemente a malattia policistica renale autosomica recessiva (ARPKD), ma anche a malattia policistica renale autosomica dominante (ADPKD), displasia cistica renale, e nefronoptisi di tipo NPH1 (ad insorgenza giovanile) (3). Il difetto di base è ignoto, ma la recente scoperta di fibrosi epatica in una sindrome causata dall'assenza di un monosaccaride in una glicoproteina fa supporre che alterazioni di altre glicoproteine possano essere in causa nella genesi della fibrosi epatica (D5) (4).

Il quadro clinico è caratterizzato dalle complicanze dell'ipertensione portale e/o da colangiti ricorrenti, ma esistono forme latenti che divengono evidenti solo tardivamente, o addirittura costituiscono un reperto autoptico occasionale. Nei casi associati a malattia cistica renale vi è storia clinica di infezioni delle vie urinarie, ipertensione arteriosa e di mancata crescita; frequente è il rilievo semeiologico, oltre che di epato-splenomegalia, di una massa palpabile in sede renale. La diagnosi è suggerita dall'aspetto ecografico del fegato, caratterizzato da aumento disomogeneo dell'ecogenicità. Essenziale la valutazione Doppler dei vasi portali, che evidenzia i segni dell'ipertensione portale (splenomegalia, flusso retrogrado), spesso associati a ipoplasia o duplicazione dei rami portali intraepatici. Gli esami di laboratorio sono spesso normali. L'istologia è caratterizzata da fibrosi periportale con conservazione dell'architettura lobulare, malformazione della placca duttale dei dotti biliari interlobulari. I reni sono ecograficamente iperecogeni e alla RM si possono mettere in evidenza tubi collettori renali dilatati. Ci possono anche essere aneurismi cerebrali e più raramente cisti pancreatiche o spleniche. In un gran numero di pazienti si associa diverticolosi del colon. In genere la fibrosi epatica congenita è caratterizzata da conservazione della funzione epatica e prognosi buona, se si riescono a controllare le complicanze (sanguinamento di varici, colangiti) (5).

L'unica forma di terapia consiste nel trattamento antibiotico delle colangiti ricorrenti e, nei casi che evolvono in insufficienza epatica, nel trapianto di fegato, eventualmente associato a quello di rene. Quando la fibrosi epatica si associa al rene policistico di tipo infantile (ARPKD), c'è abitualmente una relazione inversa tra coinvolgimento renale ed epatico. Se il danno renale è grave con insufficienza funzionale entro il primo anno di vita, il danno epatico è per lo più limitato; nei casi con danno renale lieve, che evolve verso l'insufficienza renale lentamente, si può osservare invece una fibrosi epatica ingravescente che porta allo sviluppo di varici esofagee in età scolare (3) (D5).

### Malattia di Caroli

È una condizione congenita, a trasmissione autosomica recessiva, caratterizzata da dilatazioni sacculari dei dotti biliari intraepatici interessanti singoli segmenti o l'intero fegato, e spesso associata a malattia cistica renale (6). La forma semplice, o malattia di Caroli (meno frequente, caratterizzata da semplice ectasia duttale, dovuta a un blocco del rimodellamento della placca duttale a livello dei dotti biliari intraepatici più larghi), viene distinta dalla sindrome di Caroli, che sarebbe invece il risultato del disturbo nella differenziazione dello spettro completo dei dotti biliari (inclusi i dotti biliari più piccoli) ed è associata a Fibrosi Epatica Congenita. Entrambe le forme sono prevalenti nelle femmine e divengono più spesso sintomatiche con colangiti ricorrenti ad esordio nell'età pediatrica o giovane adulta, più raramente in età neonatale, in associazione a malattia policistica renale. Nei pazienti con sindrome di Caroli vi è anche evidenza clinica di ipertensione portale, che in genere precede il quadro colangitico.

I tests di funzionalità epatica possono essere normali, ma sono indicativi di colangite durante gli episodi infettivi. L'ecografia epatica e la TC possono rilevare un aspetto peculiare di vasi portali parzialmente o completamente circondati da dotti biliari dilatati e iperecogeni (vena porta intraluminale) (7). La diagnosi viene confermata dalla CPRE, che comporta un rischio elevato di colangite; l'utilizzo della colangio-RM

permetterà una diagnostica accurata non invasiva della malattia. La prognosi della malattia di Caroli dipende dall'estensione anatomica della malattia e dagli episodi colangitici, che possono determinare ascessi epatici e setticemia e devono essere tempestivamente trattati con antibiotici. Se la malattia è localizzata ad un lobo epatico o ad un segmento è indicata la lobectomia. La colelitiasi è molto frequente (fino al 95% dei casi) e può essere trattata con acido ursodesossicolico alla dose di 15-20 mg/kg die fino alla completa dissoluzione dei calcoli, che viene quindi ridotta a 10 mg/Kg/die (8). In caso di insuccesso si può ricorrere alla rimozione endoscopica o chirurgica dei calcoli. In questi pazienti è stato riportato anche sviluppo di colangiocarcinoma nel 7% dei casi. Episodi ricorrenti di colangite non responsivi a trattamento antibiotico o lo sviluppo di cirrosi biliare possono costituire indicazione al trapianto epatico (9).

### BIBLIOGRAFIA

1. Desmet VJ. Ludwig symposium on biliary disorders-part I. Pathogenesis of ductal plate abnormalities. *Mayo Clin Proc* 1998;73(1):80-9.
2. Mc Evoy CF, Suchy FJ. Biliary tract disease in children *Pediatr Clin North Am*1996;43: 75-98.
3. Friedhelm Hildebrandt. Renal cystic disease. *Curr Opin Pediatr* 1999;11:141-151.
4. Schwarzenberg SJ: Congenital hepatic fibrosis: is really a matter of a spoonfull of sugar. *Hepatology* 1999;30:582-583.
5. Perisic VN. Long term studies on congenital hepatic fibrosis in children. *Acta Paediatr* 1995;84:695-6.
6. Taylor A.C.F. and Palmer KR. Caroli's disease. *Euro J Gastroenterol Hepatol* 1998;10:105-108.
7. Choi BI, Yoen KM, Kim SH, Han MC. Caroli disease: central dot sign in CT. *Radiology* 1990; 174:161-3.
8. Ros E, Navarro S, Bru C, Gilabert R, Bianchi L, Bruguera M. Ursodeoxycholic acid treatment of primary hepatolithiasis in Caroli's syndrome. *Lancet* 1993;342:404-406.
9. Sans M, Rimola A, Navasa M, Grande L et al. Liver transplantation in patients with Caroli's disease and recurrent cholangitis. *Transplant Int* 1997;10(3):241-4.

### 3.5 EPATITE NEONATALE IDIOPATICA (a cellule giganti)

Comprende i casi etiologicamente non attribuibili a cause note. Vi sono forme sporadiche e familiari. I bambini con epatite neonatale idiopatica sono spesso pretermine o con basso peso alla nascita. Il sesso maschile è più rappresentato. La colestasi è in genere incompleta, con feci ipocoliche e vi è epatosplenomegalia (1). Considerata l'importanza della diagnosi differenziale con l'atresia delle vie biliari, l'istologia epatica ha un ruolo prioritario: prevalgono le alterazioni parenchimali, con numerose cellule giganti ballooniformi o necrotiche e collasso delle fibre reticolari. L'infiltrato infiammatorio è misto, la proliferazione dutturale è minima o assente, ma possono essere presenti trombi biliari dovuti all'ostacolo al flusso biliare da parte degli epatociti ipertrofici. La prognosi è variabile e dipende dal grado di danno parenchimale e di fibrosi. Le forme sporadiche hanno prognosi migliore di quelle familiari (2). In meno del 10 % la colestasi persiste oltre il primo anno di vita.

### BIBLIOGRAFIA

1. Dick MC, Mowat AP: Hepatitis syndromes in infancy - An epidemiological survey with 10 years follow-up. *Arch Dis Child* 1985;60:512-516.
2. Deutsh J, Smith AL, Danks DM et al: Long-term prognosis for babies with neonatal liver disease. *Arch Dis Child* 1985;60:447-451.

### 3.6 TERAPIA MEDICA DELLA COLESTASI CRONICA NEL BAMBINO

Per la maggior parte delle colestasi in età pediatrica non è disponibile un trattamento specifico, tuttavia è essenziale instaurare precocemente una terapia di supporto, mirata a limitare i molteplici problemi clinici e nutrizionali (ittero, prurito, xantomi, malassorbimento lipidico, deficit dell'accrescimento e progressione del danno epatico), che conseguono a una prolungata riduzione del flusso biliare. E' necessario quindi cercare di aumentare per quanto possibile il flusso biliare, riducendo così la ritenzione di sostanze normalmente escrete con la bile (bilirubina, acidi biliari, lipidi, rame) e aumentando le concentrazioni di acidi biliari nel lume intestinale. Lo scopo è quello di migliorare la qualità di vita del bambino e di permettere un accrescimento che gli consenta di affrontare meglio un eventuale trapianto di fegato (1). Il follow-up del lattante e del bambino con colestasi cronica deve quindi includere il regolare controllo della funzionalità epatica, della velocità di crescita, dello stato nutrizionale, del grado di steatorrea e del deficit di vitamine liposolubili, quest'ultimo, se possibile, mediante determinazione dei loro livelli plasmatici.

#### 3.6.1 Terapia medica del prurito

Il prurito può essere molto grave ed alterare notevolmente la qualità di vita; se intrattabile può rappresentare un'indicazione al trapianto di fegato. Gli strumenti terapeutici attualmente disponibili e utilizzati nel bambino sono i seguenti:

- **colestiramina**: resina a scambio ionico, nel lume intestinale lega gli acidi biliari, interrompendone il circolo entero-epatico e aumentandone di conseguenza sintesi e secrezione canalicolare. Va somministrata alla dose di 0.25-0.50 g/Kg/die, da assumere prima e dopo il primo pasto della giornata, quando una maggior quota del pool di acidi biliari è sequestrata nella colecisti. Si tratta di un preparato poco palatabile, da assumere con almeno 120-140 ml di liquidi, il che comporta spesso seri problemi di compliance nel bambino. Sono necessarie 2-4 settimane di trattamento per ottenere una significativa riduzione del prurito (2, 3). Somministrata ad alte dosi, può ridurre i livelli ematici di colesterolo e trigliceridi. Da evitare la somministrazione di altri farmaci (e in particolare quella di acido ursodesossicolico) nelle due ore precedenti o successive l'assunzione di colestiramina, per il rischio di mancato assorbimento. Possibili effetti collaterali sono quindi rappresentati da interferenza con l'assorbimento intestinale di sostanze liposolubili (aggravamento della steatorrea, deficit vitaminici), ma anche acidosi ipercloremica (dovuta alla struttura cloridrata del farmaco), ipernatremia e stipsi (fino all'ostruzione intestinale per somministrazione di dosi elevate).

- **acido ursodesossicolico**: 15-25 mg/kg/die in tre somministrazioni. Gli effetti sul prurito non sono universali e, per ottenere una risposta è spesso necessario aumentare la dose (fino a 45 mg/kg/die) (4). All'inizio della terapia può verificarsi un'accentuazione del prurito, ma è opportuno proseguire il trattamento per almeno un mese, prima di classificare il bambino come non-responder. In corso di trattamento si verifica anche miglioramento dei tests di funzionalità epatica e una marcata riduzione dei lipidi plasmatici (4, 5).

- **rifampicina**: 10 mg/kg/die (fino a un massimo di 600 mg/die), in 2 somministrazioni. Meccanismo di azione non noto, probabilmente mediato dalla stimolazione del citocromo P-450, con aumento dell'idrossilazione e della glicuronazione degli acidi biliari e riduzione del pool di acidi biliari tossici che si accumulano in corso di colestasi. La risposta si ottiene in genere entro 3 mesi dall'inizio della terapia ed è stata riportata essere migliore nelle colestasi extraepatiche (AVB) (6). In considerazione della potenziale tossicità epatica e midollare, è necessario un monitoraggio regolare dei bambini in trattamento prolungato.

- **fenobarbital**: 5-10 mg/kg/die. Il farmaco, meno utilizzato di un tempo, ha azione coleretica in quanto aumenta selettivamente la frazione del flusso biliare indipendente dagli acidi biliari per induzione dell'attività Na<sup>+</sup>-K<sup>+</sup>-ATPasica a livello della membrana canalicolare. Riduce le concentrazioni sieriche di bilirubina, acidi biliari e colesterolo. Gli effetti collaterali più comuni sono sedazione o ipereccitabilità paradossa;

sono stati descritti anche un effetto favorente lo stabilirsi di un deficit di vitamina D e un'alterazione del metabolismo degli acidi biliari in senso colestatico (7).

### 3.6.2 Terapia del malassorbimento di grassi e vitamine liposolubili

**Presidi dietetici:** In bambini con colestasi cronica, l'uso di formule a base di trigliceridi a media catena (MCT) e di olio MCT consente di ottenere riduzione della steatorrea. Gli MCT non richiedono solubilizzazione micellare per essere assorbiti e dovrebbero sostituire quasi completamente i trigliceridi a catena lunga. In considerazione delle perdite energetiche causate dalla steatorrea, è necessario prescrivere una dieta ipercalorica (con un incremento pari al 25-50% rispetto al fabbisogno calorico per l'età); a volte è necessario ricorrere alla nutrizione enterale. L'apporto proteico non necessita limitazione, tranne che nei casi con insufficienza epatica ed encefalopatia; l'apporto di sodio va limitato solo ai casi con ascite. Può rendersi necessaria una supplementazione con zinco, calcio e fosforo.

**Supplementazioni vitaminiche:** è necessario attuare precocemente una supplementazione con vitamine liposolubili a dosi da 2 a 4 volte superiori a quelle raccomandate, con monitoraggio dei livelli ematici e del tempo di protrombina:

\* vitamina D: carenza documentata in circa 2/3 dei bambini con colestasi. Spesso con la supplementazione con vitamina D2 per os (1200-1500 UI/die) non si ottengono normali livelli plasmatici di 25-idrossi vitamina D; si deve quindi ricorrere ai preparati idrossilati (25-idrossi vitamina D: 3-5 mg/kg/die; 1-25-diidrossi vitamina D: 0.1 mg/kg/die). In tutti i bambini con colestasi cronica, è comunque opportuno un monitoraggio della densità ossea (1).

\* vitamina E: carenza molto frequente, per grave malassorbimento (8). Se non corretta, è associata alla comparsa, in genere dopo i 5 anni di età, di una sindrome neurologica progressiva, caratterizzata da ipo-reflessia, disfunzione cerebellare, oftalmoplegia, disturbi dell'andatura. Distrofia assonale è stata istologicamente documentata già prima dei 2 anni di età, il che depone per la necessità di una supplementazione precoce (9). I bambini con colestasi e iperlipemia possono avere livelli plasmatici di vitamina E apparentemente normali, ma un rapporto vitamina E/lipidi totali ridotto (< 0.6 mg vit.E/gr lipidi). Tale rapporto sembra rappresentare l'indice biochimico più affidabile del deficit di vitamina E in corso di colestasi (10). La supplementazione per os con dosi elevate di vitamina E (100 IU/kg/die) è in genere efficace nel correggere il deficit. Altrimenti si rende necessaria la supplementazione per via intramuscolare (10 mg/kg, dose massima 200 mg).

\* vitamina A: carenza documentata in circa un terzo dei bambini con colestasi cronica. La comparsa di sintomi da carenza (xeroftalmia, ridotto adattamento all'oscurità, cute ispessita) è favorita dal deficit di zinco, per cui è importante correggere entrambi. La vitamina A può essere somministrata per os (5000-25000 U/die), oppure per via intramuscolare (una sola dose da 100.000 U ogni 2 mesi).

\* vitamina K: carenza documentata in circa 1/4 dei bambini con colestasi cronica; può essere aggravata dalla somministrazione di antibiotici. Il deficit della coagulazione che ne consegue può essere corretto dalla somministrazione per os di vitamina K idrosolubile (2-5 mg/die) e, nei casi più gravi, mediante somministrazione intramuscolare (10 mg ogni 2-3 settimane).



## BIBLIOGRAFIA

1. Sokol RJ: Medical management of the infant or child with chronic liver disease. *Sem Liv Dis* 1987;7:155-167.
2. Sharp HI, Carey JB, White JC, Krivit W: Cholestyramine therapy in patients with a paucity of intrahepatic bile ducts. *J Pediatr* 1976;71:723-36.
3. Vajro P, Couturier, Lemonnier F, Odievre M: Effects of postoperative cholestyramine and phenobarbital administration on bile flow restoration in infants with extrahepatic biliary atresia. *J Pediatr Surg* 1986;21:362-65.
4. Balistreri WF: Bile acid therapy in pediatric hepatobiliary disease: the role of ursodeoxycholic acid. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 1997;24:573-89.
5. Jacquemin E, Hermans D, Myara A, Habes D, et al: Ursodeoxycholic acid therapy in pediatric patients with progressive familial intrahepatic cholestasis. *Hepatology* 1997;25:519-523.
6. Yerushalmi B, Sokol RJ, Narkewicz MR, Smith D et al: Use of rifampin for severe pruritus in children with chronic cholestasis. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 1999;29:442-447.
7. Nemeth A, Wikstrom S-A, Strandvik B: Phenobarbital can aggravate a cholestatic bile acid pattern in infants with obstructive cholangiopathy. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 1990;10:290-297.
8. Sokol RJ, Farrell MK, Heubi JE, Tsang RC, Balistreri WF: Comparison of vitamin E and 25-hydroxyvitamin D absorption during childhood cholestasis. *J Pediatr* 1983;103:712-17.
9. Sokol RJ, Bove KE, Heubi JE, Iannaccone ST: Vitamin E deficiency during chronic childhood cholestasis: presence of sural nerve lesion prior to 2 1/2 years of age. *J Pediatr* 1983;103:197-204.
10. Sokol RJ, Heubi JE, Iannaccone ST, Bove KE, Balistreri WF: Vitamin E deficiency with normal serum vitamin E concentrations in children with chronic cholestasis. *N Eng J Med* 1984;103:1209-12.

### 3.7. TERAPIA CHIRURGICA DELLA COLESTASI CRONICA NEL BAMBINO

Nei pazienti con colestasi intraepatica cronica e prurito severo non controllabile con terapia medica, con grave deterioramento della qualità di vita, la chirurgia può offrire delle valide soluzioni non solo per il controllo del prurito, ma anche per rallentare l'evoluzione della malattia di base verso la cirrosi biliare secondaria (1, 2). L'approccio chirurgico è stato impiegato soprattutto in pazienti con Colestasi Intraepatica Familiare Progressiva (PFIC), ma non sono disponibili studi che forniscano evidenza sulla sua reale efficacia nel trattamento del prurito.

Gli interventi chirurgici si prefiggono di creare una diversione parziale della bile dall'intestino, riducendo così sia il precarico di acidi biliari al fegato (riduzione del circolo enteroepatico) che la loro ritenzione intraepatica. La presenza di cirrosi biliare rappresenta una controindicazione assoluta al trattamento chirurgico. I tipi di intervento possibili sono:

a) interposizione di un segmento digiunale della lunghezza di 10-15 cm tra il fondo della colecisti e la cute a livello del quadrante addominale inferiore di destra (3, 4). I principali vantaggi sono rappresentati dal posizionamento ottimale della stomia, dalla riduzione del rischio di colangiti secondarie a reflusso di bile contaminata dalla stomia nell'albero biliare, grazie all'attività isoperistaltica del condotto, e, infine, dal facile smantellamento del condotto intestinale al momento del trapianto, qualora questo si rendesse necessario. È stato riportato un successo nel 75% dei casi precocemente trattati (3). Questa tecnica comporta la necessità di una stomia permanente



b) esclusione dell'ileo terminale. L'efficacia di questo tipo di intervento nel controllo del prurito era stata segnalata da tempo, ma esso non era stato più utilizzato per la grave diarrea post-intervento. Risultati assai promettenti (controllo del prurito, 1-3 evacuazioni di feci molli/die) sono stati recentemente riportati in un numero limitato di pazienti (5). La sola variante significativa, rispetto alla tecnica precedentemente impiegata, è stata la lunghezza dell'ileo terminale escluso dal transito, pari al 15% della lunghezza del piccolo intestino. La tecnica presenta il grande vantaggio di non richiedere il confezionamento di stomie e di essere facilmente riconvertibile. Il follow-up è comunque limitato.

#### **BIBLIOGRAFIA**

1. Lee VN, Ryckman FC, porta G, Miura IK et al: Long-term outcome after partial biliary diversion for intractable pruritus in patients with intrahepatic cholestasis. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2000;30:152-56.
2. Ismail H, Kalicinski P, Markiewicz M, Jankowska I et al: Treatment of progressive familial intrahepatic cholestasis: liver transplantation or partial external biliary diversion. *Pediatric Transplantation* 1999;3:219-224.
3. Whittington PF, Whittington GL: Partial external diversion of bile for the treatment of intractable pruritus associated with intrahepatic cholestasis. *Gastroenterology* 1988;95:130-136.
4. Edmond JC, Whittington PF: Selective surgical management of progressive familial intrahepatic cholestasis (Byler's disease). *J Pediatr Surg* 1995;30:1635-40.
5. Holland CM, Rivera Pedrogo FJ, Gonzales Vallina R, et al: Ileal exclusion for Byler's disease. An alternative surgical approach with promising early results for pruritus. *J Pediatr Surg* 1998;33:220-3.

## LE COLESTASI OSTRUTTIVE

### 4.1 INQUADRAMENTO CLINICO

La colestasi ostruttiva è definita come una ostruzione completa od incompleta delle vie biliari intra- e/o extraepatiche sino allo sbocco del coledoco in duodeno. Essa determina la mancata o ridotta escrezione duodenale di bile. Le cause più frequenti sono: nel 60-65% dei casi la presenza di calcoli extraepatici o intraepatici; nel 30-35% dei casi stenosi maligne (colangiocarcinoma, cancro del pancreas, cancro della colecisti e tumore della papilla di Vater); nel 2-4% dei casi stenosi benigne (colangite sclerosante primitiva, stenosi iatrogena, pancreatite cronica, sclerosi dell'Oddi, sindrome di Mirizzi, etc).

Sebbene il quadro clinico e biomorale possa talora indirizzare verso una diagnosi differenziale tra colestasi intra ed extraepatica, per la conferma diagnostica è indispensabile l'ausilio di tecniche strumentali. L'avanzamento tecnologico ha messo a disposizione del clinico tecniche d'immagine per formulare una diagnosi sempre più precisa e meno invasiva (sia della presenza che del livello e della causa di una ostruzione extraepatica). Ciò pone talora difficoltà nella scelta della metodica più idonea, accurata, sicura e meno costosa in relazione alla patologia sospettata. Accanto a metodiche più antiche come l'ultrasonografia (US), la colangiopancreatografia retrograda (CPRE) e la tomografia computerizzata (TC), sono oggi disponibili tecniche più moderne come la colangiopancreatografia a risonanza magnetica (CPRM), l'ecoendoscopia (EUS) e la coledocoscopia (vedi per le specifiche indicazioni il capitolo 5).

Il quadro clinico della colestasi su base ostruttiva varia in relazione al tempo intercorso dall'esordio dell'ostruzione, alla sua entità, ed alla sua continuità o transitorietà. In generale, le differenze cliniche tra una ostruzione da litiasi coledocica, o da stenosi benigne o maligne sono sfumate e tendono a differire tra loro solo dopo lunga durata della malattia. Il quadro clinico può variare da segni relativamente modesti di colestasi anitterica - più frequenti nelle stenosi benigne o nelle fasi di esordio delle stenosi maligne, ma possibili anche per la migrazione nella VBP di calcoli di piccole dimensioni - a quadri di colestasi avanzata, caratterizzati da ittero franco, dolore biliare e febbre (triade di Charcot), quando alla colestasi ostruttiva si sovrappone una colangite. L'evoluzione clinica è variabile in relazione alla causa dell'ostruzione, ma in generale, se non insorgono complicanze di tipo settico che determinano un aumento della mortalità, il quadro clinico può rimanere relativamente stabile per alcune settimane, anche in presenza di una ostruzione serrata. Quindi, se l'ostruzione non viene risolta e l'albero biliare adeguatamente decompresso, la prognosi peggiora rapidamente, in genere per l'insorgere di insufficienza renale e/o epatica, oppure per l'estendersi dell'eventuale neoplasia. Nella CSP e talora nella coledocolitiasi, associata o non a CSP, l'ostruzione biliare può avere carattere intermittente, con periodi di remissione clinica e biochimica più o meno completa e di durata variabile.

### 4.2 LITIASI DELLA VIA BILIARE PRINCIPALE

La calcolosi della via biliare principale (VBP) è una patologia frequente nelle popolazioni occidentali. Non sono stati condotti studi clinico-epidemiologici che forniscano dati di prevalenza o di incidenza di calcolosi della VBP. Essa è approssimativamente presente nel 10-15% dei pazienti con litiasi sintomatica della colecisti, ma può presentarsi anche nell'1-2 % dei pazienti con colecisti alitiasica o colecistectomizzati (C4). Non vi sono elementi sufficienti per avvalorare la riduzione di incidenza della litiasi coledocica che è stata segnalata dopo l'introduzione della chirurgia laparoscopica (1) (B2b).

Sebbene siano stati condotti vari studi per identificare i pazienti con calcolosi della colecisti a maggior

rischio di calcolosi della VBP, non è stato individuato alcun fattore predittivo indipendente tra una molteplicità di parametri studiati (età avanzata, sesso, storia di ittero, livello plasmatici elevati di bilirubina, AST, ALT, gamma-GT o amilasi, presenza di dilatazione ecografica della VBP). Tuttavia la presenza di un più alto numero di questi fattori in un singolo paziente si associa ad un maggior rischio di calcolosi della VBP (2-3) (B2b). Un recente studio prospettico (4) (B2b) ha proposto uno score per la valutazione preoperatoria del rischio di calcolosi della VBP attribuendo ad una serie di parametri uno specifico punteggio: se la somma finale dei punteggi supera il valore soglia di 3 ciò consentirebbe di individuare preoperatoria-mente la calcolosi della VBP con una specificità e sensibilità rispettivamente dell' 82% e 80% (tabella 4.1).

### Diagnosi

La presenza di calcolosi della VBP deve essere ricercata con attenzione in tutti i pazienti che presentano una sindrome colestatica di natura non determinata ed in tutti i pazienti con una calcolosi della colecisti sintomatica. Le metodiche utilizzabili per la diagnosi sono illustrate nella tabella 4.2. Fra gli esami strumentali l'US è l'indagine di prima scelta (B2b), malgrado la sua scarsa sensibilità (5), in virtù della sua non invasività, buona specificità e ripetibilità, e basso costo (B2b). La CPRM è la migliore metodica non invasiva di imaging delle vie biliari oggi disponibile, dotata di alta sensibilità e specificità nettamente superiori (B2b). Tuttavia la metodica è costosa, non è disponibile in tutti i centri ed è inapplicabile in alcuni casi particolari (portatori di pace-maker, etc) (6). La TC ha una scarsa sensibilità nella diagnosi di calcolosi della VBP e non ha attualmente un ruolo nella diagnostica di questa patologia (5) (D5). La colangiografia endovenosa non è oggi più utilizzata.

Tra le metodiche diagnostiche invasive l'EUS è altamente accurata, con valori di sensibilità del 93%, specificità del 97%, PPV del 98% e NPV dell'88%, tuttavia non è ancora indagine di routine (5). La CPRE è un valido metodo diagnostico, con valori di sensibilità del 84-89% e di specificità del 97-100%, PPV di 1 e NPV di 0.88. Essa richiede una sedazione ed è gravata da una morbilità del 5-10% ed una mortalità <1% (5). Il suo utilizzo è pertanto giustificato non per il potenziale diagnostico ma soprattutto per il ruolo terapeutico. La colangiografia intraoperatoria e l'ultrasonografia laparoscopica sono procedure diagnostiche dotate di elevata accuratezza diagnostica (>90%), ma il cui impiego di routine in corso di colecistectomia laparoscopica è tuttora discusso. La scelta di eseguire la colangiografia intraoperatoria si basa sulla strategia di trattamento adottata da ogni singolo centro (5).

*Tabella 4.1*  
**SCORE PER IL CALCOLO DEL RISCHIO PREOPERATORIO DI CALCOLOSI DELLA VIA BILIARE PRINCIPALE (ref. 5)**

Fattore	Criterio	Score
Età	< 55 anni	0
	>55 anni	1
Sesso	F	0
	M	1
Ittero	Assente	0
	Risolto	1
	Presente	2
Colangite	Assente	0
	Presente	3
Transaminasi	Normali	0
	Livelli raddoppiati	2
	Livelli più che raddoppiati	4
Diametro VBP (ecografia)	Normale	0
	Dilatato	3
Calcolosi della VBP (ecografia)	Assenti	0
	Presenti	3

Uno score > 3 in un paziente con litiasi della colecisti corrisponde ad una probabilità di diagnosi di calcolosi della via biliare principale con una sensibilità dell'82% ed una specificità dell'80%

### Terapia

Il trattamento della calcolosi sintomatica della VBP associata a calcolosi della colecisti mediante colecistectomia ed estrazione dei calcoli dalla VBP è considerato di norma indispensabile (7, 8, 9) (B2b). Tuttavia le modalità di trattamento e le indicazioni relative al timing ottimale sono oggetto di dibattito. Nel periodo precedente lo sviluppo delle metodiche laparoscopiche ed endoscopiche l'approccio terapeutico era esclusivamente di tipo chirurgico, in una unica seduta. L'avvento della colecistectomia laparoscopica ed il perfezionamento della CPRE hanno notevolmente cambiato questo stato di cose, ponendo spesso la chirurgia tradizionale in seconda battuta. D'altra parte, l'eventuale riscontro alla colangiografia intraoperatoria di una litiasi della VBP comporta generalmente la conversione dell'intervento laparoscopico alla chirurgia tradizionale ed il conseguente annullamento dei vantaggi offerti dalla minore invasività dell'approccio laparoscopico. In tale ottica la possibilità di trattare per via endoscopica preoperatoriamente tali pazienti ha guadagnato consensi sempre più ampi. L'esplorazione della VBP e la rimozione di calcoli per via laparoscopica può avere infatti buoni risultati (8,10) (B2b). Tuttavia mancano spesso l'esperienza o le risorse necessarie per tali manovre e pertanto il chirurgo preferisce ancora oggi accettare il rischio di conversione dell'intervento laparoscopico in laparotomico od eventualmente riferire il paziente postoperatoriamente al trattamento endoscopico.

Nel paziente con litiasi sintomatica della VBP già colecistectomizzato, o con colecisti alitiasica, vi è consenso unanime sull'opportunità di ricorrere direttamente al trattamento di estrazione per via endoscopica

associato a sfinterotomia (SE) (A1b). Il tasso di successo della SE ed estrazione di calcoli è dell'85-90% valore che sale al 90-98% con l'impiego della litotrixxia meccanica (11) (B1b). Ciò comporta una morbilità del 5% ed una mortalità dell'1% (12) (C4). Dopo la sfinterotomia i calcoli sono estratti con l'uso di idonei palloncini o cestelli.

Nel caso più frequente del paziente con calcolosi della VBP associata a calcolosi della colecisti si pone il problema non solo di come ma anche di quando trattare la litiasi della VBP, se prima, durante, o dopo l'intervento di colecistectomia. L'esecuzione immediata del trattamento di estrazione endoscopica, anche senza SE, è comunque raccomandata in presenza di patologie acute che configurino una situazione di urgenza clinica, quali colangiti o pancreatiti acute biliari. In questi casi la pronta decompressione dell'albero biliare riduce la morbilità e mortalità associata a sepsi (13-16) (A1b). Viceversa, in presenza di sintomi ma non di urgenza clinica, la scelta ed il timing dipendono dall'esperienza e dalle preferenze dei vari Centri, non essendo disponibili risultati di studi prospettici randomizzati che giustifichino la scelta di un approccio terapeutico rispetto ad altri. Esistono quattro strategie terapeutiche principali, i cui risultati non sembrano essere molto dissimili, anche se comportano diversi costi, strumentazioni e necessità di training:

**1. Colecistectomia ed esplorazione della via biliare con chirurgia laparotomica:** rappresenta l'approccio più classico a tale patologia. In mani esperte assicura un'alta efficacia con morbilità e mortalità contenute (11% e 1% rispettivamente) (10) (B2b) sebbene comporti per il paziente un decorso postoperatorio meno confortevole rispetto alla laparoscopia.

**2. Colecistectomia ed esplorazione della via biliare con chirurgia laparoscopica:** l'esplorazione della via biliare per via laparoscopica si è dimostrata sovrapponibile alla CPRE preoperatoria in termini di sicurezza, complicanze postoperatorie, mortalità, dolore, degenza, astensione dal lavoro (5) (D5). L'approccio laparoscopico nei pazienti con minore rischio anestesiológico (ASA 1-2) si associa ad una minore ospedalizzazione. La metodica laparoscopica, comunque, combinata o meno alla CPRE, appare vantaggiosa rispetto alla chirurgia tradizionale soprattutto in termini di dolore per il paziente e decorso postoperatorio (5) (D5).

**3. Tempo unico (laparoscopico/endoscopico):** prevede l'esecuzione di una CPRE durante l'intervento di colecistectomia laparoscopica (17-18). Studi su piccole casistiche riportano il 100% di successo di questo trattamento (18). Il vantaggio di questo approccio è che i calcoli possono essere rimossi senza eseguire la coledocotomia, e che il paziente non è esposto al rischio di un eventuale insuccesso della CPRE postoperatoria in quanto, in caso di insuccesso, l'intervento viene convertito in chirurgia tradizionale. Questo tipo di approccio presuppone la disponibilità di endoscopisti esperti, prolunga i tempi operatori ed è eseguibile solo in Centri selezionati.

**4. Due tempi (endoscopico-laparoscopico):** prevede l'esecuzione di una CPRE diagnostica/terapeutica preoperatoria o postoperatoria associata ad una colecistectomia laparoscopica. Alcuni studi prospettici randomizzati dimostrano una efficacia ed una sicurezza di questo approccio sovrapponibili a quelli della chirurgia tradizionale (19-20). Le complicanze a lungo termine del trattamento endoscopico con sfinterotomia sono <11%. Il tempo operatorio è più breve, anche se la durata totale dell'ospedalizzazione nei due trattamenti appare simile (7) (B2b). Questo tipo di trattamento necessita di attrezzature laparoscopiche standard ed è di più facile esecuzione rispetto al "tempo unico", ma espone il paziente ai rischi di due procedure ed è associato ad una maggiore morbilità, mortalità e costi. L'esecuzione della CPRE preoperatoria necessita ovviamente di una accurata selezione dei pazienti con sospetta calcolosi della VBP, onde

minimizzare il rischio di eseguire una procedura inutile. L'esecuzione della CPRE in fase postoperatoria è invece riservata ai pazienti con insuccesso della clearance intraoperatoria e/o in quelli con litiasi della VBP recidiva dopo l'intervento.

**Tabella 4.2**

**INDAGINI STRUMENTALI PER LA DIAGNOSI DI CALCOLOSI DELLA VIA BILIARE PRINCIPALE E  
RELATIVE CARATTERISTICHE DI SENSIBILITA' E SPECIFICITA'**

<i>Indagine</i>		<i>Sensibilità (%)</i>	<i>Specificità (%)</i>
Ecografia	(non invasiva)	20-80	83-95
CPRM	(non invasiva)	97	97-99
EUS	(invasiva)	93	97
Colangio intraoperatoria	(invasiva)	22-90	76- 98
CPRE	(invasiva)	84-89	97-100

**BIBLIOGRAFIA**

1. The Southern Surgeons Club. A prospective analysis of 1518 laparoscopic cholecystectomies. N Engl J Med 1991; 324:1073-78
2. Hauer-Jensen M, Karesen R, Nygaard K, Shlheim K, Amlie EJB, Having, Viddal O. Predictive ability of choledocholithiasis indicators: a prospective evaluation. Ann Surg 1985; 202: 64-68.
3. Santucci L, Natalini G, Sarpi L, Fiorucci S, Solinas L, Morelli A. Selective endoscopic retrograde cholangiography and preoperative bile duct stone removal in patients scheduled for laparoscopic cholecystectomy: a prospective study. Am J Gastroenterol 1996; 91 (7): 1326-1330
4. Menez N, Marson LP, de Beaux AC, Muir M, Aruld CD. Prospective analysis of a scoring system to predict choledocholithiasis. British J Surg 2000; 87:1176-1181
5. Results of a consensus development conference. Diagnosis and treatment of common bile duct stones. Surg Endosc 1998; 12:856-864
6. Lomanto D, Pavone P, Laghi A, Panebianco V, Mazzocchi P, Fiocca F, Lezoche E, Passariello R, Speranza V. Magnetic resonance cholangiopancreatography in the diagnosis of biliopancreatic diseases. Am J Surg 1997; 174: 33-38
7. Trias M, Targarona EM, Ros E, Bordas JM, Perez Ayuso RM, Balague C, Pros I, Teres J. Prospective evaluation of a minimally invasive approach for treatment of bile duct calculi in the high-risk patient. Surg Endosc 1997; 11: 632-635
8. Targarona EM, Perez-Ayuso RM, Bordas JM, Ros E, Pros I, Martinez J, Teres J, Trias M. randomized trial of endoscopic sphincterotomy with gallbladder left in situ versus open surgery for common bile duct calculi. Lancet 1996; 347: 926-929
9. Suc B, Escat J, Cherquai D, Fourtanier G, Hay JM, Fingerhut A, Millat B. Surgery vs endoscopy as primary treatment in symptomatic patients with suspected common bile duct stones. Arch Surg 1998; 133:702-708
10. Berthou JC, Drouard F, Charbonneau P, Moussalier K. Evaluation of laparoscopic management of common bile duct stones in 220 patients. Surg Endosc 1998; 12:16-22
11. Cipolletta L, Costamagna G, Bianco MA et al. Endoscopic mechanical lithotripsy of difficult common bile duct stones. Br J.Surg 1997; 84: 1407-9.



12. Freeman LM, Nelson DB, Sherman S, Haber GB, Herman ME, Dorsher PJ, Moore JP, Fennerty MB, Ryan ME, Shaw MJ, Lande JD, Pheley AM. Complications of endoscopic biliary sphincterotomy. *N Engl J Med* 1996; 335 (13): 909-918
13. Lai ECS, Mok FPT, Tan ESY, Lo C-ML, Fan S-T, You K-T, Wrong J. Endoscopic biliary drainage for severe acute cholangitis. *N Engl J Med* 1992; 326: 1582-1586
14. Fan ST, Lai EC, Mork FP, Lo CM, Zheng SS, Wrong J. Early treatment of acute biliary pancreatitis by endoscopic papillotomy. *Engl J Med* 1993; 328: 228-232
15. Neoptolemus JP, Carr-Locke DL, London NJ, Bailey IA, James D, Fossard DP. Controlled trial of urgent endoscopic retrograde cholangiopancreatography and endoscopic sphincterotomy versus conservative treatment of acute pancreatitis due to gallstones. *Lancet* 1988; 2: 979-983
16. Folsh UR, Nitsche R, Ludtke R, Hilgers RA, Creutzfeldt W. The German study group of acute biliary pancreatitis: early ERCP and papillotomy compared with conservative treatment for acute biliary pancreatitis. *N Engl J Med* 1997; 336: 237-242
17. Cavina E, Franceschi N, Sidoti F, Goletti O, Buccianti P, Chiarugi M. Laparoendoscopic "rendezvous": a new technique in the choledocholithiasis treatment. *Hepatogastroenterology* 1998; 45: 1430-1435
18. DePalma GD, Angrisani L, Lorenzo M, Di Matteo E, Catanzaro C, Persico G, Tesauro B. Laparoscopic Cholecystectomy intra-openscopic spincterotomy, and common bile duct stones extraction for the management of patients with cholecystocholedocholithiasis. *Surg End* 1996; 10: 649-652
19. Stiegman GV, Goff JS, Mansour A, Pearlman N, Reveille RM, Norton L. Precholecystectomy endoscopic cholangiography and stone retrieval is not superior to cholecystectomy, cholangiography and common duct exploration. *Am J Surg* 1992; 163: 227-230
20. Cuschieri A, Croce E, Faggioni A, Jakimowicz J, Lacy A, Lezoche E, Morino M et al EAES ductal stone study-preliminary findings of a multicenter prospective randomized trial comparing two-stage versus single stage management. *Surg End* 1996; 10:1130-1135

### CALCOLOSI DELLA VIA BILIARE PRINCIPALE (VBP)

#### Linee guida diagnostiche

- *Compare nel 10-15% dei pazienti con litiasi sintomatica della colecisti e raramente in pazienti con colecisti alitiasica o colecistectomizzati (C4).*
- *Deve essere ricercata in tutti i pazienti con una sindrome colestatica di natura non determinata o con una calcolosi sintomatica della colecisti (D5)*
- *L'US è l'indagine diagnostica di prima scelta (D5). La metodica ha scarsa sensibilità ma buona specificità e ripetibilità. Non è invasiva ed è di basso costo.*
- *La CPRM ha ottima sensibilità e specificità. Tuttavia è costosa, non è disponibile in tutti i centri ed è inapplicabile in alcuni casi particolari (portatori di pace-maker, etc).*
- *La TC ha scarsa sensibilità diagnostica (D5).*
- *L'EUS ha una elevata sensibilità e specificità (B2b), tuttavia non è ancora indagine di routine.*
- *La CPRE è un accurato metodo diagnostico (A1b). Richiede una sedazione ed è gravata da una morbilità mortalità non trascurabili (A1a). Il suo utilizzo è quindi giustificato soprattutto a fini terapeutici (B3b).*
- *La profilassi routinaria con antibiotici pre-CPRE non è raccomandata (A1c). Essa deve essere attuata solo nei pazienti a rischio di endocardite batterica (D5).*
- *La terapia antibiotica deve essere iniziata immediatamente dopo la CPRE in caso di incompleto drenaggio delle vie biliari. Ciprofloxacina, ureidopenicilline ed imipemen sono gli antibiotici più efficaci in monoterapia (A1b).*

### Linee guida terapeutiche

- Il trattamento mediante colecistectomia ed estrazione dei calcoli dalla VBP è considerato di norma indispensabile (B2b). I calcoli sono estratti dopo la SE con l'uso di idonei palloncini o cestelli. Il tasso di successo della SE ed estrazione di calcoli è dell'85-90% (B1b).
- Le modalità di trattamento ed il timing ottimale sono in continua evoluzione (D5).
- Nel paziente con litiasi sintomatica della VBP già colecistectomizzato, o con colecisti alitiasica, è opportuno estrarre direttamente i calcoli per via endoscopica dopo SE. Ciò comporta una morbilità del 5% ed una mortalità dell'1% (C4).
- L'estrazione endoscopica immediata, anche senza sfinterotomia, è raccomandata in presenza colangite o pancreatite acute biliari, perché la pronta decompressione dell'albero biliare riduce la morbilità e mortalità associata a sepsi (A1b).
- Nel paziente con associata calcolosi della colecisti ma senza urgenza clinica la scelta ed il timing dipendono dall'esperienza dei vari centri (D5). Non esistono infatti dati controllati che dimostrino quale approccio terapeutico sia superiore tra i seguenti quattro:
  - Colecistectomia ed esplorazione della via biliare con chirurgia laparotomia (B2b);
  - Colecistectomia ed esplorazione della via biliare con chirurgia laparoscopica (D5);
  - Colecistectomia laparoscopica e contemporanea esplorazione della via biliare per via endoscopica (tempo unico)(D5);
  - Colecistectomia laparoscopica ed esplorazione della via biliare per via endoscopica in due tempi (prima o dopo) (B2b).

### 4.3 STENOSI BENIGNE

Le cause più frequenti di stenosi benigne sono la CSP e le stenosi iatrogene, comprese quelle anastomotiche per precedenti interventi sulle vie biliari o post-trapianto di fegato. La diagnosi può essere sospettata con l'US e la CPRM ma è usualmente posta con la CPRE (D5), che consente di aspirare la bile per esami colturali e citologici e di effettuare biopsie mucosali. Nel sospetto di una stenosi benigna può essere utile la visualizzazione diretta della stenosi mediante coledoscopia (1). Il trattamento delle stenosi benigne della VBP consiste nell'eseguire dilatazioni gradualmente crescenti, utilizzando cateteri o palloncini introdotti per via endoscopica. Ciò consente di ottenere un successo terapeutico in circa il 75% dei casi, valore simile a quello che si ottiene con l'approccio chirurgico (2) (C4). Alternativamente possono essere introdotti nella VBP stents temporanei, rimossi con una successiva CPRE (3) (C4). In caso di insuccesso o impossibilità di eseguire la CPRE per anastomosi bilio-digestive è indicato l'approccio percutaneo trans-parieto-epatico. Nei pazienti con CSP la dilatazione di stenosi benigne può determinare un miglioramento della funzione epatica (4) e contribuire ad rallentare la progressione della malattia e ritardare l'eventuale indicazione al trapianto di fegato (D5). Anche stenosi benigne dell'Oddi possono causare una ostruzione biliare cronica. In questi casi l'uso della CPRE associata a manometria dell'Oddi può essere diagnostico, tuttavia comporta un alto rischio di pancreatite acuta (5). La SE è efficace nel rimuovere l'ostruzione biliare ed i sintomi correlati (6), tuttavia il suo impiego rimane controverso nei pazienti che presentino solo dolore ma non segni di colestasi (7) (D5).

## BIBLIOGRAFIA

1. Seo DW, Kim MH, Lee SK, et al. Usefulness of cholangioscopy in patients with focal stricture of the intrahepatic duct unrelated to intrahepatic stones. *Gastrointest Endosc* 1999; 49: 204-209
2. Davids PH, Tanka AK, Rauws EA, et al. Benign biliary structures: surgery or endoscopy ? *Ann Surg* 1993; 217:237-243
3. Dumonceau JM, Deviere J, Delhaye M, Baize M, Cremer M. Plastic and metal stents for postoperative benign bile duct strictures: the best and the worst. *Gastrointest Endosc* 1998; 47:8-17
4. Wagner S, Gebel M, Meier P, et al. Endoscopic management of biliary strictures in primary sclerosing cholangitis. *Endoscopy* 1996, 28:546-551
5. Maldonado ME, Brady PG, Mamel JJ, Robinson B. Incidence of pancreatitis in patients undergoing sphincter of Oddi manometry (SOM). *Am J Gastroenterol* 1999; 94, 387-390
6. Geenen JE, Hogan WJ, Dodds WJ, Toouli J, Venu RP. The efficacy of endoscopic sphincterotomy after cholecystectomy in patients with sphincter-of-Oddi dysfunctions. *NEJM* 1989; 320:82-87
7. Desautels SG, Slivka A, Hutson WR, et al. Postcholecystectomy pain syndrome : pathophysiology of abdominal pain in sphincter of Oddi type III. *Gastroenterology* 1999; 116:9000-905

### 4.4 COLESTASI OSTRUTTIVE MALIGNA

Le neoplasie extraepatiche che più frequentemente possono causare colestasi sono illustrate nella tabella 4.3. Le neoplasie del pancreas con localizzazione nella regione cefalica ed il colangiocarcinoma sono le cause prevalenti di colestasi ostruttiva maligna. Per i tumori del pancreas si rimanda ad altri testi. Il colangiocarcinoma (adenocarcinoma ad origine dall'epitelio biliare) ha nei paesi occidentali una prevalenza è di 0,5-1 per milione. L'età media di insorgenza è nella settima decade di vita (1). Fattori predisponenti sono la presenza di anomalie congenite dell'albero biliare e colangiti croniche, tra cui soprattutto la CSP. La sopravvivenza media è del 7-8% a 5 anni dalla diagnosi e la sopravvivenza mediana di 7 mesi (4) (B3b). Altre neoplasie più rare che insorgono nell'albero biliare, di prevalente interesse pediatrico, sono i carcinomi squamocellulari, i carcinomi a cellule adenosquamose e - di origine non epiteliale - i rhabdomiosarcomi. Tutti hanno una prognosi infausta. Anche l'adenocarcinoma della colecisti può essere responsabile di una sindrome colestatica, in genere tardivamente, quando invade la via biliare principale risalendo lungo il cistico, o per contiguità. Le neoplasie della regione ampollare sono rare (0,1% circa di tutte le neoplasie del tratto digerente) ma rappresentano circa un quarto dei tumori operabili della regione pancreaticoduodenale. Lesioni adenomatose della regione ampollare sono riportate in circa lo 0,1% dei casi in serie autoptiche. Esse hanno un potenziale di evoluzione verso il carcinoma e quindi devono essere asportate (5) (C4). Pazienti affetti da poliposi adenomatosa familiare (FAP) hanno il 50% di probabilità di avere adenomi duodenali e pertanto vanno sottoposti a regolari controlli endoscopici del tratto digestivo superiore (6) (C4).

Tabella 4.3  
NEOPLASIE MALIGNHE CHE POSSONO DETERMINARE COLESTASI

1. Adenocarcinoma della colecisti
2. Colangiocarcinoma  
Classificazione topografica dei tumori peri-ilari (tumori di Klatskin ) secondo Bismuth
  - i. Tipo I: invasione distalmente alla convergenza dei dotti epatici destro e sinistro
  - ii. Tipo II: invasione della convergenza
  - iii. Tipo III: invasione di 1 dotto biliare principale
    - Tipo IIIA invasione del dotto di destra
    - Tipo IIIB invasione del dotto di sinistra
  - iv. Tipo IV: invasione multicentrica o di entrambi i dotti epatici
3. Neoplasie della testa del pancreas
4. Adenocarcinomi della papilla di Vater (ampullomi)
5. Neoplasie di organi adiacenti che comprimono od invadono l'albero biliare
6. Progressione locale di neoplasie duodenali, gastriche o del colon
7. Linfomi o metastasi linfonodali
8. Sarcoma di Kaposi (in pazienti con AIDS)

### Diagnosi

La presentazione clinica è variabile. Il sospetto diagnostico può essere casuale nel corso di un esame ecografico o radiologico, o essere suggerito da esami bioumorali indicativi di un quadro colestasi, dalla presenza di sintomi aspecifici (astenia, calo ponderale, febbre, prurito) o di reperti obiettivi (dimagrimento, massa nel quadrante superiore destro addominale, ittero. Frequente è l'aumento di CA 19-9 e talora di CEA. Nella CSP un valore di CA 19-9 >100 U/ml ha un sensibilità diagnostica per colangiocarcinoma del 75% ed una specificità dell'80% (4) (B3b). L'uso della formula (CEA x 40 + CA 19.9 >400) fornisce una accuratezza diagnostica superiore (7) (B2b).

L'iter diagnostico prevede l'esecuzione di un esame ecografico, di una CPRM e di una TC spirale dell'addome superiore. Il sospetto di neoplasia maligna della VBP deve essere sempre posto in presenza di una anomalia colangiografica indicativa di stenosi. Può essere opportuno confermare la diagnosi attraverso un'esame citologico della mucosa o della bile aspirata in corso di CPRE, la cui sensibilità diagnostica è tuttavia <75% (8). L'uso della coledoscopia può aumentare tale accuratezza diagnostica (9). La CPRE va altrimenti limitata alla esecuzione di manovre terapeutiche per risolvere una ostruzione biliare, anche in urgenza se coesiste colangite (D5), essendo il suo uso diagnostico oggi sostituito della CPRM. La tabella n. 4.4 mostra alcuni parametri diagnostici di confronto tra CPRM e CPRE emersi in un recente studio retrospettivo (10) (B2b) su pazienti con patologia ostruttiva delle vie biliari.

L'utilizzo dell'ecoendoscopia (EUS) nell'iter diagnostico è ancora dibattuto. La metodica richiede un operatore esperto ed è ancora scarsamente diffusa. Un vantaggio della procedura consiste nel poter effettuare una biopsia guidata con ago sottile, con un successo della procedura del 90%, un'accuratezza variabile dal 47% nei tumori neuroendocrini all'81% negli adenocarcinomi ed una modesta incidenza di complicanze minori (sanguinamento, dolore nel 5% circa dei casi) (11) (C4). L'EUS può essere utile per selezionare i pazienti con neoplasia resecabile. La tabella 4.5 illustra i risultati di uno studio prospettico di 95 pazienti con massa pancreatica studiati con EUS (96% di completamento dell'esame) e CPRE (95% di completa-

mento dell'esame), di cui 50 con diagnosi finale istologica di neoplasia e 45 di lesioni non neoplastiche (12) (C4). La EUS sembra essere superiore alla TC nell'identificazione e nella valutazione dell'invasione vascolare sia nelle neoplasie pancreatiche (13,14) (C4) che nei tumori periampollari (15) (C4). L'EUS è costo-efficace per selezionare i pazienti con neoplasia resecabile anche rispetto allo studio angiografico (16) (B2b).

### Terapia

La terapia del colangiocarcinoma è usualmente di tipo palliativo e consiste nell'applicazione di stents biliari. Possono essere utilizzati stents di plastica e metallici (vedi capitolo 5). L'applicazione di stents plastici è efficace nel rimuovere l'ostacolo, con notevole miglioramento sul piano clinico (C4). Tuttavia l'effetto è transitorio poiché dopo circa 3 mesi lo stent di solito si occlude per la formazione al suo interno di un biofilm composto di materiale batterico e mucina (17) (C4). Ciò comporta la necessità di frequenti sostituzioni (C4). Terapie antibiotiche e con sali biliari non consentono di prevenire l'occlusione degli stents (18) (B2b). L'utilizzo di stents metallici espandibili, di maggiori dimensioni, consente di mantenere più a lungo il flusso biliare (circa 9 mesi), ma a fronte di costi maggiori (C4). Anche gli stents metallici si occludono, spesso per crescita del tumore all'interno, che tuttavia può essere rimossa attraverso l'inserimento di uno stent di plastica. Stents metallici possono essere inseriti anche per via transepatica quando non è possibile l'approccio endoscopico.

La resezione di un carcinoma ampollare determina una sopravvivenza a 5 anni che varia da circa l'80% negli stadi T1-2-3N0M0 allo 0%-25% negli stadi 3-4. Per la terapia chirurgica dei tumori pancreatici si rimanda ad altri testi.

*Tabella 4.4*  
**CONFRONTO TRA CPRM E CPRE IN PAZIENTI CON PATOLOGIA OSTRUTTIVA DELLA VIA BILIARE PRINCIPALE (ref. n. 9)**

	CPRM	CPRE
Percentuali di completamento dell'indagine	99%	90%
Accuratezza nell'identificare il sito di ostruzione biliare	90%	96%
Accuratezza nell'identificare la causa dell'ostruzione biliare	69%	72%
Sensibilità nel distinguere lesioni maligne da quelle benigne	86%	89%
Specificità nel distinguere lesioni maligne da quelle benigne	82%	94%
Rapporto di probabilità per un test positivo per lesione maligna	4.9	15.1
Rapporto di probabilità per un test negativo per lesione maligna	0.2	0.1

*Tabella 4.5*  
**CONFRONTO TRA EUS E CPRE IN PAZIENTI CON SOSPETTA MASSA  
 PANCREATICA NEOPLASTICA O NON NEOPLASTICA (ref. n. 12)**

	EUS	CPRE
Sensibilità nel predire lesione neoplastica	78%	81%
Specificità nel predire lesione neoplastica	93%	88%
Valore predittivo positivo nel predire lesione neoplastica	93%	89%
Valore predittivo negativo nel predire lesione neoplastica	78%	80%
Accuratezza diagnostica nel predire lesione neoplastica	85%	84%
Sensibilità della diagnosi di invasione linfonodale	55%	--
Specificità della diagnosi di invasione linfonodale	91%	--
Valore predittivo positivo della diagnosi di invasione linfonodale	69%	--
Valore predittivo negativo della diagnosi di invasione linfonodale	84%	--
Accuratezza della diagnosi di invasione linfonodale	81%	

### **Bibliografia**

1. Relazione sui Tumori dell'Apparato Gastroenterico. CPO-Piemonte, Centro di riferimento per l'epidemiologia e la prevenzione oncologica, Maggio 1998.
2. Yeo CJ, Cameron JL, Lillemoe KD, Sitzmann JV, Hruban RH, Goodman SN, et al. Pancreaticoduodenectomy for cancer of the head of the pancreas. 201 patients. *Ann Surg.* 1995;221:721-731.
3. Cameron JL, Crist DW, Sitzmann JV, Hruban RH, Boitnott JK, Seidler AJ, et al. Factors influencing survival after pancreaticoduodenectomy for pancreatic cancer. *Am J Surg.* 1991;161:120-124.
4. Chalasani N, Baluyut A, Ismail A, Zaman A, Sood G, Ghalib R, et al. Cholangiocarcinoma in patients with primary sclerosing cholangitis: a multicenter case-control study. *Hepatology.* 2000;31:7-11.
5. Sellner F. Investigation on the significance of the adenoma-carcinoma sequence in the small bowel. *Cancer* 1990;66:702-715.
6. Sivak MV Jr, Jagelman DG. Upper gastrointestinal endoscopy in polyposis syndromes: familial polyposis coli and Gardner's syndrome. *Gastrointest Endosc* 1984;30:102-104
7. Ramage JK, Donaghy A, Farrant JM, Iorns R, Williams R. Serum tumor markers for the diagnosis of cholangiocarcinoma in primary sclerosing cholangitis. *Gastroenterology* 1995;108:865-869.
8. Van Laethem JL, Bourgeois V, Parma J, et al. Relative contributions of K-ras gene analysis and brush cytology during ERCP for the diagnosis of biliary and pancreatic diseases. *Gastrointest Endosc* 1998;47:479-485
9. Seo DW, Kim MH, Lee SK, et al. Usefulness of cholangioscopy in patients with focal stricture of the intrahepatic duct unrelated to intrahepatic stones. *Gastrointest Endosc* 1999; 49: 204-209
10. Arslan A, Geitung JT, Viktil E, Abdelnoor M, Osnes M. Pancreaticobiliary diseases. Comparison of 2D single-shot turbo spin-echo MR cholangiopancreatography with endoscopic retrograde cholangiopancreatography. *Acta Radiol* 2000;41:621-626.
11. Voss M, Hammel P, Molas G, Palazzo L, Dancour A, O'Toole D, et al. Value of endoscopic ultrasound guided fine needle aspiration biopsy in the diagnosis of solid pancreatic masses. *Gut* 2000;46:244-249.





12. Glasbrenner B, Schwarz M, Pauls S, Preclik G, Beger HG, Adler G. Prospective comparison of endoscopic ultrasound and endoscopic retrograde cholangiopancreatography in the preoperative assessment of masses in pancreatic head. *Dig Surg* 2000;17:468-474
13. Mertz HR, Sechopoulos P, Delbeke D, Laeach SD. EUS, PET and CT scanning for evaluation of pancreatic adenocarcinoma. *Gastrointest Endosc* 2000;52:367-371.
14. Erickson RA, Garza AA. Impact of endoscopic ultrasound on the management and outcome of pancreatic carcinoma. *Am J Gastroenterol* 2000; 95:2248-2254.
15. Shoup M, Hodul P, Aranha GV, Choe D, Olson M, Leya J, et al. Defining a role for endoscopic ultrasound in staging periam-pullary tumors. *Am J Surg* 2000;179:453-456.
16. Tierney WM, Fendrick AM, Hirth RA, Scheinam JM. The clinical and economic impact of alternative strategies for adenocarcinoma of the pancreas. *Am J Gastroenterol* 2000;95:1708-1713.
17. Leung JW, Liu YL, Desta T, Libby E, Inciardi JF, Lam K. Is there a synergistic effect between mixed bacterial infection in biofilm formation on biliary stenosis ? *Gastrointest Endosc* 1998; 48:250-257
18. Tarnaski PR, Cotton PB. Randomized trial of prevention of biliary stent occlusion by ursodeoxycholic acid plus ciprofloxacin. *Gastrointest Endosc* 1995; 42:103-104
19. De Groen PC, Gores GJ, La Russo NF, Gunderson LL, Nagorney DM. Biliary tract cancers. *New Engl J. Med* 1999; 341: 1368-1378

## USO RAZIONALE DEGLI STRUMENTI DIAGNOSTICI E TERAPEUTICI

### 5.1 TESTS BIOUMORALI E SIEROLOGICI

#### 5.1.1 Tests biumorali per la diagnosi di colestasi

Numerosi tests sono impiegati per la diagnosi biumorale di colestasi. Ciascuno di essi possiede una diversa sensibilità e specificità diagnostica, peraltro variabile in relazione alla fase clinica di malattia. Preso singolarmente, nessun test è generalmente sufficiente a porre diagnosi di colestasi, ma solo a farla sospettare.

#### Acidi Biliari sierici

La determinazione degli acidi biliari nel siero, eseguibile con metodiche enzimatiche, immunoenzimatiche o radioimmunologiche, rappresenta il test più sensibile e potenzialmente più specifico di colestasi (D5). Nella pratica clinica, tuttavia, la determinazione degli acidi biliari sierici trova scarsa applicazione, essendo sostituibile dalla determinazione di marcatori biumorali meno costosi e comunque molto sensibili, come la gamma-GT, la fosfatasi alcalina e la bilirubina diretta, o meglio dalla combinazione di questi ultimi. La dimostrazione di una elevazione dei sali biliari sierici rappresenta tuttavia il gold standard di riferimento in caso di dubbio diagnostico (D5). Tuttavia, un aumento dei sali biliari sierici è presente anche in presenza di grave danno epatico o di cirrosi senza colestasi.

#### Gamma-glutamyl-transpeptidasi (gamma-GT)

E' un enzima localizzato a livello dei colangiociti e della membrana canalicolare degli epatociti il cui aumento nel siero è indicativo di colestasi con associata proliferazione dutturale (D5). E' un marcatore molto sensibile ma scarsamente specifico. Livelli elevati di gamma-GT possono essere infatti riscontrati in patologie epatiche non tipicamente colestatiche, come l'epatopatia alcolica, le epatopatie da farmaci e xenobiotici ed i tumori epatici. Al contrario, la gamma-GT non è elevata in alcune epatopatie colestatiche su base genetica (vedi colestasi pediatrica). Per tali motivi, la sola determinazione della gamma-GT non è sufficiente per porre diagnosi di colestasi, ma necessita di essere integrata con altri tests (D5). I livelli sierici di gamma-GT non rivestono valore prognostico, né correlano con lo stadio di malattia.

#### Fosfatasi alcalina

E' un indicatore di colestasi meno sensibile ma più specifico rispetto alla gamma-GT (D5). Il riscontro isolato di livelli elevati di fosfatasi alcalina, soprattutto se in assenza di altri segni di epatopatia, implica la necessità di escluderne l'eventuale origine ossea, specie nei bambini (D5). La determinazione degli isoenzimi della fosfatasi alcalina può essere eseguita con metodiche di elettroforesi (test non quantitativo dotato di scarsa sensibilità e specificità) o con metodiche immunoenzimatiche anche se comunemente viene eseguito con la denaturazione a caldo. Anche i livelli ematici di fosfatasi alcalina non rivestono di per sé valore prognostico, né correlano con lo stadio di malattia. La presenza contemporanea di livelli ematici elevati di gamma-GT e di fosfatasi alcalina consente di porre diagnosi di colestasi con elevata accuratezza (D5).

#### Bilirubina

La bilirubina, prodotto di degradazione dell'eme ad opera del sistema reticolo endoteliale, è normalmente coniugata nell'epatocita con due residui di acido glucuronico e quindi escreta attraverso il canalicolo biliare. Per tale motivo l'elevazione nel siero della concentrazione di bilirubina coniugata rappresenta un tipico marcatore biumorale di colestasi. Nella pratica clinica routinaria la determinazione della

bilirubina avviene utilizzando l'acido sulfanilico diazotato (metodica di van den Bergh), che non consente di discriminare accuratamente fra bilirubina coniugata non-coniugata. Tuttavia il test è semplice, poco costoso e sufficientemente specifico, seppur poco sensibile specialmente nella fase di esordio della malattia colestatica. L'aumento della bilirubina coniugata è usualmente tardivo rispetto all'aumento dei livelli sierici di gamma-GT e di fosfatasi alcalina, che possono rimanere a lungo i soli marcatori biomorali indicativi di patologia col estatica (D5). Al contrario, il riscontro isolato di livelli elevati di bilirubina non è espressione di patologie colestatiche, ma di difetti del metabolismo della bilirubina (Gilbert, Dubin-Johnson, Rotor, etc). Nelle epatopatie colestatiche croniche - CBP, PSC, colangite autoimmune - il livello sierico di bilirubina totale ha elevato valore prognostico negativo e correla con lo stadio di malattia (A1a).

### **Aspartato aminotransferasi (AST) e Alanina aminotransferasi (ALT)**

AST e ALT sono marcatori di citolisi e non di colestasi. Tuttavia, in corso di colestasi acuta, ad esempio per ostruzione della papilla di Vater da parte di un calcolo coledocico, AST e ALT sono i primi enzimi ad elevarsi, anche in assenza di segni clinici (febbre) ed ematologici (aumento dei WBC) di colangite. In corso di colestasi cronica è frequente una modesta elevazione di AST e ALT (<3 x limiti superiori della norma). Nei soggetti affetti da CBP e PSC una elevazione marcata (>3 x limiti superiori della norma) può denotare la presenza di una "sindrome da overlap", per la sovrapposizione di caratteristiche proprie dell'epatite cronica autoimmune. I livelli di AST e ALT non hanno valore prognostico, né correlano con lo stadio di malattia.

### **5.1.2 Tests specifici per alcune colestasi**

#### **Anticorpi antimitocondrio**

La determinazione degli anticorpi antimitocondrio (AMA) è il caposaldo della diagnosi di CBP. La sua positività è presente in circa il 95% dei casi (A1a). Essa compare prima della elevazione degli indici di colestasi e persiste nella varie fasi di malattia ed anche dopo trapianto di fegato. La determinazione può avvenire con diverse metodiche dotate di diversa sensibilità, specificità ed operatore/osservatore-dipendenza. Lo standard diagnostico per la determinazione degli AMA è ancora oggi rappresentato dalla immunofluorescenza indiretta su substrati di rene e fegato di ratto. La metodica è sensibile, ma scarsamente specifica e molto operatore-dipendente. Viene considerato come positivo un titolo superiore a 1/40 (D5). L'operatore-dipendenza si abbatte, aumenta la specificità, ma diminuisce la sensibilità quando vengono impiegati tests immunoenzimatici aventi per substrato il cosiddetto autoantigene M2 (anti-M2 è la definizione dei test commerciali) rappresentato dalla piruvato deidrogenasi (PDH) estrattiva, l'autoantigene maggiore dell'anticorpo antimitocondriale nella CBP. Sono in fase di sviluppo nuove metodiche su pozzetto o su striscia, che utilizzando autoantigeni ricombinanti o estrattivi, consentono di determinare tutte le reattività autoanticorpali degli AMA, portando la sensibilità del test, o della combinazione di più tests, a livelli sovrapponibili a quelli della immunofluorescenza indiretta, senza avere i problemi di aspecificità ad essa connessi. Questi tests comprendono: l'immunoblotting su mitocondri estratti da cuore di bue, che consente di evidenziare la reattività dell'AMA nei confronti dei suoi diversi autoantigeni (PDH, BCKDH (deidrogenasi degli acidi grassi a catena ramificata) e OGDH (Ossiglutarato deidrogenasi)); tests immunoenzimatici aventi come substrato proteine ricombinanti codificate dal gene della componente E2 di PDH, BCKDH e OGDH; tests immunoenzimatici aventi come substrato chimere proteiche ricombinanti rappresentate dagli autoepitopi dominanti di PDH, BCKDH, OGDH. Nessuno di questi tests è attualmente in commercio ma essi possono essere effettuati presso alcuni Centri di riferimento.

### **Anticorpi Antinucleo**

Gli anticorpi antinucleo (ANA) sono di frequente riscontro nei soggetti affetti da epatopatie croniche colestatiche ad impronta autoimmune (CBP e CSP). La loro determinazione viene usualmente effettuata in immunofluorescenza indiretta su linee cellulari di tumore di laringe (Hep2), su Chritidia, o su fegato e rene di ratto. Nei soggetti con stigmati tipiche di CBP, la positività isolata degli ANA può indicare il quadro della colangite autoimmune, o CBP AMA negativa. L'associazione di positività per ANA e di AMA può viceversa indicare la presenza di una sindrome da "overlap" CBP/epatite cronica autoimmune se coesistono caratteristiche biochimiche ed istologiche compatibili (D5); oppure di altre patologie associate (sindrome CREST, Sjogren). Nei soggetti con stigmati tipiche di CSP, la positività isolata degli ANA può indicare una sindrome da overlap CSP/epatite cronica autoimmune se in presenza di dati biochimici ed istologici compatibili (D5).

Pur con i limiti dell'operatore/osservatore-dipendenza la determinazione degli ANA si basa ancora oggi prevalentemente su metodiche di immunofluorescenza indiretta. Un pattern di immunofluorescenza di tipo omogeneo è più frequentemente associato ad Epatite Autoimmune mentre, un pattern di tipo punteggiato a CBP. L'utilizzo di tests per la determinazione di anticorpi diretti verso le proteine del poro nucleare (GP-210, SP-100) o del complesso centromerico (CENP-A e CENP-B) è in fase di studio presso alcuni Centri specialistici di riferimento.

### **Anticorpi anti-muscolo liscio**

Gli anticorpi anti-muscolo liscio (ASMA) sono anch'essi di frequente riscontro nei soggetti affetti da epatopatie croniche colestatiche ad impronta autoimmune, come la CBP e la CSP. La loro determinazione avviene usualmente con metodiche di immunofluorescenza indiretta su substrati di ratto contenenti arterie di grosso medio calibro, dove gli ASMA reagiscono con la componente muscolare. Più specifica ma meno diffusa è la determinazione degli anticorpi anti-actina che rappresenta il vero autoantigene degli ASMA. Il significato clinico degli ASMA nei soggetti affetti da epatopatie croniche colestatiche ad impronta autoimmune è sovrapponibile a quello degli ANA (D5).

### **Anticorpi anti-citoplasma dei neutrofili**

La determinazione degli anticorpi anticitoplasma dei neutrofili con pattern perinucleare (pANCA) è stata proposta come test di ausilio diagnostico per la diagnosi di CSP dal momento che il 70-95% dei soggetti affetti risulta essere positivo (C4). Tuttavia, malgrado una discreta sensibilità, la specificità del test è insufficiente per risultare utile a fini diagnostici. Circa il 50% dei soggetti affetti da epatite cronica autoimmune è infatti pANCA positiva (C4). Inoltre, il test non è in grado di discriminare i pazienti con PSC nell'ambito di coorti di pazienti affetti da malattie infiammatorie intestinali. La determinazione dei pANCA può avvenire con metodiche di immunofluorescenza indiretta su neutrofili fissati con alcool o di immunocitochimica su neutrofili fissati in formalina.

### **Immunoglobuline**

Elevati livelli sierici di immunoglobuline totali o di IgG, in presenza di ANA o ASMA e di un quadro clinico, biochimico e sierologico di CBP o CSP possono suggerire la presenza di una sindrome da overlap. Elevati livelli sierici di IgM sono viceversa presenti in circa l'80% dei pazienti con CBP e possono rappresentare un discreto marcatore succedaneo - soprattutto se confermato nel tempo - in caso di AMA negatività e quadro istologico compatibile, ma non diagnostico. La presenza di livelli sierici elevati di IgA associati a GGT deve indurre a considerare livelli elevati di GGT come possibile espressione di induzione da alcool.

### Tests di tipizzazione genetica

I tests di tipizzazione genetica sono indispensabili per la conferma diagnostica nei pazienti con sospetta colestitasi su base genetica. Sebbene tali tests, capaci di identificare la presenza del gene mutato non siano di ampia disponibilità è probabile che lo diventino nel prossimo futuro.

## 5.2 INDAGINI STRUMENTALI NON INVASIVE

### 5.2.1 Ultrasonografia

L'ultrasonografia (US) è, per la sua ampia diffusione, basso costo, sicurezza e ripetibilità, la prima indagine da effettuare nel sospetto di colestitasi, principalmente allo scopo di verificare se vi è dilatazione della via biliare principale (VBP) o delle vie biliari intraepatiche e se coesistono altri segni di patologia epatica od extraepatica (D5). Nonostante, per la presenza di meteorismo addominale o per obesità, la VBP possa essere visualizzata solo nel 70% circa dei casi in una serie di pazienti sintomatici selezionati per la CPRE (1), l'US permette di identificare il livello di un'eventuale ostruzione nell'80-90% dei casi (2,3) (B2b). Possibili falsi negativi possono verificarsi per diversi motivi: una indagine eseguita troppo precocemente, prima che si sviluppi la dilatazione delle vie biliari; la presenza di una ostruzione intermittente (piccoli calcoli) o di colangite sclerosante primitiva; la presenza di cirrosi, condizione in cui le vie biliari intraepatiche possono dilatarsi più difficilmente a causa dell'aumento delle resistenze parenchimali. La negatività del quadro ecografico non consente quindi di escludere la possibilità di una colestitasi su base ostruttiva, seppure di norma essa orienta verso una forma di tipo non ostruttivo (D5).

Per quanto riguarda il riconoscimento della causa di una ostruzione biliare, l'accuratezza diagnostica dell'US è generalmente modesta, seppur variabile in relazione al tipo di ostruzione. Nella litiasi coledocica la sensibilità diagnostica dell'US varia dal 22% all'80% (1,4,5) (B2b), mentre è alta invece la specificità (95-100%). L'accuratezza diagnostica è influenzata dal diametro del calcolo e della VBP, dalla insorgenza dell'ittero, dalla presenza di una ostruzione intermittente e dall'esperienza dell'operatore.

Anche per quanto riguarda i tumori maligni della via biliare e della colecisti l'accuratezza dell'US è mediamente bassa, variando dal 37% al 96% per i colangiocarcinomi (6(B2b), 7(C4), 8(B2b) e dal 40% all'80% per i tumori della colecisti (9 (C4), 10 (B2b); l'impiego dell'ecocolor-Doppler sembra aumentare l'accuratezza, particolarmente nella diagnostica differenziale tra lesioni benigne e maligne (11-12) (B3b). Nei tumori dell'ampolla di Vater, a causa delle difficoltà tecniche dovute al meteorismo, l'accuratezza della US oscilla dal 22% all'80% (13) (B2b). La concomitante presenza di dilatazione delle vie biliari e del dotto di Wirsung in assenza di neoplasia del pancreas può tuttavia aiutare a porre il sospetto di ostruzione a livello ampollare. Malgrado una bassa accuratezza nella diagnosi di neoplasia delle vie biliari, la presenza di segni indiretti (VBP normale, vie biliari intraepatiche dilatate e colecisti di volume normale o ridotto) deve far sospettare una ostruzione ilare tumorale.

## BIBLIOGRAFIA

1. Sugiyama M, Atomi Y, Hachya J. Magnetic resonance cholangiography using half-fourier acquisition for diagnosis choledocholithiasis. *Am J Gastroenterol* 1998; 93: 1886-1890.
2. Laing FC, Jeffrey RB, Wing VW, Nyberg PA. Biliary dilatation: defining the level and cause by real time US. *Radiology* 1986; 160: 39-42.
3. Kumar M, Prashad R, Kumar A, Sharma A, Acharya R, Chattopadhyay TK. Relative merits of ultrasonography, computed tomography and cholangiography in patients of surgical obstructive jaundice. *Hepato-Gastroenterol* 1998; 45: 2027-2032.



4. Pasanen P, Partanen K, Pikkarainen P, Alhava E, Pirinen A, Janatuinen E. Ultrasonography, CT, and ERCP in the diagnosis of choledocol stones. *Acta Radiol* 1992; 33: 53-56.
5. Varghese JC, Liddel RP, Farrell MA, Murray FE, Osborne DH, Lee MJ. Diagnostic accuracy of magnetic resonance cholangio-pancreatography and ultrasound compared with direct Cholangiography in the detection of choledocholithiasis. *Clin Radiol* 2000;55: 25-35.
6. Looser C, Stain SC, Baer HU, Triller J, Blumgart LH. Staging of hilar cholangiocarcinoma by ultrasound and duplex sonography: a comparison with angiography and operative findings. *Br J Radiol* 1992; 65: 871-877.
7. Robledo R, Muro A, Prieto ML. Extrahepatic bile duct carcinoma: US characteristics and accuracy in demonstration of tumors. *Radiology* 1996; 198: 869-873.
8. Hann LE, Greatex KV, Bach AM, Fong Y, Blumgart LH. Cholangiocarcinoma at the hepatic hilus: sonographic findings. *Am J Roentgenol* 1997; 168: 985-989.
9. Daly BD, Cheung H, Arnold M, Metreweli C. Ultrasound in the diagnosis of gallbladder carcinoma in Chinese patients. *Clin Radiol* 1993; 48: 41-44.
10. Fultz PJ, Skukas J, Weiss SL. Comparative imaging of gallbladder cancer. *J Clin Gastroenterol* 1988; 10: 53-58.
11. Hirooka Y, Naitoh Y, Goto H, Furukawa T, Ito A, Hayakawa T. Differential diagnosis of gallbladder masses using colour Doppler ultrasonography. *J Gastroenterol Hepatol* 1996; 11, 840-846.
12. Li D, Dong BW, Wu YL, Yan K. Image-Directed and color Doppler studies of allbladder tumors. *J Clin Ultrasound* 1994; 22: 551-555.
13. Lim JH, Lee DH, Ko YT, Yoon Y. Carcinoma of the ampulla of Vater: sonographic and CT diagnosis. *Abdominal Imaging* 1993; 18: 237-241.

### 5.2.2 Colangio-Pancreatografia con Risonanza Magnetica (CPRM)

La Colangio-Pancreatografia con Risonanza Magnetica (CPRM) è una nuova tecnica non invasiva di diagnostica per immagini per lo studio delle vie biliari che non necessita di radiazioni ionizzanti, né della somministrazione di mezzo di contrasto. La CPRM mostra le caratteristiche morfologiche e la estensione della patologia delle vie biliari. Inoltre ad essa si associa la valutazione morfologica RM dell'addome superiore per la ricerca di eventuale patologia focale o diffusa. La metodica impiega immagini RM ottenute con sequenze T2 pesate che mostrano i fluidi stazionari, in particolare quelli contenuti nei dotti biliari e pancreatici, come alta intensità di segnale, mentre viene abbattuto il segnale proveniente dalle strutture circostanti.

Numerosi studi hanno valutato l'accuratezza della CPRM nella diagnostica delle patologie delle vie biliari e del pancreas, sebbene a tutt'oggi siano pochi quelli prospettici e controllati o che abbiano utilizzato la CPRE come metodica di riferimento (1-3). In questi lavori l'accuratezza della CPRM nel visualizzare la via biliare principale normale o dilatata è vicina al 100%, mentre la sensibilità e la specificità nel valutare una ostruzione oscilla intorno al 90-100% (4) (B3b). La CPRM è quindi di chiara utilità diagnostica in un gran numero di condizioni che comprendono: la coledocolitiasi (diametro >6mm), le varianti anatomiche congenite, le pancreatiti croniche, le complicanze dopo chirurgia sulle vie biliari e dopo colecistectomia laparoscopica, le ostruzioni biliari neoplastiche ed i pazienti in cui la CPRE è stata incompleta o senza successo. Dati recenti sembrano dimostrare una elevata accuratezza diagnostica della CPRM anche nella colangite sclerosante primitiva, sebbene essi necessitino di conferma. Crescenti evidenze indicano quindi che, dopo l'ecografia, la CPRM debba essere considerata la procedura diagnostica prioritaria nei pazienti con ittero ostruttivo e con sospetta patologia delle vie biliari (5,6,7) potendo sostituire la CPRE nella diagnosi (B3b).



La CPRM sta inoltre acquisendo importanza progressivamente crescente come elemento critico per stabilire il successivo accertamento diagnostico o la successiva opzione terapeutica, specialmente nelle colestasi ostruttive. Essa ha infatti la potenzialità di ridurre il numero delle procedure diagnostiche invasive - CPRE e colangiografia percutanea transparietoepatica (CPT) -, dei rischi ad esse associati e dei costi complessivi (8) (C4). La CPRM è particolarmente utile per scegliere se effettuare una CPT ed il posizionamento antero-grado di uno stent biliare, oppure intervenire con la CPRE introducendo uno stent per via retrograda. Infatti, l'accurato riconoscimento delle stenosi di alto grado della VBP, per le quali il drenaggio endoscopico non rappresenta la terapia di scelta, consente di evitare procedure invasive non necessarie o con elevato grado di insuccesso (5) (B3b).

### **Considerazioni tecniche**

Dalla introduzione nella pratica clinica della CPRM, nel 1991, sono state proposte varie tecniche per ottenere immagini utili ai fini della valutazione delle vie biliari e dei dotti pancreatici.

La CPRM può essere effettuata con tecniche diverse che consentono di ottenere immagini colangiografiche in pochi secondi a respiro sospeso e con acquisizioni di qualche minuto. In linea di massima per effettuare la CPRM vi sono due tecniche: una che prevede l'acquisizione di un intero volume dell'area di interesse con la possibilità di ruotare di 360° l'immagine ottenuta; l'altra che prevede l'acquisizione di un certo numero di immagini di pochi millimetri di spessore, tutte parallele (immagini native) che vengono poi elaborate per ottenere un'unica immagine, attraverso un algoritmo denominato MIP (maximum intensity projection), prodotta dai punti più bianchi delle immagini native. L'indagine non è invasiva, non richiede l'impiego di mezzo di contrasto e non ha controindicazioni, ad eccezione di quelle previste per tutti gli esami RM (pace-maker ecc.). E' preferibile che il paziente non assuma liquidi per bocca nelle due ore precedenti l'indagine in modo da evitare la sovrapposizione ai dotti bilio-pancreatici del contenuto dello stomaco e del duodeno.

### **Applicazioni cliniche**

#### **Litiasi della VBP**

La diagnosi di colelitiasi è agevole. I calcoli appaiono come formazioni ipointense (nere) all'interno della bile che si presenta nettamente iperintensa (bianca). Possono essere riconoscibili calcoli fino a 2 mm di diametro analizzando le immagini native (8) (B2b). Tuttavia, in presenza di calcoli di piccole dimensioni (<6 mm) la sensibilità della CPRM si riduce a <60% (9,10) così come l'accuratezza nel valutare il numero dei calcoli (11) (B2b) quando sono impiegate apparecchiature standard. In letteratura sono riportati valori di sensibilità della CPRM dal 61 al 100%, specificità dall'85 al 100%, valore predittivo positivo (VPP) e negativo (VPN) rispettivamente dall'82 al 100% e dal 94 al 100% (8,11) (B2b). I valori di accuratezza diagnostica per la CPRM sopra riportati sono emersi anche in studi di confronto con la colangiografia operatoria o percutanea, la TC, l'US, la EUS o in studi clinici (1,12-15) (B2b). L'elevato valore predittivo negativo della CPRM nell'escludere la litiasi della VBP offre la possibilità di evitare inutili CPRE.

#### **Stenosi neoplastiche**

Nella patologia neoplastica delle vie biliari la CPRM consente di determinare con accuratezza l'esatta localizzazione ed estensione della ostruzione e il grado di dilatazione delle vie biliari (16) (B2b). Per quanto riguarda l'identificazione della natura delle stenosi, l'accuratezza della CPRM si riduce, così come accade per la CPRE. Alcuni limiti possono determinarsi per il riconoscimento della natura di lesioni in corrispondenza dell'estremo distale della VBP. Tuttavia, la combinazione della CPRM con la RM convenzionale può

migliorare la accuratezza complessiva, rendendola superiore a quella di altre metodiche e consentire di riconoscere l'origine del tumore, individuarne i margini ed effettuare la stadiazione loco-regionale. Queste ulteriori informazioni sono indispensabili per le scelte terapeutiche successive: intervento chirurgico radicale, drenaggi palliativi (16) (D5). La CPRM, usata in associazione alla TC e alla RM, può fornire informazioni anche nello stabilire la reseccabilità di un tumore ilare individuandone l'estensione più caudale. In tal modo, se la neoplasia è operabile il paziente può essere sottoposto ad intervento chirurgico evitando la CPRE. Nei casi non reseccabili il riconoscimento del livello dell'ostruzione con la CPRM è molto accurato ed utile per le successive scelte terapeutiche (CPRE o CPT).

Un problema diagnostico particolare riguarda la valutazione di stenosi circoscritte delle vie biliari in assenza di apparente dilatazione prestenotica, anche se la CPRM permette di identificare vie biliari dilatate a monte di stenosi serrate che non sono opacizzate alla CPRE. Un ulteriore problema diagnostico può essere la valutazione di quell'eterogeneo gruppo di patologie che si possono sviluppare a livello dell'ampolla di Vater, come il carcinoma, le stenosi infiammatorie, la disfunzione dello sfintere di Oddi o la presenza di calcoli impattati; in queste patologie la CPRE o l'EUS ed eventualmente la manometria risultano essere più accurate della CPRM (17).

#### **Complicanze dopo chirurgia sulle vie biliari**

La CPRM è utile in fase pre-operatoria per il riconoscimento di varianti anatomiche congenite delle vie biliari e del pancreas (ad es. dotti aberranti, cisti coledocica, pancreas divisum) (18) (B3b). Nei pazienti già sottoposti ad interventi chirurgici la CPRM è utile per riconoscere l'anatomia delle anastomosi bilio-enteriche e nell'individuazione delle complicanze quali la stenosi, la litiasi intraduttale e la dilatazione delle vie biliari con una sensibilità del 100% nel primo caso e del 90% nel riconoscimento dei calcoli (19) (D5). Nei casi di stenosi è possibile programmare l'accesso percutaneo anterogrado allo scopo di drenare la bile, o prevedere la dilatazione nella sede dell'intervento mediante catetere a palloncino. Nel paziente sottoposto a trapianto di fegato la visualizzazione delle vie biliari con CPRM è possibile anche dopo la rimozione del tubo di Kehr e ciò, in caso di complicanze, può evitare il ricorso a procedure invasive.

#### **Pazienti in cui la CPRE è stata incompleta o senza successo**

La CPRM è utile nella valutazione dei pazienti in cui la CPRE è stata incompleta o non ha avuto successo (5,6) (B2b). Gli insuccessi della CPRE sono dovuti ad inesperienza dell'operatore, anomalie anatomiche o fattori tecnici (presenza di diverticoli duodenali, di anastomosi bilio-enteriche, di ostruzione gastrica o duodenale), nessuno dei quali influenza il successo della CPRM. La CPRM ha la potenzialità di ridurre il ricorso alla CPRE anche nello studio dei dotti biliari intraepatici, tuttavia il suo ruolo in tale ambito è ancora controverso (5) (B2b). Nella litiasi intraepatica la CPRM ha una sensibilità diagnostica del 67% ed una specificità del 100% (11) (C4). Nella colangite sclerosante e nelle colangiopatie associate a sindrome da immunodeficienza acquisita (AIDS) la CPRM evidenzia le stenosi, le occlusioni e le irregolarità dei dotti biliari intraepatici ed in tal modo offre la possibilità di ridurre il rischio di sepsi conseguente alle alte pressioni necessarie per eseguire la CPRE. Inoltre la CPRM permette lo studio dei dotti biliari nel loro naturale grado di distensione (D5).

#### **Studio preoperatorio e delle complicanze dopo colecistectomia laparoscopica**

Di particolare interesse è l'impiego della CPRM nello studio preoperatorio dei pazienti da sottoporre a colecistectomia laparoscopica. Pur se non vi è ancora un unanime consenso sull'impiego routinario della CPRM in questi casi la tecnica ha un'accuratezza del 98% nella diagnosi dei dotti epatici aberranti e del 95% nel riconoscimento di varianti anatomiche del dotto cistico (5 (B2b), 18). In caso di cisti coledocica la CPRM è

agevolmente in grado di confermare la diagnosi, di riconoscere la comunicazione anomala tra dotto biliare e dotto pancreatico e la lunghezza del dotto biliare coinvolto dalla cisti.

Lo studio della colecisti avviene contestualmente a quello delle vie biliari e pertanto la CPRM è in grado di riconoscere la litiasi colecistica, anche in presenza di calcoli di piccole dimensioni. E' anche possibile individuare la presenza ed estensione di un tumore della colecisti. Occasionalmente è possibile il riconoscimento della adenomiomatosi della colecisti.

### **Limiti ed artefatti**

Esistono artefatti e limiti della CPRM che possono simulare o mascherare condizioni patologiche a carico delle vie biliari. A causa della formazione delle immagini mediante l'elaborazione attraverso l'algoritmo MIP possono risultare misconosciute formazioni litiasiche nella VBP se circondate da bile iperintensa. E' necessario, pertanto, analizzare sempre le singole immagini native, nelle quali è facilmente riconoscibile la presenza di calcoli (20). Anche la presenza di materiale (aria, detriti, sangue) nelle vie biliari e nella colecisti può simulare la presenza di calcoli o causarne il mancato riconoscimento. La CPRM tende a sovrastimare le stenosi a causa della elaborazione mediante MIP e la più bassa risoluzione spaziale. Altri limiti ed artefatti possono essere determinati dalla presenza di clips metalliche dopo interventi chirurgici, che determinano perdita di segnale nella VBP se poste in sua stretta adiacenza, simulando pseudo-occlusioni. Anche il gas nel tubo gastro-enterico può provocare l'assenza di segnale simulando una pseudo-occlusione. La presenza di un vaso arterioso anomalo, più frequentemente in prossimità del dotto epatico comune e di quello di sinistra, può causare una pseudo-occlusione a causa della perdita di segnale in relazione alla pulsazione. In tutti questi casi l'attento esame anche delle immagini RM T1 e T2 dipendenti consente di distinguere la pseudo-occlusione dalla vera stenosi. Anche i mezzi di contrasto iodati utilizzati per CPRE e CPT presenti nelle vie biliari, poiché sono ipointensi nelle sequenze T2 dipendenti della CPRM, possono simulare pseudocclusioni o non consentire un'adeguata rappresentazione dell'albero biliare e della colecisti. Per questo motivo la CPRM dovrebbe essere effettuata comunque prima della CPRE o della CPT. Infine, l'ascite ed il liquido flogistico periduttale hanno lo stesso segnale delle vie biliari alla CPRM e possono sovrapporsi e mascherare la visualizzazione delle aree di interesse (21).

### **BIBLIOGRAFIA**

1. Sackmann M, Beuers U, Helmberger T. Biliary imaging: magnetic resonance cholangiography versus endoscopic retrograde cholangiography. *J Hepatol* 1999; 32: 334-338.
2. Adamek HE, Albert J Weitz M, Breer H, Schilling D, Riemann. A prospective evaluation of magnetic resonance cholangiopancreatography in patients with suspected bile duct obstruction. *Gut* 1998; 43: 680-683.
3. Reinhold C, Taourel P, Bret P, et al. Choledocolithiasis: Evaluation of MR Cholangiography for diagnosis. *Radiology* 1998; 209: 435-442.
4. Soto JA, Barish MA, Yucel EK, Siegenberg D, Ferrucci IT, Chuttani R. Magnetic resonance cholangiography: comparison with endoscopic retrograde cholangiopancreatography. *Gastroenterology* 1996; 110: 589-597.
5. Varghese JC, Farrell MA, Courtney G, Osborne H, Murray FE, Lee MJ. Role of MR cholangiopancreatography in patients with failed or inadequate ERCP. *AJR* 173: 1527-1533, 1999
6. Soto JA, Yucel EK, Barish MA, Chuttani R, Ferrucci JT. MR cholangiopancreatography after unsuccessful or incomplete ERCP. *Radiology* 2000: 85-89, 1996
7. Stiris MG, Tennoe B, Aadland E, Lunde OC. MR cholangiopancreatography and endoscopic retrograde cholangiopancreatography in patients with suspected common bile duct stones. *Acta Radiol* 41: 269-272, 2000

8. Fulcher FV, Turner MA, Capps GW. MR cholangiography: technical advances and clinical applications. *Radiographics* 19: 25-44, 1999.
9. Mendler MH, Bouillet P, Sautereau D, Chaumerliac P, Cessot F, Le Sidaner A, Pillegand B. Value of MR Cholangiography in the diagnosis of obstructive diseases of the biliary tree: a study of 58 cases. *Am J Gastroenterol* 1998;93: 2482-2490
10. Zidi SH, Prat F, Le Guen O, et al. Use of magnetic resonance cholangiography in the diagnosis of choledocolithiasis: prospective comparison with a reference imaging method. *Gut* 1999; 44:118-122.
11. Varghese JC, Liddel RP, Farrell MA, Murray FE, Osborne DH, Lee MJ. Diagnostic accuracy of magnetic resonance cholangiopancreatography and ultrasound compared with direct Cholangiography in the detection of choledocholithiasis. *Clin Radiol* 2000,55: 25-35.
12. Materne R, Van Beers BE, Gigot JF, Jamart J, Geubel A, Pringot J, Deprez P. Extrahepatic biliary obstruction: magnetic resonance imaging compared with endoscopic ultrasonography. *Endoscopy* 2000; 32: 3-9.
13. Fulcher AS, Turner MA, Capps GW, et al. MR cholangiopancreatography: experience in 300 subjects. *Radiology* 1998; 207: 21-32.
14. Magnuson TH, Bender JS, Duncan MD, Ahrendt SA, Harmon JW, Regan F. Utility of magnetic resonance cholangiography in the evaluation of biliary obstruction. *J Am Coll Surg* 1999; 189: 63-72.
15. De Ledinghen V, Lecesne R, Raymond JM, et al. Diagnosis of choledocolithiasis: EUS or magnetic resonance cholangiography? A prospective controlled study. *Gastrointest Endosc* 1999; 49: 26-31.
16. Soto JA, Alvarez O, Lopera JE, Munera F, Restrepo JC, Correa G. Biliary obstruction: findings at MR cholangiography and cross-sectional MR imaging. *Radiographics* 20: 353-366, 2000.
17. Barish MA, Yucel EK, Ferrucci JT. Magnetic Resonance Cholangiopancreatography. *N Engl J Med* 1999; 341: 258-263.
18. Taourel P, Bret PM, Reinhold C, Barkun AN, Atri M. Anatomic variants of the biliary tree: diagnosis with MR cholangiopancreatography. *Radiology* 1999: 521-527, 1996
19. Pavone P, Laghi A, Catalano C, Broglia L, Panebianco V, Messina A, Salvatori FM, Passariello R. MR cholangiography in the examination of patients with biliary-enteric anastomoses. *AJR* 169: 807-811, 1997
20. Cesari S, Liessi G, Balestreri L, Morassut S. Raysum reconstruction algorithm in MR cholangiopancreatography. *Magn Res Imag* 18: 217-219, 2000.
21. Watanabe Y, Dohke M, Takaioshi I, et al. Diagnostic pitfalls of MR Cholangiopancreatography in the evaluation of the biliary tract and gallbladder. *Radiographics* 1999; 19: 415-429.

### 5.2.3 Scintigrafia con <sup>99m</sup>Tc-HIDA

E' una metodica che misura la escrezione nella bile di un tracciante radioattivo rappresentato dall'acido <sup>99</sup>Tc-dietil-acetalinide-imino-diacetico. La sua utilità, accertata per la diagnosi di colecistite acuta, è oggi marginale nella diagnostica della colestasi, essendo la qualità delle immagini notevolmente inferiore rispetto alle nuove metodiche di imaging, in particolare la CPRM (D5). Il suo utilizzo è oggi limitato allo studio di perdite biliari o di parametri di tipo funzionale.

### 5.3 PROCEDURE STRUMENTALI INVASIVE

#### 5.3.1 Ecoendoscopia (EUS)

L'ecoendoscopia (EUS) è una metodica di recente introduzione nella diagnostica della patologia epato-biliare, utile nella valutazione del paziente con colestasi extraepatica (1,2). Infatti l'EUS presenta una buona accuratezza diagnostica per la litiasi del coledoco, secondo alcuni studi simile alla CPRE (3) (B2b) o addirittura superiore per i calcoli di diametro <3mm (4,5,6) (B2b). L'EUS possiede una buona accuratezza anche per la diagnosi e la stadiazione dei tumori ampollari e del pancreas (7-9) (B2b) e delle vie biliari (10) (B2b). Viceversa, per i tumori dell'ilo (Klatskin) l'accuratezza è inferiore a quella di altre metodiche, ed in particolare della CPRE (11) (B2b). I principali svantaggi della EUS sono rappresentati dalla sua dipendenza dall'esperienza dell'operatore, dalla durata relativamente lunga dell'esame (30-45 minuti) e dalla necessità di una strumentazione fragile e costosa. Situazioni anatomiche particolari, quali la presenza di una gastrectomia totale o parziale o di sub-stenosi rendono impossibile l'impiego della EUS. Inoltre la diagnosi differenziale tra alcune lesioni benigne e maligne (Odditi vs ampullomi T1, colestasi cronica focale vs neoplasia) o la identificazione dell'origine della lesione in caso di tumori periampollari può essere particolarmente difficoltosa. Un significativo progresso della EUS è rappresentato dalla possibilità di effettuare biopsie endoscopiche eco-guidate su aree focali sospette (12) (B2b).

#### BIBLIOGRAFIA

1. Burtin P, Palazzo L, Canard JM, Person B, Oberti F, Boyer J. Diagnostic strategies for extrahepatic cholestasis of indefinite origin: endoscopic ultrasonography or retrograde cholangiography? *Holostas* 1997; 29: 349-355.
2. Materne R, Van Beers BE, Gigot JF, Jamart J, Geubel A, Pringot J, Deprez P. Extrahepatic biliary obstruction: magnetic resonance imaging compared with endoscopic ultrasonography. *Endoscopy* 2000; 32: 3-9.
3. Prat F, Amouyal G, Amouyal P, et al. Prospective controlled study of endoscopic ultrasonography and endoscopic retrograde cholangiography in patients with suspected common-bile duct lithiasis. *Lancet* 1996; 347: 75-79.
4. Amouyal P, Amouyal G, Levy P, et al. Diagnosis of choledocolithiasis by endoscopic ultrasonography. *Gastroenterology* 1994; 106: 1062-1067.
5. Palazzo L, Girollet PP, Salmeron M, Holest C, Roseau G, Canard JM et al. Value of endoscopic ultrasonography in the diagnosis of common bile duct stones: comparison with surgical exploration and ERCP. *Gastrointest Endosc* 1995; 42: 225-231.
6. Liu CL, Lo CM, Chan JKF, Poon RTP, Fan ST. EUS for detection of occult cholelithiasis in patients with idiopathic pancreatitis. *Gastrointest Endosc* 2000 ; 51 : 28-32.
7. Rosch T, Lightdale CJ, Botet JF et al. Endosonographic holostasis of pancreatic endocrine tumors. *N Engl J Med* 1992; 326: 1721-1726.
8. Tio TL, Sie LH, Kallimais G et al. Staging of ampullary and pancreatic carcinoma: comparison between endosonography and surgery. *Gastrointest Endosc* 1996; 44: 706-713.
9. Gress FG, Hawes RH, Savides Ikenberry SO, et al. Role of EUS in the preoperative staging of pancreatic cancer: a large single-center experience. *Gastrointest Endosc* 1999 ; 50 : 786-791.
10. Tio TL, Cheng J, Wijers OB et al. Endosonographic TNM staging of extrahepatic bile duct cancer: comparison with pathological staging. *Gastroenterology* 1991; 100: 1351-1361.



11. Burtin P, Palazzo L, Canard JM, Person B, Oberti F, Boyer J. Diagnostic strategies for extrahepatic cholestasis of indefinite origin: endoscopic ultrasonography or retrograde cholangiography? Results of a prospective study. *Endoscopy* 1997; 29: 349-355.
12. Brugge WR, Van Dam J. Pancreatic and biliary endoscopy. *N Engl J Med* 1999; 341: 1808-1813.

### 5.3.2 Colangio-Pancreatografia Retrograda per-Endoscopica (CPRE)

La CPRE è stata considerata sino ad oggi il "gold standard" nella diagnosi della patologia bilio-pancreatica (1) (B2b). Essa consente di visualizzare per opacizzazione il sistema bilio-pancreatico nell'80-95% dei casi ed ha molteplici potenziali indicazioni. Queste includono l'ittero ostruttivo di natura benigna (calcoli, stenosi iatrogene o infiammatorie) e maligna (neoplasie bilio-pancreatiche o ampollari); la colangite acuta, la pancreatite acuta biliare, la sospetta coledocolitiasi in pazienti candidati a colecistectomia laparoscopica, le fistole biliari, le complicanze biliari dopo trapianto di fegato, le malformazioni (cisti, coledocoele, diverticoli), le parassitosi intraduttali e le cisti da echinococco.

L'utilizzazione della CPRE come sola metodica diagnostica si è notevolmente ridotta negli ultimi anni per il contemporaneo sviluppo di nuove tecniche di imaging altrettanto valide, ma meno o per nulla invasive, come la EUS e la CPRM. La CPRE è infatti gravata da un certo rischio di morbilità (3-5%) e mortalità (circa 1%), rischio che aumenta se viene effettuata anche una papillosfinterotomia (ES) (2,3) (A1a). Inoltre la CPRE ha un tasso di insuccesso variabile dal 3 al 15% (4,5) (A1b), dovuto alla inesperienza dell'operatore od alla presenza di fattori anatomici (diverticoli e stenosi periampollari, gastroresezione secondo Billroth II) che possono rendere difficoltosa l'incannulazione della VBP o del dotto di Wirsung (6) e non consente la stadiazione delle lesioni neoplastiche. Per tali motivi è attualmente oggetto di discussione il timing ottimale in cui porre l'indicazione alla CPRE nell'iter diagnostico di una sospetta colestasi ostruttiva ed anche se essa debba continuare ad essere considerata il gold standard diagnostico di riferimento.

L'impiego della CPRE offre però, in specifiche situazioni, indubbi vantaggi diagnostici: essa consente di ottenere campioni di bile per la valutazione di marcatori tumorali (Ca 19.9, CEA, p53, mutazione del k-ras, fibronectina) utili per distinguere tra stenosi benigna e maligna a livello dei dotti biliari e pancreatici (7-10), come pure di campioni citologici ed istologici attraverso il brushing e le biopsie intraduttali (B3b). Recentemente è stato riportato, anche se in una piccola casistica, che la combinazione tra prelievo citologico e determinazione dell'attività telomerasica consentirebbe una sensibilità nella diagnosi di cancro del pancreas pari al 100% (11). Il principale vantaggio della CPRE rimane tuttavia quello di poter effettuare durante la stessa seduta quelle procedure terapeutiche che hanno così drasticamente ridimensionato negli ultimi anni la chirurgia bilio-pancreatica (12).

### BIBLIOGRAFIA

1. Shimizu S, Kutsumi H, Fujimoto S et al. Diagnostic endoscopic retrograde cholangio-pancreatography. *Endoscopy* 1999; 31: 74-9.
2. Cotton PB, Lehman G, Vennes J, et al. Endoscopic sphincterotomy complications and their management: an attempt at consensus. *Gastrointest Endosc* 1991; 37: 383-393.
3. Bilbao MK, Dotter CT, Lee TG, Katon RM. Complications of endoscopic retrograde cholangiopancreatography (ERCP): a study of 10000 cases. *Gastroenterology* 1976; 70: 314-20.
4. Ramirez FC, McIntosh AS, Dennert B, Harlan JR. Emergency endoscopic retrograde cholangiopancreatography in critically ill patients. *Gastrointest Endosc* 1998; 47: 368-371.
5. Reiger R, Wayand W. Yield of prospective, noninvasive evaluation of the common bile duct combined with selective ERCP/sphincterotomy in 1390 consecutive laparoscopic cholecystectomy patients. *Gastrointest Endosc* 1995; 42: 6-12.



6. Lin LF, Siau CP, Ho KS, Tung JC. ERCP in post-Billroth II gastrectomy patients: emphasis on technique. *Am J Gastroenterol* 1999; 94: 144-148.
7. Ker CG, Chen GS, Lee KT, Sheen PC, Wu CC. Assessment of serum and bile levels of CA 19-9 and CA-125 in cholangitis and bile duct carcinoma. *J Gastroenterol Hepatol* 1991; 6: 505-508.
8. Nakeeb A, Lipsett PA, Lillemoe KD, et al. Biliary carcinoembryonic antigen levels are a marker for cholangiocarcinoma. *Am J Surg* 1996; 171: 147-153.
9. Koerner T, Kroff J, Hackler R, Brenzel A, Gressner AM. Fibronectin in human bile fluid for diagnosis of malignant biliary diseases. *Hepatology* 1996; 23: 423-428.
10. Matsubara T, Sakurai Y, Susayama Y, et al. K-ras point mutations in cancerous and noncancerous biliary epithelium in patients with pancreaticobiliary maljunction. *Cancer* 1996; 77: 1752-1757.
11. Morales CP, Burdick JS, Saboorian MH et al. In situ hybridization for telomerase RNA in routine cytologic brushings for the diagnosis of pancreaticobiliary malignancies. *Gastrointest Endosc* 1998; 48: 402-405.
12. Brugge WR, Van Dam J. Pancreatic and biliary endoscopy. *N Engl J Med* 1999; 341: 1808-1813.

### 5.3.3 Sfinterotomia endoscopica (SE)

L'indicazione principale della SE è la calcolosi coledocica nel paziente colecistectomizzato. Il tasso di successo della SE ed estrazione di calcoli è dell'85-90% [1-8], valore che sale al 90-98% con l'impiego della litotrixis meccanica [5] (B1b). La percentuale complessiva di complicanze è <10%, di cui <2% "gravi" e la mortalità attribuibile è <0.5% (A1b). Fattori di rischio per lo sviluppo di complicanze sono la cannulazione difficile, l'utilizzo del pre-cut, la presenza di cirrosi e la sospetta disfunzione dello sfintere di Oddi [6-8] (A1b). Il pre-cut, efficace e sicuro in mani esperte, è necessario in meno del 15% dei casi e consente un guadagno terapeutico di circa il 10% rispetto alla sola SE [1] (A1b). La dilatazione pneumatica della papilla comporta un maggior rischio di pancreatite e va riservata solo a pazienti con gravi coagulopatie [9] (B2b). In pazienti anziani ad elevato rischio chirurgico con colecisti in situ, la esecuzione della sola ES può rappresentare una alternativa accettabile [10] (B2b). Una SE precoce (entro 48 ore) è inoltre indicata in pazienti con colangite acuta e/o con pancreatite acuta biliare severa [2,11] (A1a). La SE può risolvere la sindrome dolorosa in pazienti con stenosi papillare o disfunzione dello sfintere di Oddi (A1b).

### 5.3.4 Inserzione di endoprotesi

E' da considerare il trattamento palliativo di scelta nei pazienti con patologia biliare ostruttiva maligna. Nelle stenosi medio-distali, il drenaggio endoscopico è superiore a quello chirurgico [12] (A1b). Nelle stenosi prossimali i risultati della endoscopia sono di gran lunga meno brillanti (successo 41-73%, incidenza elevata di colangite e mortalità per sepsi 2-18%) [13] (B2b). Quando possibile, va sempre effettuato un drenaggio completo dei due emisistemi epatici attraverso il posizionamento bilaterale di endoprotesi [14] (A1b). La occlusione tardiva delle protesi plastiche si verifica nell'arco di 2-5 mesi; in questi casi la protesi occlusa va rimossa e sostituita [15] (B2b). La modifica del disegno delle protesi o l'impiego di materiali a basso coefficiente di frizione non comportano vantaggi clinici significativi a fronte di costi più elevati e pertanto il loro utilizzo non è da considerarsi appropriato [16] (A1b). Le protesi metalliche autoespansibili hanno maggiore pervietà media (5-10 mesi), ma costi molto più elevati. Il loro impiego è giustificato solo per aspettative di vita > 6 mesi [17] (A1b). Nelle stenosi benigne post-operatorie, il trattamento endoscopico con stents plastici ed il trattamento chirurgico hanno simile successo a lungo termine, con minori complicanze precoci per l'endoscopia e minori complicanze tardive per la chirurgia [18] (B3b). L'impiego di protesi metalliche nelle stenosi biliari benigne è controindicato [19] (A1b). Le endoprotesi sono indicate nel trattamento a breve termine delle stenosi dominanti in pazienti con colangite sclerosante [20] (B2b), nel trattamento definitivo di calcoli non rimuovibili in pazienti anziani ad elevato rischio chirurgico [21] (A1b) e rappresentano una delle opzioni terapeutiche in pazienti con fistole biliari post-operatorie [22].

**BIBLIOGRAFIA**

1. Foutch PG. A prospective assessment of results for needle-knife papillotomy and standard endoscopic sphincterotomy. *Gastrointest Endosc* 1995; 41: 25-32.
2. Lai EC, Mok FP, Tan ES et al. Endoscopic biliary drainage for severe acute cholangitis. *N Engl J Med* 1992; 326: 1582-6.
3. Sahai AV, Mauldin PD, Marsi V et al. Bile duct stones and laparoscopic cholecystectomy: a decision analysis to assess the roles of intraoperative cholangiography, EUS and ERCP. *Gastrointest Endosc* 1999; 49: 334-43.
4. Sossenheimer M, Slivka A, Carr-Locke DL. Management of extrahepatic biliary disease after orthotopic liver transplantation: review of the literature and results of a multicenter survey. *Endoscopy* 1996; 28: 565-71.
5. Cipolletta L, Costamagna G, Bianco MA et al. Endoscopic mechanical lithotripsy of difficult common bile duct stones. *Br J Surg* 1997; 84: 1407-9.
6. Freeman ML, Nelson DB, Sherman S et al. Complications of endoscopic biliary sphincterotomy. *N Engl J Med* 1996; 335: 909-18.
7. Cotton PB, Geenen JE, Sherman S et al. Endoscopic sphincterotomy for stones by experts is safe, even in younger patients with normal ducts. *Ann Surg* 1998; 227: 201-4.
8. Pereira-Lima JC, Jakobs R, Winter UH et al. Long term results (7 to 10 years) of endoscopic papillotomy for choledocholithiasis. Multivariate analysis of prognostic factors for the recurrence of biliary symptoms. *Gastrointest Endosc* 1998; 48: 547-64.
9. Bergman JJ, Rauws EA, Fockens P et al. Randomised trial of endoscopic balloon dilation versus endoscopic sphincterotomy for removal of bile duct stones. *Lancet* 1997; 349: 1124-9.
10. Tham TC, Carr-Locke DL. Endoscopic treatment of bile duct stones in elderly people. *BMJ* 1999; 318: 617-8.
11. Sharma VK, Howden CW. Meta-analysis of randomized controlled trials of endoscopic retrograde cholangiography and endoscopic sphincterotomy for the treatment of acute biliary pancreatitis. *Am J Gastroenterol* 1999; 94 (11): 3211-14.
12. Smith AC, Dowsett JF, Russell RC et al. Randomised trial of endoscopic stenting versus surgical bypass in malignant low bile duct obstruction. *Lancet* 1994; 344: 1655-60.
13. Liu C, Lo C, Lai E, et al. Endoscopic retrograde cholangiopancreatography and endoscopic endoprosthesis insertion in patients with Klatskin tumours. *Arch Surg* 1998; 133: 293-6.
14. Chang WH, Kortan P, Haber GB. Outcome in patients with bifurcation tumors who undergo unilateral vs bilateral hepatic duct drainage. *Gastrointest Endosc* 1998; 47: 354-62.
15. Libby ED. Prevention of biliary stent clogging: a clinical review. *Am J Gastroenterol* 1996; 91: 1301-8.
16. Costamagna G, Mutignani M, Rotondano G et al. Hydrophilic hydromer-coated polyurethane stents vs uncoated stents in malignant biliary obstruction: a randomized trial. *Gastrointest Endosc* 2000; 51: 8-11.
17. Prat F, Chapat O, Ducot B et al. A randomized trial of endoscopic drainage methods for inoperable malignant strictures of the common bile duct. *Gastrointest Endosc* 1998; 47:1-7.
18. Davids PH, Tanaka AK, Rauws EA et al. Benign biliary strictures. Surgery or endoscopy? *Ann Surg* 1993; 217: 237-43.
19. Dumonceau JM, Devière J, Delhaye M et al. Plastic and metal stents for postoperative benign bile duct strictures: the best and the worst. *Gastrointest Endosc* 1998; 47: 8-17.
20. Van Milligen A, Rauws EA, van Bracht J et al. Lack of complications following short-term stent therapy for extrahepatic bile duct strictures in primary sclerosing cholangitis. *Gastrointest Endosc* 1997; 46: 344-7.

21. Bergman JJ, Rauws EA, Tijssen JG. Biliary endoprosthesis in elderly patients with endoscopically irretrievable common bile duct stones: report on 117 patients. *Gastrointest Endosc* 1995; 42: 195-201.
22. Ryan ME, Geenen JE, Lehman GA et al. Endoscopic intervention for biliary leaks after laparoscopic cholecystectomy: a multi-center review. *Gastrointest Endosc* 1998;47:261-6.

### 5.3.5 Coledocoscopia

L'esplorazione endoscopica diretta del coledoco con strumenti dedicati (coledocoscopi o colangioscopi) è possibile sia per via percutanea che perorale. La colangioscopia perorale con sistema intraendoscopico "mother-baby" (colangioscopio flessibile introdotto nel canale operativo di un duodenoscopia terapeutico) è una metodica sicura in mani esperte; essa può fornire importanti contributi diagnostici (campionamento diretto di lesioni con brushing o biopsia endocanalare) e terapeutici in pazienti selezionati con patologie biliari complesse. Il fallimento di precedenti tentativi di trattamento endoscopico standard e la non suscettibilità di soluzione chirurgica della patologia rappresentano le indicazioni alla esecuzione di una colangioscopia. Le principali applicazioni operative della colangioscopia perorale o percutanea sono rappresentate dalla litotrissia intraduttale elettroidraulica o laser in pazienti con litiasi "difficile" del coledoco [1-8] e la terapia fotodinamica palliativa di neoplasie irreseccabili della via biliare, con risultati decisamente soddisfacenti [9-12] (B1b). Per la particolare complessità della procedura, per la selettività delle indicazioni e per la notevole delicatezza della strumentazione, l'impiego di questa metodica deve essere riservata ad endoscopisti particolarmente esperti in centri di riferimento selezionati.

### BIBLIOGRAFIA

1. Huang SP, Wang HP, Chen JH, Wu MS, Wang HH, Chou AL, Chang YS et al. Application of peroral cholangioscopy in an endemic area with high prevalence of hepatocellular carcinoma and choledocholithiasis. *Hepatogastroenterology* 2000; 47(36):1555-9
2. Tsuyuguchi T, Saisho H, Ishihara T, Yamaguchi T, Onuma EK Long-term follow-up after treatment of mirizzi syndrome by peroral cholangioscopy. *Gastrointest Endosc* 2000; 52 (5):639-44
3. Hixson LJ, Fennerty MB, Jaffee PE, Pulju JH, Palley SL Peroral cholangioscopy with intracorporeal electrohydraulic lithotripsy for choledocholithiasis. *Am J Gastroenterol* 1992; 87(3):296-9
4. Lee JG, Leung JW. Endoscopic lithotripsy for bile duct stones. *Acta Gastroenterol Belg* 1993; 56 (2):207-14
5. Classen M, Neuhaus H Diagnostic and therapeutic peroral and percutaneous cholangioscopy. *J Gastroenterol* 1994; 29 (Suppl 7):143-7
6. Neuhaus H, Hoffmann W, Zillinger C, Classen M. Laser lithotripsy of difficult bile duct stones under direct visual control. *Gut* 1993; 34(3):415-21
7. Soda K, Shitou K, Yoshida Y, Yamanaka T, Kashii A, Miyata M Peroral cholangioscopy using new fine-caliber flexible scope for detailed examination without papillotomy. *Gastrointest Endosc* 1996; 43(3):233-8
8. Bogardus ST, Hanan I, Ruchim M, Goldberg MJ. "Mother-baby" biliary endoscopy: the University of Chicago experience. *Am J Gastroenterol* 1996; 91(1):105-10
9. Ortner MA, Liebetrueth J, Schreiber S, Hanft M, Wruck U, Fusco V et al. Photodynamic therapy of nonresectable cholangiocarcinoma. *Gastroenterology*. 1998; 114 (3):536-42.
10. Ortner MA Photodynamic therapy of cholangiocarcinoma cancer. *Gastrointest Endosc Clin N Am*. 2000; 10 (3): 481-6.

11. Berr F, Tannapfel A, Lamesch P, Pahernik S, Wiedmann M, Halm U et al. Neoadjuvant photodynamic therapy before curative resection of proximal bile duct carcinoma. *J Hepatol.* 2000; 32 (2):352-7.
12. Berr F, Wiedmann M, Tannapfel A, Halm U, Kohlhaw KR, Schmidt F et al. Photodynamic therapy for advanced bile duct cancer: evidence for improved palliation and extended survival. *Hepatology.* 2000;31 (2):291-8.

### 5.3.6 Drenaggi naso-biliari (DNB) e percutanei (PTDB)

L'applicazione di drenaggi naso-biliari (DNB) è indicata quale misura di drenaggio di emergenza nelle colangiti acute suppurative (1,2), in particolare nei pazienti anziani con comorbidità.

Il DNB comporta minore morbilità e mortalità rispetto al drenaggio percutaneo e chirurgico (A1b). L'applicazione di un DNB seguito dal lavaggio locale con antibiotici deve essere considerato il trattamento iniziale di scelta degli ascessi epatici biliari (A1b) (3). Il DNB è inoltre indicato in pazienti con calcoli ritenuti dopo ES, con fistola biliare post-operatoria o con emobilia, al fine di prevenire complicanze settiche legate alla ostruzione biliare da parte dei coaguli ematici (4,5).

L'inserzione di drenaggi biliari percutanei (PTBD) è indicata essenzialmente in caso di impossibilità o fallimento dell'approccio endoscopico (6,7,8). Il PTBD può essere esterno, esterno-interno o interno. Il tasso di successo del posizionamento è circa il 90%; è possibile posizionare drenaggi biliari di calibro maggiore (14 French o più), ma la morbilità precoce e tardiva è decisamente superiore (9-10). Il PTBD con stents metallici autoespansibili è da considerare il trattamento di scelta nei pazienti con stenosi ilari complesse (tipo II-IV) (A1b) (11-12).

### BIBLIOGRAFIA

1. Sugiyama M, Atomi Y. Treatment of acute cholangitis due to choledocholithiasis in elderly and younger patients. *Arch Surg* 1997; 132: 1129-33.
2. Lai EC, Mok FP, Tan ES et al. Endoscopic biliary drainage for severe acute cholangitis. *N Engl J Med* 1992; 326: 1582-6.
3. Dull JS, Topa L, Balgha V et al. Non surgical treatment of biliary liver abscess: efficacy of endoscopic drainage and local antibiotic lavage with nasobiliary catheter. *Gastrointest Endosc* 2000; 51: 55-9.
4. Chow S, Bosco JJ, Heiss FW et al. Successful treatment of post-cholecystectomy bile leaks using nasobiliary tube drainage and sphincterotomy. *Am J Gastroenterol* 1997; 92: 1839-43.
5. Bianco MA, Rotondano G, Cocchia P. Trattamento endoscopico delle fistole biliari post-colecistectomia laparoscopica. *Giorn Ital End Dig* 1998; 21: 91-95.
6. Neuhaus H. Intrahepatic stones: the percutaneous approach. *Can J Gastroenterol* 1999; 13: 467-72.
7. Born P, Rosch T, Triptrap A et al. Long-term results of percutaneous transhepatic biliary drainage for benign and malignant bile duct strictures. *Scand J Gastroenterol* 1998; 33: 544-9.
8. Mc Nulty JC, Hickey N, Thornton J et al. Percutaneous placement of biliary stents for the treatment of high risk patients with jaundice due to common bile duct stones. *Am J Gastroenterol* 1999; 94: 480-3.
9. Ernst O, Sergent G, Mizrahi D et al. Biliary leaks: treatment by means of percutaneous transhepatic biliary drainage. *Radiology* 1999; 211: 345-8.
10. Burke D, Lewis C, Cardella JF et al. Quality improvement guidelines for percutaneous transhepatic cholangiography and biliary drainage. Society of Cardiovascular and Interventional Radiology. *J Vasc Interv Radiol* 1997; 8: 677-81.

11. Funaki B, Zaleski GX, Straus CA et al. Percutaneous biliary drainage in patients with nondilated intrahepatic bile ducts. *AJR Am J Roentgenol* 1999; 173: 1541-4.
12. Kaiho T, Miyazaki M, Ito H et al. Treatment of unresectable hepatic hilar malignancies with self-expanding metallic stents. *Hepatogastroenterology* 1999; 46: 2781-90.

### 5.3.7 Profilassi antibiotica nella procedure interventistiche sulle vie biliari

La colangite acuta e la sepsi rappresentano complicanze temibili delle procedure endoscopiche diagnostiche e soprattutto operative sulle vie biliari. La colangite acuta viene definita come insorgenza di febbre superiore a 38°, in genere preceduta da brividi ed accompagnata da dolori epigastrici a tipo colica, in assenza di infezioni al di fuori dell'albero biliare. L'incidenza di colangiti post-CPRE varia da 0.4% a 10%, con una mortalità che può raggiungere il 16 % (1-2). La colangite acuta post-CPRE è dovuta a colonizzazione dell'albero biliare da parte di batteri introdotti durante la procedura endoscopica associato ad inadeguato drenaggio dell'albero biliare al termine della procedura endoscopica. La batteriemia e la sepsi post-CPRE sono dovute ad inadeguato drenaggio dell'albero biliare al termine della procedura e successiva diffusione di batteri dall'albero biliare al circolo ematico. Il rischio di colangite acuta e di sepsi post-CPRE non dipende dalla presenza di colangite prima della procedura, né dalla natura della stenosi o dal tipo di drenaggio posizionato.

La profilassi antibiotica pre-CPRE è stata proposta al fine di prevenire l'insorgenza di colangite e sepsi nei soggetti a rischio di endocardite batterica. Una recente metanalisi ha evidenziato come la profilassi antibiotica effettuata routinariamente prima della procedura sia in grado di ridurre il rischio relativo di batteriemia (0.39 (95% CI, 0.12-1.29) ma non il rischio relativo di colangite o sepsi (0.91 (95% CI, 0.39-2.15) (3). L'uso generalizzato routinario di antibiotici pre-CPRE non può quindi essere raccomandato (A1c). Viceversa, la profilassi dell'endocardite batterica deve essere sempre attuata in soggetti con patologie valvolari cardiache o portatori di protesi valvolari, impiegando antibiotici che comprendano nel loro spettro lo streptococco alfa emolitico. In accordo con le raccomandazioni della "British Society of Gastroenterology Guidelines" la profilassi deve essere attuata come segue: ciprofloxacina 750 mg per os 2 ore prima della procedura; amoxicillina 1 gr e.v./i.m + gentamicina e.v./i.m immediatamente prima della procedura; amoxicillina 500 mg ev/im + ciprofloxacina 750 mg per os 6 ore dopo la procedura (10).

La terapia antibiotica deve essere altresì iniziata immediatamente dopo la CPRE in tutti i casi di incompleto drenaggio delle vie biliari - fatta salva la priorità di drenare rapidamente (<24 ore) la via biliare con drenaggio percutaneo transepatico (PTC) o con decompressione chirurgica - e continuata fino a che non si ottenga un soddisfacente drenaggio della via biliare (2,4). È indispensabile utilizzare antibiotici ad elevata biodisponibilità biliare ed ematica (5). Ciprofloxacina, ureidopenicilline o imipemen sono gli antibiotici più efficaci in monoterapia (A1b). La ciprofloxacina (200 mg ev x 2/die) per spettro di azione, escrezione biliare e costo è l'antibiotico di prima scelta ma non è efficace contro gli enterococchi. Se inefficace è consigliabile l'aggiunta di amoxicillina (1gr x 3 ev) o di piperacillina (2gr x 3 ev). Le forme resistenti devono essere trattate sulla base dell'esame colturale della bile (6-9).



## BIBLIOGRAFIA

1. Tanner A. ERCP: present practice in a single region. Suggested standards for monitoring performance. *Eur J Gastroenterol Hepatol* 1996; 8:145-8.
2. Motte S, Deviere J, Dumonceau JM, Serruys E, Thys Jp, Cremer M. Risk factors for septicemia following endoscopic biliary stenting. *Gastroenterology* 1991; 101:1374-81.
3. Harris A, Chan AC, Torres-Viera C, Hammett R, Carr-Locke D. Meta-analysis of antibiotic prophylaxis in endoscopic retrograde cholangiopancreatography. *Endoscopy* 1999 Nov; (9):718-24.
4. Byl B, Deviere J, Struelens MJ et al. Antibiotic prophylaxis for infectious complications after therapeutic endoscopic retrograde cholangiopancreatography: a randomized, double-blind, placebo-controlled study. *Clin Infect Dis* 1995; 20:1236-40.
5. Keighley MRB, Drysdale RB, Quaraishi AH, Burdon DW, Alexander-Williams J. Antibiotics in biliary disease: the relative importance of antibiotic concentrations in the bile and serum. *Gut* 1976;17: 495-500.
6. Sung JJ, Luon DJ, Suen R et al. Intravenous ciprofloxacin as treatment for patients with acute suppurative cholangitis a randomized, controlled clinical trial. *J Antimicrob Chemother* 1995; 35: 855-64
7. Leung JW, Ling TK, Chan RC et al. Antibiotic, biliary sepsis and biliary duct stones. *Gastrointest Endosc* 1994; 40: 716-21.
8. Leung JW, Chan CY, Lai CW, Ko TC, Cheng AF, French GL. Effect of biliary obstruction on the hepatic excretion of imipenem-cilastatin. *Antimicrob Agents Chemother* 1992; 36: 2057-60.
9. Mehal WZ, Culshaw KD, Tillotson GS, Chapman RW. Antibiotic prophylaxis for ERCP: a randomized clinical trial comparing ciprofloxacin and cefuroxime in 200 patients at high risk of cholangitis. *Eur J Gastroenterol Hepatol* 1995;7:841-5.
10. Mani V, Cartwright K, Dooley J, Swarbrick E, Fairclough P, Oakley C. Antibiotic prophylaxis in gastrointestinal endoscopy: a report by a working party for the British Society of Gastroenterology endoscopy committee. *Endoscopy* 1997, 29:114-19.

### 5.4. LA BIOPSIA EPATICA NELLE COLESTASI

La biopsia epatica può essere utile in corso di colestasi per ottenere una conferma diagnostica, per valutare lo stadio evolutivo della malattia e per rilevare eventuali patologie epatiche associate. Essa è essere indicata, di massima, in presenza di segni clinici o biochimici di colestasi di lunga durata se l'esame ecografico non mostra segni di dilatazione delle vie biliari intra od extraepatiche, o se sussistono altri elementi clinici e strumentali per escludere la possibilità di una colestasi extraepatica. Altre controindicazioni generali alla biopsia epatica sono la presenza di gravidanza, di deficit emocoagulativi e di grave insufficienza epatica. Tuttavia, la decisione di sottoporre un paziente con colestasi a biopsia epatica deve tener conto della complessità del quadro clinico e del suo decorso (acuto, cronico o ricorrente) e della sua utilità a fini prognostici e terapeutici.

In generale, la significatività delle biopsia epatica nella diagnostica della colestasi dipende dalle dimensioni del campione e dal numero di spazi portali ivi presenti. Vengono considerati adeguati frammenti della lunghezza di almeno 2 cm che contengano almeno 6 spazi portali ben valutabili. Un minor numero di spazi portali espone al rischio di errori di campionamento. Può esistere un notevole divario tra il quadro clinico ed il reperto morfologico di una colestasi. Il quadro istologico di norma non mostra aspetti patognomonici di malattia, ma lesioni che devono essere valutate unitamente al quadro bio-umorale e clinico. (C4)



## BIBLIOGRAFIA

Abdi W. et al. Sampling variability on percutaneous liver biopsy. Arch Intern Med 1979; 139: 667-669

### 5.4.1 Le lesioni istologiche della colestasi

La diagnosi istopatologica di colestasi è possibile quando si evidenziano segni indiretti di ristagno di bile (bilirubinostasi), oppure di acidi biliari (colatostasi). Esistono reperti istologici elementari, variamente combinati nelle differenti malattie colestatiche, che compaiono in diverse sedi, come di seguito indicato.

#### Spazi portalì

1. Edema: è associato alla proliferazione duttulare e dovuta a reflusso bilio-linfatico;
2. Infiltrato infiammatorio: è di intensità e composizione variabile in base all'eziologia; è costituito prevalentemente da granulociti neutrofili nelle malattie ostruttive, nella colangite sclerosante e nelle colangiti suppurative; nella cirrosi biliare primitiva è rappresentato da linfociti, plasmacellule e granulociti eosinofili;
3. Proliferazione duttulare: è un fenomeno reattivo al danno biliare caratterizzato da neogenesi duttulare (dotti di diametro inferiore a 50 micron) ai margini degli spazi portalì; è dovuta a proliferazione dei duttuli pre-esistenti oppure a metaplasia degli epatociti periportalì.
4. Biliary piecemeal necrosis: è una erosione della piastra limitante dovuta alla proliferazione duttulare biliare, alla presenza di cellule infiammatorie, oppure alla fibrosi.
5. Fibrosi: è il risultato di una colestasi prolungata. Evolve fino alla formazione di ampi ponti porto-portali ed alla cirrosi micronodulare di tipo monolobulare con noduli rigenerativi.

#### Dotti biliari

1. Lesioni distruttivo-infiammatorie: aggressione e distruzione dei dotti biliari da parte dell'infiltrato infiammatorio (tipica di colangiti suppurative, CBP, colangite sclerosante).
2. Lesioni degenerative: alterazione dell'epitelio duttale che assume aspetti di pluristratificazione e vacuolizzazione citoplasmatica, associata ad infiltrazione infiammatoria e carioressi (tipica di epatiti virali, patologia da farmaci, graft-versus-host disease, sarcoidosi).
3. Lesioni ulcerative: necrosi ed ulcerazione dell'epitelio biliare (tipico della colangite ischemica, e della patologia da farmaco).

#### Lobulo

1. Degenerazione e modificazioni epatocitarie: possono essere i soli reperti istologici, specie nella colatostasi; gli epatociti periportalì mostrano rarefazione, reticolazione (cellule piumose) e vacuolizzazione del citoplasma, che contiene granuli di rame e corpi di Mallory (ammassi intracitoplasmatici epatocitari di filamenti cheratinici intermedi, disposti prevalentemente negli epatociti periportalì e perisetali). Nelle sindromi colestatiche gli epatociti esprimono cheratine di tipo biliare CK 7 e CK 19).
2. Bilirubinostasi: è la presenza di pigmento negli epatociti, nelle cellule di Kupffer e nei canalicoli biliari, inizialmente nelle aree centrolobulari; nel caso di bilirubinostasi massiva si possono evidenziare laghi di bile, oppure infarcimento biliare di gruppi di epatociti (infarto biliare); gli epatociti attorno ai trombi biliari possono formare rosette colestatiche.



## BIBLIOGRAFIA

1. Baptista A. et al. Histopathology of the intrahepatic biliary tree. *Liver* 1983; 3: 161-175 (D5)
2. Bianchi L. Intrahepatic bile duct damage in various forms of liver diseases. In Brunner H et al. eds: *Hepatology: a Festschrift for Hans Popper*, New York, Raven Press, 1985 295-310 (D5)
3. Van Eyken, P. Sciot R., Desmet V.J. A cytocheratin immunoistochemical study of cholestatic liver disease: evidence that hepatocytes can express "bile duct-type"cytocheratin. *Histopathology* 1989; 15: 125-136 (C4)

## IL TRATTAMENTO DEI SINTOMI ASSOCIATI ALLA COLESTASI

### 6.1 PRURITO

E' un sintomo molto spiacevole, che può alterare la qualità di vita del paziente e, se intrattabile, può rappresentare un'indicazione al trapianto di fegato. Per il suo controllo sono stati proposti numerosi presidi, suddivisi in base al loro meccanismo d'azione. Essi comprendono le resine chelanti i sali biliari, come la colestiramina, gli antistaminici, i farmaci "induttori", gli antagonisti degli oppiacei e della serotonina ed altri, le cui modalità di uso ed il livello di certezza di efficacia sono riassunti nella tabella n. 6.1.

Tabella 6.1

### FARMACI PROPOSTI PER IL TRATTAMENTO DEL PRURITO ASSOCIATO A COLESTASI

	Dose/die	Somministrazione	Livello di evidenza
<b>Farmaci con evidenza di efficacia</b>			
<b>RESINE CHELANTI</b>			
Colestiramina	4-16 g	orale	C4
<b>FARMACI INDUTTORI</b>			
Rifampicina*	600 mg	orale	B 3b
<b>ANTISTAMINICI*</b>			
Clorfenamina	4-12 mg	orale	D5
Ciproheptadina	4-8 mg	orale	D5
Oxatomide	30-60 mg	orale	D5
<b>ANTAGONISTI DEGLI OPIACEI*</b>			
Naloxone	0.2-0.4mg/Kg/min	e.v.	C4
Nalmefene	2-20 mg x 2/die	orale	C4
Naltrexone	50 mg	orale	C4
<b>Farmaci di efficacia dubbia</b>			
<b>S-ADENOSIL-METIONINA</b>	500-1000 mg	orale o ev.	B3a
<b>ANTAGONISTI DI TIPO 3 DEI RECETTORI DELLA SEROTONINA</b>			
Ondasentron	8 mg.	ev.	C4

\*: farmaci efficaci a breve termine, di efficacia non nota a lungo termine

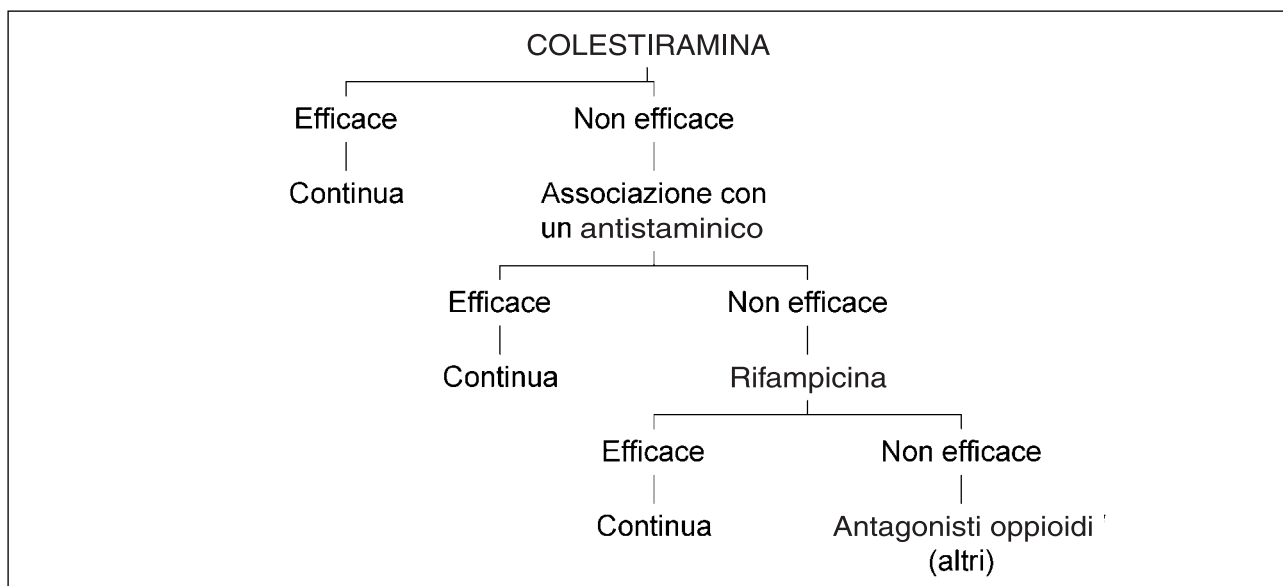
La colestiramina è il farmaco di primo impiego, in quanto probabilmente il più efficace (C4) e di facile impiego. Presenta tuttavia alcuni effetti collaterali che spesso ne pregiudicano l'utilizzo nel lungo termine, come la scarsa palatabilità, le alterazioni dell'alvo, ed il ridotto assorbimento di sostanze liposolubili. Quando il prurito persiste malgrado l'uso della colestiramina, od a causa della sua scarsa tollerabilità, si può ricorrere ad altri farmaci, preferibilmente da usare in modo sequenziale. La rifampicina può risultare efficace nel breve termine (B3b), ma i dati di efficacia e sicurezza (soprattutto per la potenziale epatotossicità) sull'impiego a lungo termine sono insufficienti. Anche gli antistaminici possono essere efficaci (D5), sebbene presentino frequenti effetti collaterali, come la sonnolenza e la secchezza delle mucose. L'eventuale uso di oppiacei deve essere limitato a periodi di breve durata, non essendovi sufficienti dati per l'impiego

a lungo termine e considerate la possibilità di indurre crisi di astinenza e la modesta biodisponibilità (C4). L'efficacia della S-adenosil-metionina, farmaco apparentemente privo di effetti collaterali utilizzato solo nel breve termine, rimane dubbia (B3a), così come quella dell'ondansetron, per il quale esistono pochi dati nell'uomo (C4). Alcune altre terapie sono state impiegate per il controllo del prurito associato a colestasi nell'ambito di studi non controllati, come la fototerapia e l'uso di androgeni, idrossietilrutosidi, carbamazepina e plasmateresi. Per tutti questi approcci terapeutici vi sono solo osservazioni aneddotiche di transitori miglioramenti del prurito, pertanto nessuno è al momento raccomandabile.

Un possibile algoritmo terapeutico per il trattamento del prurito è illustrato nella figura n. 3.

Figura 6.1

**ALGORITMO PER IL TRATTAMENTO DEL PRURITO NELLA COLESTASI**



**6.2 OSTEOPENIA**

L'osteopenia associata a colestasi cronica è una perdita ossea dovuta prevalentemente ad osteoporosi, più che ad osteomalacia. La causa è multifattoriale. I fattori associati, oltre al malassorbimento di vitamina D indotto dalla colestasi, sono l'età post-menopausale nel sesso femminile e la malattia avanzata. La miglior valutazione diagnostica dell'osteopenia si ottiene con la densitometria minerale ossea (MOC). L'indicazione al trattamento si pone quando la perdita ossea è uguale o superiore a 2 DS (deviazioni standard) rispetto al T score (definito come la media dei soggetti di controllo di sesso femminile di giovane età). I farmaci proposti per il trattamento dell'osteopenia associata a colestasi comprendono i seguenti:

**Difosfonati**

Rappresentano attualmente il trattamento di prima scelta in quanto i dati disponibili, sebbene ancora insufficienti, indicano questa categoria di farmaci come la più promettente in termini di efficacia (C4). Il meccanismo d'azione consiste nella stimolazione dell'attività osteoblastica e il blocco di quella osteoclastica. Il farmaco più utilizzato è l'etidronato, alla dose di 400 mg/die per 14 giorni ogni 3 mesi. Raramente

vengono descritti effetti collaterali a livello gastroenterico, in particolare l'esofagite da reflusso. L'alendronato ha un'efficacia 400 volte superiore. Si può somministrare per o.s. alla dose di 10 mg al dì in unica somministrazione mattutina. È efficace sulla mineralizzazione ossea già dopo 2 dosi trimestrali intervallate da due mesi di non trattamento. In un trial controllato nella CBP l'alendronato è risultato essere più efficace dell'etidronato (1) (B2b). Nei pazienti che non tollerano la somministrazione orale si può utilizzare il clodronato per via i.m., alla dose di 100 mg ogni 7-10 giorni. Il trattamento va continuato per almeno 1 anno. Il monitoraggio della terapia va praticato con la MOC. In associazione ai difosfonati si consiglia inoltre la somministrazione di calcio gluconato (1000 mg/die) e di vitamina D. (D5)

### Calcitonina

Agisce inibendo il riassorbimento osseo. Uno studio pilota (2) e due studi randomizzati e controllati (3,4) in pazienti con CBP hanno dimostrato la sua inefficacia nel trattamento dell'osteoporosi e pertanto il suo uso è stato attualmente abbandonato.

### Estrogeni

Rappresentano la terapia ottimale nell'osteoporosi post-menopausale sebbene siano generalmente evitati nelle pazienti con epatopatia cronica per il rischio teorico di comparsa od aggravamento di colestasi. In uno studio retrospettivo su 16 donne in età post-menopausale con CBP trattate con estrogeni è stato descritto un miglioramento della densità minerale ossea a livello vertebrale, senza peggioramento degli indici di necrosi e di colestasi (5) (C4). Questi dati sono stati confermati più recentemente da un altro studio retrospettivo caso-controllo su 18 pazienti (6) (C4). Pertanto non sembrano esistere controindicazioni alla supplementazione ormonale in pazienti con CBP nel periodo post-menopausale.

### Fluoruro di sodio

Almeno due studi ne sconsigliano l'impiego sia nella CBP, che in donne in post-menopausa. Il primo (7), pur dimostrando un aumento della densità minerale ossea in 22 pazienti con CBP trattate con fluoruro di sodio (50 mg/die) ha evidenziato un'alta incidenza di effetti collaterali e di drop-out. Il secondo, condotto in donne in età post-menopausale (8) ha osservato che l'aumento della densità minerale ossea associata alla somministrazione di fluoruro di sodio si associa anche a rammollimento osseo e favorisce le fratture spontanee.

### BIBLIOGRAFIA

1. Pares A, Guanabens N, Ros I, Alvarez L, Pons F, Caballeria L, Ana M, Martinez de Osaba MJ, Roca M, Peris P, Rodes J. Alendronate is more effective than etidronate for increasing bone mass in osteopenic patients with primary biliary cirrhosis. *Hepatology* 1999; 30 (4): 472A.
2. Floreani A, Zappalà F, Fries W, Naccarato R, Plebani M, D'Angelo A, Chiaramonte M. A 3-years pilot study with 1,25-dihydroxyvitamin D, and calcitonin for severe osteodystrophy in primary biliary cirrhosis. *J Clin Gastroenterol* 1997; 24: 239-244.
3. Camisasca M, Crosignani A, Battezzati PM, Albisetti W, Grandinetti G, Pietrogrande L, Biffi A, Zuin M, Podda M. Parenteral calcitonin for metabolic bone disease associated with primary biliary cirrhosis. *Hepatology* 1994; 20: 633-637.
4. Podda M, Valsania C, Camisasca M, et al. Long-term calcitonin therapy in patients with primary biliary cirrhosis and bone loss (abstr). *J Hepatol* 1995; 23: 168.
5. Crippin JS, Jorgensen RA, Dickson ER, Lindor KD. Hepatic osteodystrophy in primary biliary cirrhosis. Effects of medical treatment. *Am J Gastroenterol* 1994; 89: 47-50.

6. Olsson R, Mattsson LA, Obrant K, Mellstrom D. Estrogen-progestogen therapy for low bone mineral density in primary biliary cirrhosis. *Liver* 1999; 12:188-192.
7. Guanabens N, Pares A, del Rio L, Roca M, Gomez R, Munoz J, Rodes J. Sodium fluoride prevents bone loss in primary biliary cirrhosis. *J Hepatol* 1992 Jul; 15(3): 345-349
8. Guanabens N, Pares A, Monegal A, Peris P, Pons F, Alvarez L, de Osaba MJ, Roca M, Torra M, Rodes J. Etidronate versus fluoride for treatment of osteopenia in primary biliary cirrhosis: preliminary results after 2 years. *Gastroenterology* 1997 Jul;113(1):219-24

### 6.3. ASTENIA

Questo sintomo, presente nell'80% delle pazienti con CBP, non si correla con la severità della malattia, tuttavia è frequentemente associato a disturbi del sonno e a depressione (1). E' stato suggerito che l'astenia nella CBP possa essere di origine centrale per un'alterazione funzionale dell'asse ipotalamo-ipofisi-surrene (2). Un'altra possibilità è che vi possa essere un'alterata funzione del sistema neurotrasmettitore serotoninico (3). Uno studio sperimentale suggerisce che l'ondansetron, antagonista del recettore 5HT<sub>3</sub>, possa essere candidato al trattamento dell'astenia associata alla colestasi (4). Non esiste tuttavia alcuna evidenza di efficacia nell'uomo.

### BIBLIOGRAFIA

1. Cauch-Dudek K, Abbey S, Stewart DE, Heathcote EJ. Fatigue in primary biliary cirrhosis. *Gut* 1998; 43: 705-710.
2. Jones EA, Bergasa NV. The pathogenesis and treatment of pruritus and fatigue in patients with PBC. *Eur J Gastroenterol Hepatol* 1999; 11: 623-631.
3. Jones EA, Yurdaydin C. Is fatigue associated with cholestasis mediated by altered central neurotransmission? *Hepatology* 1997; 25: 492-494.
4. Swain MG, Maric M. Improvement in cholestasis-associated fatigue with a serotonin receptor agonist using a novel rat model of fatigue assessment. *Hepatology* 1997; 25: 291-294.

### 6.4. MALASSORBIMENTO

Una possibile conseguenza della colestasi è il malassorbimento delle sostanze liposolubili, specificamente le vitamine A, D, K, E. Per quanto riguarda la vitamina A, nonostante siano stati rilevati in diverse casistiche ridotti livelli della vitamina e dei suoi precursori, non si rilevano di norma deficit clinicamente dimostrabili. Non esistono trials clinici sull'impiego di questa vitamina nella colestasi. Si suggerisce tuttavia di supplementare i pazienti con colestasi con iniezioni intramuscolari di vitamina A (100.000 U.I. al mese)(D5). Il malassorbimento di vitamina D è uno dei principali fattori di osteopenia. Analogamente alla vitamina A, non esistono studi controllati sulla supplementazione di vitamina D, ad eccezione di quelli che hanno dimostrato l'efficacia di questa vitamina nella correzione dell'osteoporosi. Si raccomanda quindi che i pazienti con colestasi cronica ricevano una supplementazione di vitamina D o per via i.m. (100.000 U.I. al mese) o per os (1,25(OH)<sub>2</sub>) alla dose di 50 µg per 5 giorni al mese (D5). Poichè più fattori possono determinare una ridotta utilizzazione del calcio, è anche consigliabile supplementare le pazienti di sesso femminile in età peri o post-menopausale con calcio gluconato per os (1 g/die) (D5).

La supplementazione con vitamina K è consigliabile solo nei pazienti con malattia avanzata, che presentano un allungamento del tempo di protrombina. In questo caso si consiglia la somministrazione di 10 mg ogni 2-4 settimane (D5). La somministrazione di vitamina E non sembra essere necessaria se non in rarissimi casi, che presentano una sintomatologia clinica di tipo neurologico. Negli stadi avanzati di malattia,



caratterizzati da colestasi severa, si possono osservare steatorrea e calo ponderale. In tal caso è consigliabile ridurre l'assunzione di lipidi a non più di 40 g/die, sotto forma di trigliceridi a catena media, i quali vengono digeriti ed assorbiti a livello intestinale anche in presenza di basse concentrazioni di acidi biliari (D5).

#### **6.5. SINDROME SICCA**

E'una frequente associazione delle colestasi autoimmuni, soprattutto della CBP. Il trattamento consiste nella somministrazione di colliri per lubrificare le congiuntive, a base di acido ialuronico, destrano ed idrossipropilcellulosa. Per la secchezza delle fauci, oltre ai prodotti galenici, esiste in commercio un prodotto usato come nebulizzatore a base di sorbitolo, cellulosa, potassio cloridrato, magnesio cloridrato, calcio cloridrato e potassio fosfato, da usarsi più volte al giorno nebulizzando la laringe e le aree sublinguali e molari.

#### **6.6. COLICA BILIARE**

Lo scopo del trattamento della colica biliare è duplice: risolvere il dolore e prevenire le complicanze, in particolare la colecistite acuta che rappresenta la complicanza principale. E' ormai dimostrato che l'uso dei FANS è più efficace rispetto al placebo o alla papaverina o alla scopolamina butilbromuro (buscopan) nel risolvere il dolore e nel prevenire le complicanze. In particolare, il diclofenac (1 fl. i.m. da 75 mg.) è risultato, in uno studio in doppio-cieco verso placebo (1) (A1b), capace di risolvere completamente la colica biliare nel 78% dei casi (21/27 pz.) rispetto al 27% (7/26) dei casi risolti con placebo ( $p < 0.0003$ ). Il diclofenac è risultato, inoltre, più efficace del placebo nel prevenire l'insorgenza di colecistite acuta (42 vs 15%;  $p < 0.04$ ). Il diclofenac è risultato superiore, nella risoluzione della colica biliare, agli antispastici (papaverina) anche in uno studio osservazionale (2) (C4). Sorprendentemente, non vi sono studi clinici che evidenzino in modo adeguato l'efficacia degli antispastici rispetto al placebo nella risoluzione della colica biliare. Anche altri FANS sono risultati essere efficaci nella risoluzione della colica biliare. Per esempio, sia il ketoprofene (2 fl. da 100 mg e.v.) che la lisina acetilsalicilato (1,8 gr. e.v.) sono risultati essere più efficaci del placebo in uno studio in doppio-cieco (3) (B2b) e l'indometacina (50 mg. e.v.) è risultata essere superiore agli antispastici (oxycone-papaverina) (4) (B2b).

Gli studi sopracitati riguardano principalmente il trattamento della colica biliare in pazienti con calcolosi della colecisti e normalità ecografica del coledoco. Per quanto riguarda il trattamento del dolore associato a calcolosi delle via biliare principale, uno studio osservazionale ha dimostrato la maggiore efficacia del metamizolo (novalgina 1 fl, 1g. e.v.) o del tramadolo (Contramal, 100 mg e.v.) rispetto a scopolamina butilbromuro (Buscopan 20 mg e.v.) (5) (B2b).

Sulla base di quanto sopra, l'algoritmo raccomandato per il trattamento della colica biliare è il seguente: Diclofenac 1 fl. da 75 mg i.m. (3 ml) In caso di insuccesso nella risoluzione del dolore entro 60 minuti si somministra una seconda fiala da 75 mg di Diclofenac i.m.. In caso di insuccesso nella risoluzione del dolore entro ulteriori 60 minuti si ricorre alla somministrazione di oppioidi (propoxifene ogni sei ore alla dose di 75 mg. i.m.) (D5).



## BIBLIOGRAFIA

1. Akriviadis EA, Hatzigavriel M, Kapnias D, Kirimlidis J, Markantas A, Garyfallos A. Treatment of biliary colic with diclofenac: a randomized, double-blind, placebo-controlled study. *Gastroenterology* 1997; 113: 225-2319.
2. Todd PA, Sorkin EM. Diclofenac sodium. A reappraisal of its pharmacodynamic and pharmacokinetic properties, and therapeutic efficacy. *Drugs* 1988; 35: 244-285.
3. Magrini M, Rivolta G, Movilia PG, Moretti MP, Liverta C, Bruni G. Successful treatment of biliary colic with intravenous ketoprofen or lysine acetylsalicylate. *Curr Med Res Opin* 1985; 9(7): 454-460.
4. Jonsson PE, Erichsen C, Holmin T, Petersson BA. Double-blind evaluation of intravenous indomethacin and oxycone-papaverine in the treatment of acute biliary pain. *Acta Chirurg. Scand.* 1985; 151(6): 561-564
5. Schmieder G, Stankov G, Zerle G, Schinzel S, Brune K. Observer-blind study with metamizole versus tramadol and butylscopolamine in acute biliary colic pain. *Arsneimittelforschung* 1993; 43(11): 1216-1221.

## 7. 1 INDICAZIONI ALLA COLECISTECTOMIA LAPAROSCOPICA

La colecistectomia laparoscopica rappresenta oggi l'intervento di scelta per la maggior parte dei pazienti con alcoli della colecisti in cui sia presente una indicazione chirurgica (1) (D5). Questa procedura chirurgica è applicabile nel 95% dei casi, percentuale lievemente inferiore a quella della tradizionale colecistectomia laparotomica (2) (D5). Indicazioni al trattamento chirurgico sono rappresentata da una litiasi sintomatica e/o complicata. Le principali controindicazioni alla colecistectomia laparoscopica sono costituite dalla presenza di un rischio operatorio e/o anestesiológico, di deficit emocoagulativi severi e di epatopatie gravi. La gravidanza rappresenta una controindicazione relativa.

Le frequenza di complicanze è del 1-5% e la mortalità dello 0.1-0.2%. Circa il 5% (1.5-15%) degli interventi iniziati per via laparoscopica viene successivamente convertito con un approccio laparotomico per la comparsa di problemi tecnici (2) (D5). Questa conversione non viene considerata una complicanza, anche se allunga i tempi operatori. La colecistectomia laparoscopica è caratterizzata da una minore durata di ospedalizzazione rispetto alla colecistectomia laparotomica, da un minore tempo per la ripresa delle normali attività ed da una maggiore accettabilità da parte del paziente. Il problema più rilevante di questa procedura è costituito dalla più alta frequenza di complicanze biliari, specialmente lesioni del dotto biliare principale (3) (A1a), che si realizzano particolarmente durante la curva di apprendimento (4) (B2b). Infatti la frequenza di lesioni, che varia dallo 0.6% al 1.5%, è da tre a quattro volte superiore a quella riportata per la colecistectomia laparotomica. Il più importante fattore di rischio per questa complicanza è probabilmente l'esperienza dell'operatore: infatti il rischio si riduce, fino a diventare simile a quello riportato per la colecistectomia laparotomica, con l'aumentare dell'esperienza (2) (D5). La frequenza di complicanze è anche funzione della difficoltà della procedura, che può essere in parte prevista sulla base della storia del paziente e delle caratteristiche della litiasi. Infatti è documentato come una storia di attacchi ripetuti di colecistite, il sesso maschile e l'età avanzata rappresentino fattori di rischio di difficoltà (5) (B2b). Per quanto riguarda le caratteristiche della litiasi è documentato come calcoli >20 mm, una parete colecistica >4 mm, un coledoco >6 mm ed una colecisti contratta rappresentino segni ecografici predittivi di difficoltà (6) (B2b).

Dal momento che le complicanze della chirurgia sono più frequenti e più gravi nel paziente anziano e che, in termini di aspettative di vita, il rischio di una recidiva litiasica una volta ottenuta la dissoluzione del calcolo con trattamento medico è inferiore in questa popolazione, analisi costo/efficacia (7) hanno dimostrato che le terapie non chirurgiche possono essere preferibili a quelle chirurgiche nel paziente anziano in cui siano presenti indicazioni per un trattamento medico (8) (D5).

L'introduzione della colecistectomia laparoscopica ha comportato un aumento del numero degli interventi di colecistectomia dal 20% fino al 70%; questo aumento, non giustificato da un parallelo incremento nell'incidenza della malattia, è da attribuirsi in buona parte ad una estensione inappropriata delle indicazioni all'intervento (9) (B2b), con un conseguente aumento dei costi sanitari sia relativi all'intervento che alle sue complicanze (10) (B2b).

## BIBLIOGRAFIA

1. National Institutes of Health Consensus Development Conference Statement on Gallstones and Laparoscopic Cholecystectomy. *Am J Surg* 1993;165:390-398.
2. Strasberg SM. Laparoscopic biliary surgery. *Gastroenterol Clin North America* 1999;28:117-132.
3. Shea JA, Healey MJ, Berlin JA, et al. Mortality and complications associated with laparoscopic cholecystectomy. A meta-analysis. *Ann Surg* 1996;224:609-620.
4. Morgenstern L, McGrath MF, Carroll BJ, Paz-Partlow M, Berci G. Continuing hazards of the learning curve in laparoscopic cholecystectomy. *Am Surg* 1995;61:914-918.
5. Sanabria JR, Gallinger S, Croxford R, Strasberg SM. Risk factors in elective laparoscopic cholecystectomy for conversion to open cholecystectomy. *J Am Coll Surg* 1994;179:696-704.
6. Jansen S, Jorgensen J, Caplehorn J, Hunt D. Preoperative ultrasound to predict conversion in laparoscopic cholecystectomy. *Surg Laparosc Endosc* 1997;7:121-123.
7. Hussaini SH. Clinical economic review: the management of gallstone disease. *Aliment Pharmacol Ther* 1996;10:699-705.
8. Paumgartner G, Carr-Locke DL, Dubois F, Roda E, Thistle JL. Strategies in the treatment of gallstone disease. *Gastroenterol Int* 1993;6:65-75.
9. Legorreta AP, Silber JH, Costantino GN, Kobylinski RW, Zatz SL. Increased cholecystectomy rate after the introduction of laparoscopic cholecystectomy. *JAMA* 1993;270:1429-1432.
10. Escarce JJ, Chen W, Schwartz JS. Falling cholecystectomy thresholds since the introduction of laparoscopic cholecystectomy. *JAMA* 1995;273:1581-1585.

## 7.2 INDICAZIONI AL TRAPIANTO DI FEGATO NELLE MALATTIE COLESTATICHE DELL'ADULTO

Tra le numerose malattie epatiche dell'adulto curabili con il trapianto di fegato (OLT) due patologie colestatiche croniche, la cirrosi biliare primitiva (CBP) e colangite sclerosante primitiva (CSP), sono quelle per le quali esistono criteri di indicazione al trapianto meglio definiti. Per entrambe, esistono infatti modelli prognostici validati che consentono di calcolare sia la probabilità di sopravvivenza di un dato paziente in assenza di trapianto (1, 2, 3, 4), sia la probabilità di sopravvivenza dopo OLT (5,6). Ciò nonostante, anche per queste malattie non esistono ancora solide evidenze che definiscano l'uso ottimale di tali sistemi nel porre l'indicazione all'OLT e nella scelta del timing del trapianto stesso (7).

### Trapianto di fegato nella Cirrosi Biliare Primitiva

Il modello prognostico più comunemente impiegato e meglio validato è il Mayo Risk Score (MRS) (vedasi tabella 2.1). Una critica che viene mossa alla formula è di considerare la malattia staticamente, senza tenere conto della sua velocità di progressione (7). In un recente studio l'MRS è stato impiegato in modo prospettico in un gruppo di 143 pazienti sottoposti a OLT per CBP (8). Lo score mediano era di 7.5 (range 4.1-10.6) e la sopravvivenza attuariale 2 e 5 anni dopo OLT è risultata superiore a quella teorica senza OLT rispettivamente del 46% e del 73%. Il rischio relativo di morte dopo OLT si manteneva costante per valori di score progressivamente crescenti fino ad un valore di MRS di 7.8, al di sopra del quale aumentava di 1.5 volte per ogni singolo punto aggiuntivo di score (8). Questi dati indicherebbero pertanto un valore critico di MRS di 7.8 come ottimale per sottoporre un dato paziente a OLT (B2b) (7, 8). E' tuttavia opportuno considerare che l'inserimento del paziente in lista di attesa andrebbe anticipato di un periodo di tempo proporzionale al tempo di attesa medio del centro di trapianto, tenendo conto di una velocità di aggrava-

mento dello score che può raggiungere 1.4 punti per anno, ma che non è possibile prevedere con precisione. Queste considerazioni rendono difficoltoso l'impiego del MRS, come quello di altre formule analoghe (7), nella pratica clinica. Indipendentemente dallo score esistono situazioni cliniche, illustrate nella tabella 7.1, nelle quali, secondo un consenso diffuso, va comunque posta l'indicazione al trapianto di fegato (7,9) (D5).

Tabella 7.1

**CONDIZIONI CHE POSSONO INDICARE IL TRAPIANTO DI FEGATO NELLA CIRROSI BILIARE PRIMITIVA  
(indipendentemente dal Mayo Risk Score)**

Prurito intrattabile  
Bilirubinemia > 150 mmol/l  
Astenia severa ed invalidante  
Osteopatia severa  
Emorragie gastroenteriche  
Ascite intrattabile  
Encefalopatia epatica

**Trapianto di fegato nella Colangite Sclerosante Primitiva**

Anche per la SCP la formula di valutazione prognostica elaborata dalla Mayo Clinic (tabella 2.4) è la più impiegata (4, 7). Non sono disponibili studi nei quali lo score sia stato utilizzato per confrontare la sopravvivenza dopo OLT con quella teorica senza trapianto, e quindi non esistono evidenze circa l'utilità dello score nel timing dell'OLT per SCP (7). Inoltre questo modello di score non si è dimostrato sostanzialmente più efficace del semplice score di Child-Pugh come valore predittivo di mortalità in questi pazienti. Si ritiene comunque che il trapianto sia indicato nelle condizioni cliniche indicate nella Tabella 7.2 (7, 10, 11) (D5).

In presenza di unica stenosi biliare o di stenosi dominante, è ragionevole proporre in prima istanza un trattamento radiologico interventistico od anche chirurgico. Per quanto riguarda l'osteopatia, sia per la SCP che per la CBP è opportuno ricordare che, anche se nel lungo termine questa trae beneficio dall'OLT, nei primi mesi dopo il trapianto vi può essere un aggravamento in caso di terapia steroidea prolungata.

I pazienti con PSC hanno un elevato rischio di sviluppo di colangiocarcinoma (12) e una percentuale variabile tra il 10 ed il 20% di essi presenta un colangiocarcinoma al momento del trapianto. Questo peggiora sensibilmente la prognosi dopo trapianto anche quando venga riscontrato incidentalmente sul pezzo operatorio dopo il trapianto (13). Alla luce di questo dato è stato proposto da un lato, di anticipare l'indicazione all'intervento (12), dall'altro di ricercare attivamente la neoplasia per escludere questi pazienti dal trapianto. Non esiste allo stato attuale un consenso su questo punto (7). Analogamente non esiste consenso su come considerare l'eventuale presenza di malattia infiammatoria intestinale associata agli effetti dell'indicazione al trapianto (10).

Tabella 7.2

**CONDIZIONI CHE POSSONO INDICARE IL TRAPIANTO DI FEGATO  
NELLA COLANGITE SCLEROSANTE PRIMITIVA**

Stenosi diffuse dell'albero biliare\*  
Colangiti ricorrenti\*  
Prurito intrattabile ed invalidante  
Osteodistrofia\*\*  
Cirrosi epatica costituita

### **Altre malattie colestatiche dell'adulto**

Per altre malattie colestatiche, quali la cirrosi biliare e la colangite sclerosante secondarie e l'epatopatia colestatica in corso di istiocitosi X, dato il riscontro non frequente, non esistono indicazioni precise circa l'indicazione all'OLT ed è probabilmente ragionevole rifarsi ai criteri seguiti per PBC e PSC. Per le indicazioni al trapianto nelle colestasi pediatriche si rimanda al Capitolo 3.

### **BIBLIOGRAFIA**

1. Dickson E.R. et al. Prognosis in Primary biliary cirrhosis,; model for decision-making *Hepatology*, 1989; 10: 1-7
2. Christensen E. et al. Beneficial effect of azathioprine and prediction of prognosis in primary biliary cirrhosis: final result of an international trial. *Gastroenterology* 1985; 89: 1084-1091
3. Rydning A. et al. Factors of prognostic importance in primary biliary cirrhosis. *Scand. J. Gastroenterol.* 1990; 25: 119-126
4. Wiesner R.H. et al. Primary sclerosing cholangitis,; natural history, prognostic factors and survival analysis. *Hepatology* 1989; 10: 430-436
5. Ricci P. et al. A prognostic model for the outcome of liver transplantation in patients with cholestatic liver disease. *Hepatology* 1997; 25: 672-677
6. Neuberger J. et al. Pretransplant prediction of prognosis after liver transplantation in primary sclerosing cholangitis using a Cox regression model. *Hepatology* 1999; 29: 1375-1379
7. Crippin J.S. Liver transplantation for cholestatic liver disease: screening and assessment of risk factors. *Liver Transplantation and Surgery* 1998; 4(suppl.1): S2-S8
8. Ray Kim W. et al. Optimum timing of liver transplantation for Primary Biliary Cirrhosis. *Hepatology* 1998; 28: 33-38
9. Benhamou J.P. Indications for liver transplantation in primary biliary cirrhosis. *Hepatology* 1994; 20: 11S-13S
10. Harrison J., Mc Master P. The role of orthotopic liver transplantation in the management of sclerosing cholangitis. *Hepatology* 1994; 20: 14S-19S
11. Ahrendt S.A. et al. Primary sclerosing cholangitis. Resect, dilate or transplant? *Ann. Surg.* 1998; 227: 412-423
12. Nashan B. et al. Biliary malignancies in primary sclerosing cholangitis: timing for liver transplantation. *Hepatology* 1996; 23: 1105-1111
13. Meyer C.G. et al. Liver transplantation for cholangiocarcinoma: results in 207 patients. *Hepatology* 2000; 69: 1633-1637

### **Hanno inoltre collaborato:**

***Daniele Alberti, Pier Luigi Calvo, Antonio Colecchia, Vittorio Corno, Paola Della Guardia, Francesca Foschia, Mario Fracchia, Maurizio Kock, Giampiero Macarri, Riccardo Marmo, Luca Marucci, Gianluca Rotondano.***