Classificazione dei calcoli biliari e implicazioni clinico-terapeutiche

Ann. Ital. Chir., LXIX, 6, 1998

F. CETTA

Istituto di Clinica Chirurgica, Università di Siena
Cattedra di Semeiotica Chirurgica
Direttore: Prof. Francesco Cetta

Abstract

CLASSIFICATION OF GALLSTONES AND CLINICAL THERAPEUTIC IMPLICATIONS

A new classiffcation of gallstones is reported, which has interesting implications for diagnostic and therapeutic purposes. Gallstones heve been divided according to "type" into the following cathegories: cholesterol (single, multiple), mixed, black pigment, brown pigment, combination and composite. In addition, gallstones primarily formed within the gallbladder have been distinguished from those initially formed in the common duct (before and after surgery) and within the intrahepatic ducts. Stone type and composition have been related to symptoms, on the basis of a new view, according to which gallstones are not a unique entity, but a heterogeneous disease including different entities, each of which has its own pathogenesis, clinical manifestations, biological behaviour and also deserves a different treatment. The proper treatment should be appropriate to the individual and his stones.
Therapeutic guide-lines are suggested for each type of stones, in particular for stones complicated by cholangitis, pancreatitis, or for common duct stones concomitantly found with gallbladder stones. For the last group, techniques and therapeutic options preserving the function of the sphincter of Oddi are recommended. Suggestions are also reported concerning the treatment of various types of hepatolithiasis: primary, i.e. associated with cystics intrahepatic bile duct dilatation; post-surgical, i.e. occurring cranially to a biliary enteric anastomosis; secondary, i.e. associated with concomitant gallbladder and common duct stones.
Key words: Biliary, classification.

Riassunto

Viene descritta una nuova classificazione dei calcoli biliari, che presenta implicazioni di ordine diagnostico-terapeutico degne di interesse. I calcoli biliari sono stati suddivisi sulla base del loro "tipo" nei seguenti sottogroppi: colesterinici (singoli o multipli), misti, pigmentari neri, pigmentari bruni, di combinazione e compositi. Inoltre i calcoli formatisi primitivamente nella colecisti sono stati distinti da quelli inizialmente formatesi nel coledoco (prima e dopo chirurgia biliare) e/o all'interno dei dotti intraepatici. Il tipo e la composizione dei calcoli sono stati correlati con i vari sintomi sulla scorta di una nuova impostazione, secondo la quale i calcoli biliari non sono un'unica entità, ma

Per calcolo biliare s'intende una concrezione mobile originata all'interno della colecisti e/o dei dotti biliari intra- ed extraepatici. La stasi biliare è la "conditio sine qua non" perchè si formino i calcoli anche se la stasi può interessare solo un settore (colecisti, dotti intraepatici) o addirittura essere limitata ad un "microambiente", come uno dei seni di Rokitanski-Aschoff della colecisti (1-7).
I calcoli biliari non sono una malattia unica, ma un'entità eterogenea (8), che comprende almeno tre tipi di calcoli completamente diversi tra loro: i calcoli colesterinici o a prevalenza colesterinica (solo per i quali può avere una qualche importanza il contenuto di colesterolo nella bile) e i calcoli pigmentari, distinguibili semplicemente in base al colore in neri o bruni, per i quali invece la soprassaturazione in colesterolo non è di alcuna importanza. Esistono poi i calcoli di combinazione o misti (cioè i calcoli con un nucleo centrale di un certo tipo ed una parte periferica di un altro tipo) e la litiasi "composita", cioè quello che si verifica quando all'interno della stessa colecisti sono presenti contemporaneamente calcoli interamente colesterinici e calcoli interamente pigmentari. La prevalenza dei vari tipi di litiasi è funzione anche della metodica di accertamento. Casistiche basate sulla diagnosi ultrasonografica non possono andare oltre l'accertamento generico dell'esistenza del calcolo e non sono in grado di riconoscere con sicurezza i calcoli pigmentari o, in particolare, la litiasi composita, ma sono frequentemente usate per studi epidemiologici su popolazioni. Le casistiche chirurgiche (o autoptiche) sono le uniche che permettono una esatta classificazione dei calcoli, ma tendono a selezionare i quadri che più frequentemente danno disturbi o vanno incontro a complicazioni.
In un nostro recente studio prospettico effettuato ini-

una malattia eterogenea che comprende quadri patologici diversi, ognuno dei quali ha patogenesi, quadro clinico e comportamento biologico diversi e quindi necessita di un diverso approccio terapeutico. Il trattamento ideale dovrebbe essere appropriato a ciascun individuo, ed ai suoi calcoli, come un abito su misura. Vengono suggerite linee guida terapeutiche per ciascun tipo di calcolo, in particolare per i calcoli complicati da colangite, pancreite, o per i calcoli coledocici diagnosticati in concomitanza con calcoli colecistici. Per quest'ultimo gruppo, vengono raccomandate quelle tecniche e/o opzioni terapeutiche, che preservano la funzione dello sfintere di Oddi. Viene suggerito anche il trattamento dei vari tipi di epatolistiasi: primitiva, cioè associata a dilatazione cistica delle vie biliari intraepatiche; postchirurgica, cioè formatasi a monte di un'anastomosi bilio-digestiva stenotica; secondaria, cioè associata a contemporanea calcolosi colecisti-coledocica.
Parole chiave: Calcolosi biliare e classificazione.

zialmente su 1000 (9) e attualmente su 2000 casi consecutivi di calcolosi biliare, in cui l'analisi dei calcoli è stata costantemente verificata anche mediante spettroscopia ad infrarossi e/o diffrattometria a raggi X, i calcoli colesterinici o a prevalenza colesterinica sono risultati il 60%, di cui meno del 5% colesterinici puri (lo sono solo i calcoli unici piccoli), 25% colesterinici ovoidali e 35% misti sfaccettati. Una litiasi composita è risultata presente nel 21% dei casi, spesso con calcoli intraparietali di tipo diverso da quelli presenti all'interno del lume della colecisti. I calcoli pigmentari neri puri sono risultati presenti nel'8.5% e i calcoli bruni nel 6.5% dei casi (Tab. I).

Questi ultimi sono una vera e propria malattia a sè stante (9-12), perchè sono provocati dalla "stasi" e dall'infezione, in particolare da E. Coli, che è in grado di produrre enzimi come la beta-glucuronidasi e le fosfolipasi, che scindono i normali componenti della bile, determinando la precipitazione dei caratteristici costituenti di questi calcoli, che sono il bilirubinato ed il palmitato di calcio, mentre il colesterolo, anche se presente, rappresenta di solito meno del 10% del peso di questo tipo di calcoli. Si tratta quindi di una vera e propria malattia infettiva, anche se non contagiosa che, purtroppo, una volta instauratasi, si automantiene attraverso il circolo vizioso infezione-stasi-infezione (9-11). I calcoli bruni si formano elettivamente nella via biliare principale, invece che nella colecisti (negli anziani ultrasettantenni possono formarsi anche nella colecisti) (9), sia nelle vie biliari intraepatiche (ma solo il 60% dei calcoli intraepatici sono bruni), che, più frequentemente nell'epatocoledoco, per lo più a monte di una stenosi dello sfintere di Oddi, come ad esempio succede dopo sfinterotomia chirurgica e/o endoscopica (13-14). Sono quindi i classici calcoli "primitivi" del coledoco o "recidivi" veri, nel senso che si sono formati inizialmente laddove vengono poi rinvenuti, cioè nel coledoco, di solito dopo colecistectomia accompagnata da sfinterotomia o altre procedure chirurgiche che alterino o by-passino lo sfintere di Oddi, facilitando quindi il passaggio dei batteri dal duodeno nella via biliare. Vanno distinti dai calcoli "secondari", cioè inizialmente formatisi nella colecisti e successivamente migrati nel coledoco attraverso il cistico o "dimenticati" all'epoca di un pregresso intervento (calcoli residui) (14). I calcoli recidivi veri o primitivi del coledoco sono facilmente riconoscibili dal chirurgo al momento dell'intervento perchè sono bruni, terrosi, friabili, ed in sezione trasversa si presentano costituiti, sia nel centro che nella periferia, da strati concentrici alternati più chiari e più scuri. Contengono corpi batterici nel loro interno (sono calcoli infettivi e raccontano la loro storia!) e presentano (cosa non riportata sui testi!) un caratteristico odore "fecale".

I calcoli residui, invece, o sono interamente colesterinici, talora addirittura misti sfaccettati, denuncianti la loro originaria formazione colecistica o presentano comunque un nucleo centrale colesterinico, a struttura "radiata", su cui può essersi sovrapposta una parte periferica, anche pigmentaria bruna, dovuta alla secondaria deposizione di materiale "infettivo", per la prolungata persistenza all'interno del coledoco di un nucleo originariamente formatosi altrove (5).

Quali sono le ripercussioni di rilevanza chirurgica e/o comunque di importanza clinica che derivano da una corretta classificazione dei calcoli biliari? Una precisa classificazione è la base per qualsiasi studio clinico, patologico, epidemiologico, ma, cosa non da tutti nota, fornisce importanti informazioni anche sulle cause che han-

Tab. I - CLASSIFICAZIONE DEI CALCOLI BILIARI E COMPOSIZIONE A SECONDA DEL TIPO (N=2000)

		Composizione				
	%	*Colesterolo*	*Bilirubinato*	*Carbonato*	*Palmitato*	*Fosfato*
Colesterinici singoli	25%	>70%	tracce	5%	–	≠
Combinazione		nucleo	periferia	periferia	periferia	–
Colesterinici multipli	35%	>70%	tracce	–	–	–
Misti sfaccettati		>60%	5-10%	5%	tracce	–
Pigmentari neri	8,5	–	>70%	>5-10%	–	si
Pigmentari bruni	6,5	<15%	>50%	–	>15%	–
Compositi	21	variabile	–	–	–	–

no determinato la formazione di quel tipo di calcoli, sui fattori di rischio e sui meccanismi patogenetici, che il chirurgo può cercare di lasciare inalterati o di modificare. Considerare i calcoli biliari un'entità eterogenea invece che un'unica entità influenza notevolmente non solo future ricerche sulla patogenesi dei calcoli, ma anche eventuali studi epidemiologici di correlazione tra calcoli biliari e neoplasie dell'apparato digerente (1). Abbiamo recentemente osservato che i calcoli colesterinici o di combinazione di lunga durata presentano una significativa associazione (nei confronti dei calcoli bruni e neri) con il carcinoma della colecisti squamocellulare o adenosquamoso. Inoltre sono significativamente associati con il carcinoma del colon destro, ma non con quello del colon sinistro o del retto ($p<0.001$) (1, 15). L'aver messo in relazione i calcoli biliari come unica entità con tutti i carcinomi della colecisti o a tutti i carcinomi del colon, anch'essi considerati come un tutt'uno, è stata probabilmente una delle cause dei risultati spesso discordanti ottenuti in passato in questo tipo di correlazioni tra litiasi biliare e neoplasie digestive. Una corretta classificazione dei calcoli biliare consente anche di prevedere l'abituale comportamento biologico del calcolo. Infatti, come ho avuto modo di sottolineare in un recente articolo su Hepatology (16), i sintomi legati alla litiasi non sono semplicemente dovuti al "caso" (l'ittero si verifica nel 20%, la pancreatite nel 10% e ciò avviene indifferentemente in tutti i tipi di calcoli), ma i vari sintomi sono in gran parte conseguenza dei rapporti dinamici tra il contenuto (cioè il tipo e il numero di calcoli, il diametro, la forma, la consistenza) ed il contenente (parete della colecisti, infundibolo, dotto cistico, epatocoledoco, calibro del tratto terminale, modalità di inserzione del dotto cistico sul coledoco, etc.).

Appare quindi chiaro come il calcolo "asintomatico" tanto caro ai gastroenterologi (18-20), è sempre il solito, cioè il calcolo unico colesterinico. che ha raggiunto un diametro di 1-1.5 cm, che ne impedisce la migrazione attraverso il cistico e che può rimanere perfettamente "asintomatico" per 20 anni e più.

Negli studi epidemiologici (18-20) si arruola una grossa proporzione di calcoli di questo tipo, apparentemente "buoni", mentre i microcalcoli e lo sludge biliare che si formano ad esempio dopo gastrectomia totale e nutrizione parenterale (21) non verranno mai arruolati, perchè richiedono solitamente un trattamento immediato, addirittura d'urgenza, per ittero o pancreatite. Questo "bias" metodologico, (la preselezione che si verifica anche negli studi su popolazioni "libere" fa si che vengano sempre inseriti i calcoli di lunga durata e molto raramente quelli che danno una sintomatologia importante già appena formatisi) è responsabile delle discrepanze che esistono tra la storia naturale della calcolosi raccontata dagli "studi epidemiologici" (18-20) e la storia della malattia quale si evince da una serie di pazienti chirurgici consecutivi (22). Non sono gli stessi pazienti! Le due casistiche non sono comparabili, anche se possono essere considerate come complementari.

Un dato di estrema importanza è che il tipo di calcolo predetermina in parte la sua storia (Tab. II).

Pertanto i calcoli piccoli, appena formati, possono dare origine ad ittero e/o pancreatite perchè migrano più facilmente attraverso il cistico. Tuttavia, anche il diametro del cistico ha la sua importanza, così come la sua inserzione. Le pancreatiti sono risultate particolarmente frequenti in caso di cistico a spirale che sbocca molto in basso e medialmente (23). Questo particolare tipo di inserzione del cistico, oltre che all'esame colangiografico può essere sospettato tutte le volte che si incontra un'arteria cistica antero-inferiore rispetto al dotto cistico, invece che nella classica sede nel triangolo di Calot.

I calcoli pigmentari neri si formano esclusivamente nella colecisti (al contrario dei calcoli bruni che si formano primitivamente nel coledoco) (9). Non si associano a soprassaturazione della bile in colesterolo. Sono frequenti nei pazienti con cirrosi e/o malattie emolitiche (9), ma nella maggior parte dei casi non sembrano avere alcun fattore di rischio generale evidente. Sono quasi sempre piccoli o piccolissimi e si possono trovare all'intervento sia come calcoli endocolecistici che come calcoli intraparietali, all'interno dei seni di Rokitansky-Aschoff (24-25), da cui poi migrano nel lume principale della colecisti e, quindi, attraverso il cistico, nel coledoco. Sono frequentemente irregolari, spiculari nel 40% dei casi, perchè contengono carbonato e/o fosfato di calcio (Tab. II). Per queste caratteristiche sono i calcoli che più frequentemente danno pancreatite. Tuttavia, siccome non recidivano mai dopo colecistectomia, perchè si possono formare solo nella colecisti, di solito la semplice colecistectomia laparoscopica (senza drenaggio coledocico o sfinterotomia endoscopica), una volta regredito l'episodio pancreatitico acuto, costituisce il trattamento defi-

Tab. II - CORRELAZIONE TRA TIPO DI CALCOLI E SINTOMATOLOGIA

	Colica	*Ittero*	*Pancreatite*	*Colangite*	*Fistola biliare*	*Carcinoma*
Colesterinici singoli	+	-	-	-	++	+++
Colesterinici multipli	++	++	+	+-	-	+-
Misti sfaccettati	++	++	+	+-	-	+-
Pigmentari neri	++	++	+++	-	-	-
Pigmentari bruni	+	+++	+	+++	-	-
Compositi	++	++	++	+	+	+++

nitivo. I microcalcoli neri quindi possono formarsi inizialmente all'interno di microdiverticoli della parete colecistica (24-25), sia in pazienti senza altri tipi di calcoli, che in pazienti con calcolo unico colesterinico il quale, a causa di ripetuti intermittenti episodi di ostruzione dell'infundibolo favorisce e potenzia la formazione di una colecisti "a celle e colonne", analogamente a quanto si verifica con la vescica a celle e colonne dell'ipertrofia prostatica. Sono frequentemente riconoscibili all'ecografia, anche prima dell'intervento, perchè provocano un reperto caratteristico, l'artefatto "comet-tail" (coda di cometa) (26). Ciò permette di spiegare come un paziente con "apparente" diagnosi ecografica di calcolo unico colesterinico possa nel corso della storia naturale della sua malattia manifestare coliche subentranti, ed anche ittero e/o pancreatite. Si è formata, infatti, una seconda popolazione di calcoli, che all'inizio, quando precipitano all'interno della parete, sono neri; poi, una volta passati nel lume colecistico, possono costituire il nucleo per la precipitazione di cristalli colesterinici e dar luogo alla formazione di calcoli a prevalente contenuto colesterinico o misti. Di solito la ripresa di sintomatologia acuta in un paziente notoriamente affetto da litiasi unica coincide con la formazione di questa 2ª popolazione litiasica. Tuttavia, il calcolo "silente" è responsabile di complicanze ancora più gravi. Infatti le tre complicanze, gravate da morbilità e mortalità maggiore, come la fistola colecistoduodenale, l'ileo biliare ed il cancro della colecisti sono tutte associate (e secondarie!) alla presenza di questi grossi calcoli colesterinici di lunga durata (>20-30 anni). Anche la colecisti a porcellana, frequentemente associata a carcinoma, si riscontra nei pazienti con calcoli colesterinici "silenti", di lunga durata (27).

Pertanto il famoso calcolo "asintomatico", che non dà disturbi fino ai 50 anni, dopo i 65-70 anni può essere responsabile di gravissime complicazioni (morbilità elevatissima; mortalità 20-80%).

In particolare, per quanto riguarda il cancro della colecisti, nostri recenti studi (28-31) hanno dimostrato che esiste una correlazione tra tipo e durata dei calcoli e istotipo di cancro della colecisti. Infatti, alle 2 estremità dello spettro patologico del cancro della colecisti, sono presenti da una parte il carcinoma squamocellulare o adenosquamoso, quasi sempre associato a calcoli colesterinici o di combinazione o compositi di grosse dimensioni e di lunga durata (> 1,5 cm di diametro; > 20 anni di persistenza) e, dall'altra, il carcinoma papillifero, che addirittura è un tipo di tumore della colecisti che non è affatto associato a calcoli, mentre appare frequente associato a "long common channel" (cioè ad un lungo tratto comune prepapillare) e a frequente reflusso pancreato-biliare. Esistono quindi 2 tipi di carcinoma della colecisti, uno associato a litiasi (in particolare a quella di tipo colesterinico) ed uno, che non ha alcuna relazione con la litiasi. È verosimile che si tratti di 2 malattie diverse, che presentano anche alterazioni genetiche differenti (29). In particolare, per quanto riguarda il carcinoma della colecisti associato a calcoli colesterinici di lunga durata abbiamo recentemente dimostrato che, in una casistica di pazienti chirurgici consecutivi, oltre il 40% dei soggetti con cancro della colecisti o non sapeva affatto di essere affetto da litiasi o era stato completamente asintomatico negli ultimi 15 anni (31). Simili osservazioni sono state riportate anche da altri (32).

Per quanto riguarda i calcoli epatocoledocici o intraepatici, abbiamo recentemente suggerito che i calcoli biliari non si formano solitamente in una sede diversa dalla colecisti, in assenza di stasi biliare settoriale, indipendentemente da qualsiasi alterazione a livello della composizione della bile. Questa affermazione ha importanti implicazioni sia epidemiologiche, che patologiche e cliniche. Infatti è stato suggerito che l'adozione di una dieta "occidentale" nei paesi Orientali è responsabile dell'aumentata incidenza di calcoli colesterinici di origine colecistica (33-35). Al contrario, l'aumento relativo di calcoli colesterinici versus calcoli pigmentari bruni recentemente osservato all'interno dei dotti intraepatici (33-34) dovrebbe essere il risultato più dell'aumento dell'igiene ambientale, che ha portato ad una riduzione delle infestazioni da parassiti e delle infezioni, in particolare da E. Coli, ad esse associate, che di un effettivo incremento di calcoli colesterinici, primitivamente formatisi nei dotti intraepatici a causa di fattori dietetici o metabolici (36-38). Infatti, fattori metabolici possono difficilmente essere chiamati in causa come responsabili isolati della formazione di calcoli all'interno dei dotti intraepatici, in assenza di concomitante stasi biliare settoriale (36-38). L'ipotesi che una dieta a basso contenuto proteico, diminuendo la concentrazione di glucurolattone (un inibitore della beta-glucuronidasi) porti ad un'aumentata incidenza di calcoli bruni sia nei dotti intra- che extra-epatici, semplicemente per deficit proteico, è tutt'altro che provata. Nostre recenti osservazioni nel corso di uno studio prospettico in pazienti, che hanno formato calcoli pigmentari bruni postcolecistectomia, hanno dimostrato che, mentre l'infezione biliare, l'età avanzata e la pregressa sfinterotomia rappresentavano fattori di rischio significativamente rilevanti ($p<0.001$), i fattori dietetici ed in particolare una dieta povera di grassi e proteine, era invece di scarsa importanza nella genesi dei calcoli bruni (38). Questi ultimi, tipici calcoli "infettivi", presentano in realtà una genesi multifattoriale, in cui accanto alla presenza di germi $>10^6$/ml all'interno della via biliare, è importante anche il tipo di batteri (E. Coli è più litogeno degli altri), l'età del paziente, la presenza di un reflusso duodenobiliare, come dopo sfinterotomia sia chirurgica che endoscopica (che favorisce il passaggio nella bile di fosfolipasi anche di origine pancreatica, oltre che di batteri). Lo stesso meccanismo e gli stessi fattori che favoriscono la genesi dei calcoli bruni sono anche responsabili della ostruzione delle endoprotesi biliari da parte di "sludge", causato dalla triade stasi, infezione e corpo estraneo (39-40). Un altro fattore su cui finora non era stato posto sufficientemente l'accento è la con-

taminazione del succo duodenale. Il succo duodenale è "sterile" nel soggetto giovane e sano. Con l'età il duodeno tende ad essere colonizzato dai batteri provenienti dai tratti inferiori del digerente incluso l'E. Coli. Tuttavia esiste una variabilità individuale, per cui si osservano soggetti il cui duodeno non contiene E. Coli nemmeno ad 80 anni. È ovvio che l'effetto di una sfinterotomia sulla successiva incidenza di batteriobilia dipenderà notevolmente da questa variabile (cioè presenza o assenza di batteri patologici in duodeno) e quindi gli effetti negativi a medio e lungo termine della sfinterotomia oltre che dalla variabile incidenza di "stenosi" postsfinterotomia, dipenderanno anche dall'età del paziente al momento della sfinterotomia e al momento dello studio (41) e dalla presenza o meno di batteri in duodeno (13-14). In un recente studio prospettico (14), è risultato che, l'11% dei pazienti con pregressa sfinterotomia chirurgica ed il 9% di quelli con sfinterotomia endoscopica, per effetto della somma dei fattori summenzionati, dopo un follow-up medio di 6 anni (range 3-27 anni) presentavano calcoli coledocici recidivi bruni, cioè neoformatisi nella via biliare principale, di tipo diverso da quelli presenti all'epoca della colecistectomia, che erano colesterinici o misti.

I calcoli coledocici postcolecistectomia possono essere classificati (5-14) (Tab. III) in: *recidivi bruni , recidivi contenenti materiale di sutura* o fitobezoari (che a loro volta possono essere di tipo bruno - e allora il corpo estraneo funge da co-fattore, insieme all'infezione e alla stasi - o di tipo colesterinico, misto o anche pigmentario nero -che invece non si formano mai al di fuori della colecisti, a meno che non ci sia un corpo estraneo endoluminale a fungere da nucleo e a determinare un ostacolo al normale flusso biliare, cioè una stasi relativa), e *calcoli residui,* i quali sono calcoli dimenticati all'epoca del pregresso intervento e presentano sempre un nucleo centrale colesterinico a struttura raggiata, che ne ricorda l'origine colecistica. Esiste infine un quarto tipo di calcolo postcolecistectomia,sempre colesterinico o misto, non associato a filo di sutura o clip metallica, che si è formato sicuramente dopo la colecistectomia anche se non primitivamente nel coledoco. È il calcolo riformatosi in un moncone cistico lungo. Questo calcolo può diventare sintomatico da 2 a 30 anni dopo l'intervento. È dovuto verosimilmente ad un meccanismo patogenetico "di tipo colecistico", con il moncone cistico che funge da neocolecisti. È questa un'evenienza ormai ben documentata, per cui il moncone cistico, in maniera ancora non ben chiara, in una percentuale di casi non prevedibile a priori (esistono calcoli riformatisi in un moncone cistico di 1 cm e pazienti con moncone cistico >5-7 cm che a distanza di 27 anni non avevano mai riformato calcoli), determina la riformazione di calcoli "colesterinici" (42).

Una corretta classificazione dei calcoli postcolecistectomia è compito facile, in quanto può essere effettuata dal chirurgo in sala operatoria, dopo semplice "cross-section" del calcolo. La classificazione dei calcoli può guidare la successiva condotta terapeutica. Infatti, mentre nel caso dei calcoli residui o anche di calcoli colesterinici o misti contenenti materiale di sutura, di origine colecistica, la semplice rimozione dei calcoli, senza alcun intervento di drenaggio aggiuntivo (sfinterotomia, anastomosi biliodigestiva) rappresenta un intervento curativo e duraturo e previene l'11% di calcoli bruni recidivi postsfinterotomia, nel caso di calcoli riformatisi in un moncone cistico lungo, è necessario associare anche l'asportazione del moncone cistico. Nel caso infine di reperto esclusivo di calcoli bruni, legati al circolo vizioso infezione-stasi-infezione, è sicuramente prevedibile una recidiva dei calcoli, perchè la semplice rimozione di quelli esistenti lascia inalterati i fattori patogenetici del circolo vizioso. In questi casi, invece che ragionare in termini di trattamento ad intento curativo e duraturo, in considerazione dell'età e delle condizioni generali del paziente, può essere opportuno attuare la migliore "palliazione", cioè quella che consente ad esempio la remissione dell'ittero e/o della colangite acuta con minori rischi ed effetti collaterali. Quindi, anche se tali calcoli sono stati determinati ad esempio da una pregressa sfinterotomia, ripetute sfinterotomie endoscopiche (destinate a restenosi) possono essere procedimenti congrui, anche se bisogna essere coscienti (ed informare il paziente!) che la sua malattia non guarirà mai in maniera definitiva. Un'anastomosi bilio-digestiva sarebbe un procedimento più congruo (gravato però da un maggior rischio operatorio!). Tuttavia sarebbe anch'esso un procedimento "palliativo", perchè ormai le pareti della via biliare sono cronicamente "infiammate" e colonizzate dai batteri. Avrebbe però il vantaggio di poter essere molto ampia e quindi meno

Tab. III - CALCOLI COLEDOCICI

	Patogenesi	*Infezione*	*Fattori di rischio*	*Trattamento*
Primitivi o recidivi veri	infezione	si	pregressa SFT	Re-SFT o anastomosi BD
Secondari o residui (origine colecistica)	incompletezza del 1° intervento	possibile	misdiagnosi	rimozione dei calcoli
Associati a moncone cistico lungo	microcolecisti residua	rara	iatrogeni	rimozione calcoli e moncone cistico
Contenenti corpi estranei	nucleazione eterologa	possibile	iatrogeni	rimozione calcoli

SFT = sfinterotomia; BD = biliodigestiva.

soggetta a "stenosi" e perciò meno "sintomatica". Infatti, anche dopo un'anastomosi bilio-digestiva ampia si riformano degli ammassi di "sludge" biliare. Però, danno meno frequentemente colangite clinicamente evidente con febbre e brivido, perchè meno frequentemente provocano una brusca iperpressione intraluminale, che determina il passaggio dalla bile nel circolo ematico di batteri o di tossine da essi prodotte.

Una corretta classificazione dei calcoli ed un'adeguata conoscenza dei meccanismi che ne determinano la formazione è di fondamentale importanza non solo per conoscere "le storie naturali" dei vari tipi di calcoli, e quindi le loro verosimili "diverse" complicanze, ma anche per guidare il loro corretto trattamento. Ciò è soprattutto importante in presenza di calcolosi coledocica associata a calcolosi colecistica nella presente era della colecistectomia laparoscopica (43-49). Infatti, il corretto trattamento della calcolosi coledocica concomitante (sfinterotomia endoscopica prima o dopo; colecistectomia laparoscopica e "attesa vigile"; trattamento della calcolosi colecistica e coledocica interamente per via laparoscopica) (43-49), oltre che dall'esperienza del team locale e dalla padronanza delle varie tecniche e dalle condizioni generali del paziente, dovrebbe essere guidato anche dal tipo di calcoli presenti. Infatti, in presenza di 1-2 calcoli coledocici colesterinici o sfaccettati, è molto meglio l'asportazione transcistica o anche transcoledocica per via laparoscopica (48) rispetto ad una sfinterotomia endoscopica che è spesso associata ad effetti collaterali importanti (calcoli recidivi) in una significativa percentuale di pazienti, mentre probabilmente la sfinterotomia endoscopica è un procedimento meno dannoso in presenza di calcoli bruni (la "barriera" bilio-digestiva è già permanentemente alterata), la semplice colecistectomia laparoscopica può essere sufficiente in caso di microcalcoli o fango biliare nero (che si formano solo nella colecisti e non recidivano), senza esplorazione chirurgica del coledoco, anche in caso di pregresso ittero e/o pancreatite e la chirurgia a cielo aperto è sicuramente tuttora il miglior procedimento in caso di calcolosi coledocica multipla (>20-30 calcoli) o di "empierrement choledocienne".

Una considerazione a parte meritano i calcoli intraepatici. In Occidente, la maggior parte dei calcoli rinvenuti all'interno dei dotti intraepatici sono di origine colecistica. Questi non hanno alcuna tendenza a riformarsi dopo colecistectomia. Se teoricamente la rimozione dei calcoli intraepatici di origine colecistica fosse completa, sarebbe un procedimento sufficiente. Al contrario, i calcoli intraepatici primitivi, formatisi cioè al di sopra della convergenza degli epatici a causa di una stasi biliare locale, richiedono un trattamento differente. L'unico trattamento definitivo per l'epatolitiasi è la resezione epatica, cioè l'asportazione completa dei segmenti affetti. Quando la malattia è estesa ad entrambi i lobi, è necessario un trattamento multidisciplinare. In questi casi, successo significa "la migliore palliazione possibile". Certamente l'impiego di agenti litolitici come l'acido ursodesossicolico (anche se in grado di sciogliere i calcoli intraepatici) non può costituire il trattamento definitivo nemmeno per quei calcoli intraepatici colesterinici (che rappresentano oggigiorno circa il 30-40% di tutti i calcoli intraepatici), che si riscontrano talora anche nella malattia di Caroli diffusa o settoriale o nella dilatazione cistica dei dotti biliari. A dispetto di una possibile dissoluzione iniziale, infatti, tutti i calcoli formatisi cranialmente rispetto ad una stenosi, a causa di stasi biliare locale, sono destinati inevitabilmente a recidivare, se la stenosi persiste.

In conclusione, sulla base delle più recenti acquisizioni: 1) i calcoli biliari non sono un'unica malattia; 2) sono classificabili in base al tipo (più che al contenuto in colesterolo); 3) la classificazione può essere fatta dal chirurgo in sala operatoria (basta sezionare il calcolo in due parti); 4) il tipo di calcolo predetermina in parte la sua storia, nel senso che a calcoli diversi corrisponde una diversa incidenza di complicanze differenti; 5) una corretta classificazione dei calcoli non è importante solo ai fini epidemiologici o patogenetici, ma presenta notevoli risvolti di tipo clinico-terapeutico, in quanto il tipo di calcolo può (e forse deve) far selezionare il trattamento più opportuno per quella "malattia" oltre che per quel particolare tipo di paziente, come "un abito su misura" (43).

Bibliografia

1) Cetta F., Lombardo F., Giubbolini M., Baldi C., Cariati A.: *Classification of gallstones and epidemiologic studies.* Dig Dis Sci, 40:2189-2191, 1995.

2) Cetta F., Bralia A., De Nisi A., Petrini C.: *Physicochemical and microbiological features of recurrent and secondary common duct stones.* Gastroenterology, 86:1313, 1984.

3) Cetta F., Tomassini E., Saggese N.: *Physicochemical analysis of pigment biliary stones.* Chir Epatobil, 4:173-182, 1985.

4) Cetta F., Tanzini G., Sianesi M., Farinon A., Zanella E., Armenio S.: *Biliary sludge and microlithiasis: composition, pathogenesis and clinical significance.* In: Montorsi M. Granelli P., eds. *Proceedings 26th World Congr Int Coll Surg* VI, Monduzzi Publ., Bologna, 345-348, 1988.

5) Cetta F: *Classification, composition and significance of common duct stones after cholecystectomy.* In: Gozzetti Ed. Proced. 1st Congr Italian Chap HPB Surg Esserre Publ Bologna, 289-299, 1989.

6) Cetta F., Lombardo F., Giubbolini M., Baldi C., Cariati A: *Quantity and location of stone compounds, not the more presence in small amounts within the stone fabric, are important factors for the correct classification of the gallstones and a better knowledge of their pathogenesis.* Hepatology, 1285-1287, 1995.

7) Cetta F., Lombardo F: *Hypercalcemia, calcium in bile and calcium in gallstones.* Gastroenterology, 109:1720-1722; 1995.

8) Cetta F., Lombardo F., Cappelli A., Giubbolini M: *Gallstones: different diseases, not a unique entity. I° Implications for epidemiologic studies.* Gastroenterology, 104:A354, 1993.

9) Cetta F: *The role of bacteria in pigment gallstone disease.* Ann Surg, 213:315-326, 1991.

10) Cetta F.: *Bile infection documented as initial event in the pathogenesis of brown pigment biliary stones.* Hepatology, 6:482-489, 1986.

11) Cetta F: *Bacteria and pathogenesis of gallstones.* Gastroenterology, 109:2050-2052, 1995.

12) Kaufman H.S.., Magnuson T.H., Lillemoe K.D., Frasca P., Pitt H.A.: *The role of bacteria in gallbladder and common duct stone formation.* Ann Surg, 104:A369, 1993.

13) Cetta F: *The possible role of sphincteroplasty and surgical sphincterotomy in the pathogenesis of recurrent common duct brown stones.* HPB Surg, 4:261-270, 1991.

14) Cetta F: *Do surgical and endoscopic sphincterotomy prevent or facilitate recurrent common duct stone formation?* Arch Surg, 29-336, 1993.

15) Cetta F., Tanzini G., Civitelli S., Pacchiarotti MC., Giubbolini M., Lombardo F.: *Relationships among gallstones, carcinoma of the gallbladder and carcinoma of the colon.* Gastroenterology, 104:A356, 1993.

16) Cetta F: *Biliary sludge: necessity for a better distinction between crushable and not crushable microconcrements. Sludge is responsible for symptoms not by itself, but also in relationship to the variability of the container, i.e., the bile tract wall.* Hepatology, 23:191-192, 1996.

17) Lee S.P., Hayashi A., Kim Y.S.: *Biliary sludge: curiosity or culprit?* Hepatology, 20:523-525, 1994.

18) Attili A.F., De Santi A., Repice A.M., Maselli S. and the GREPCO group: *The natural history of gallstones. The GREPCO experience.* Hepatology, 21:656-660, 1995.

19) Thistle J.L., Cleary M.S., Lachin J.M., Tyor M.P., Hersh T.: The Steering Committee of the National Cooperative Gallstone Study Group: *The natural history of cholelithiasis: The National Cooperative Gallstone Study.* Ann Intern Med, 101:171-175, 1984.

20) Wenckert A., Robertson B.: *The natural course of gallstone disease: eleven year review of 781 non operated cases.* Gastroenterology, 50:376-381, 1986.

21) Cetta F., Calomino N., Malerba M., Giubbolini M., Lombardo F.: *Every type of gallstones can form after total gastrectomy and total parenteral nutrition.* Gastroenterology, 104:A353, 1993.

22) Cetta F.: *The natural history of gallstones. A reappraisal.* Gastroenterology, 108:A412, 1995.

23) Cetta F., Lombardo F., Giubbolini M., Baldi C., Cariati A: *Stone type (black pigment spicular stones) and a low insertion of the cystic duct are important determinants of gallstone pancreatitis.* Gastroenterology, 108:A411, 1995.

24) Cetta F., Cariati A., Lombardo F., Giubbolini M.: *Black microstones form in the fundus of Rokitansky-Aschoff sinuses of patients without increased content of unconjugated bilirubin in the bile.* Gastroenterology, 104:A353, 1993.

25) Cetta F., Lombardo F., Malet P.F.: *Black pigment gallstones with cholesterol gallstones in the same gallbladder.* Dig Dis Sci, 40:534-538, 1995.

26) Cetta F., Lombardo F., Guidoni E.: *The comet tail artifact in ultrasound imaging of the gallbladder. Is it a marker of intraparietal black microlithiasis?* Gastroenterology, 102:A307, 1992.

27) Cetta F Giubbolini M., Baldi C., Lombardo F: *The pathologic significance of "porcelain gallbladder" and its possible relationship to gallbladder carcinoma.* In: *Bresadola F. Ed.* Proceedings 18° Cong SIRC. New Magazine Publ, 265-271, 1994.

28) Cetta F., Lombardo F., Cariati E.: *Large stones associated with gallbladder carcinoma. Are they markers of long lasting lithiasis?* Gastroenterology, 102:A306, 1992.

29) Cetta F., Lombardo F., Tripodi S.: *Different factors and conditions are associated with two different histotypes of gallbladder carcinoma.* Gastroenterology, 102:A307, 1992.

30) Cetta F., Cariati A., Baldi C., Lombardo F., Barellini L., Andreoli F.: *Different hystotypes of gallbladder carcinoma are associated with different risk factors and are likely to be due to different genetic alterations.* In: Cavallari A., Mazziotti A., Principe A. Eds. *Proceed 2nd World Congr IHPBR.* Monduzzi Publ Bologna Italy, 883-887, 1996.

31) Cetta F., Lombardo F., Baldi C., Giubbolini M., Cariati A: *More than 40 per cent of patients with gallbladder carcinoma associated with gallstones were unaware of having gallstones or had no gallstones related symptoms in the last 15 years.* Gastroenterology, 108: A410, 1995.

32) Diehl A.K.: *Gallstones size and the risk of gallbladder cancer.* JAMA, 250:2323-2326, 1983.

33) Ohta T., Nagakawa T., Takeda T., et al.: *Histological evaluation of the intrahepatic biliary tree in intrahepatic cholesterol stones, including immunohistochemical staining against apolipoprotein A-1.* Hepatology, 17:531-537, 1993.

34) Shoda J., He B., Tanaka N., et al.: *Primary dual defect of cholesterol and bile acid metabolism in liver of patients with intrahepatic calculi.* Gastroenterology, 108:1534-1546, 1995.

35) Kim M.H., Sekeijima J., Lee S.P.: *Primary intrahepatic stones.* Am J Gastroenterol, 90:540-548, 1995.

36) Cetta F., Lombardo F., Cariati A: *The role of the content (decreased level of apolipoprotein A1) and the container (bile duct stricture, sectorial dilatation of the ducts determining bile stasis) in the pathogenesis of hepatolithiasis, either pigment or cholesterol.* Hepatology, 19:1539-1541; 1994.

37) Cetta F., Lombardo F., Giubbolini M., Baldi C., Cariati A., Malet P: *Hepatolithiasis and cholesterol and bile acid metabolism.* Gastroenterology, 110:963-965, 1996.

38) Cetta F: *Bile stasis, due to bile duct stricture, precedes not follows the formation of primary intrahepatic stones, and plays a basic role in their pathogenesis.* Am J Gastroenterol, 91:2451-2452, 1996.

39) Cetta F.: *Endoscopic stenting for palliation of malignant biliary obstruction and formation of bacterial biofilm resulting in stent clogging.* Dig Dis Sci, 42:2052-2053, 1997.

40) Cetta F.: *Prevention of biliary stent clogging.* Am J Gastroenterol, 92:542-543, 1997.

41) Cetta F: *Age of gallstones and age of patients at the time of stone formation. Difference among various types of gallstones.* Gastroenterology, 104:A352, 1993.

42) Cetta F., Lombardo F., Giubbolini M., Baldi C., Garotta F.: *Cholesterol stone recurrence in the cystic remnant after laparoscopic cholecystectomy. The first case report during a follow-up study of patients with or without postoperative bile acids therapy.* Gastroenterology, 108; A409, 1995.

43) Cetta F.: *Common duct stones in the era of laparoscopic cholecystectomy: changing treatments and new pathologic entities.* J Laparoendoscopic Surg, 4:41-44, 1994.

44) Pitt H.A.: *Role of open choledochotomy in the treatment of choledocholithiasis.* Am J Surg, 165:483-486, 1993.

45) Cotton P.B.: *Endoscopic retrograde cholangiopancreatography and laparoscopic cholecystectomy.* Am J Surg, 165:474-478, 1993.

46) Strasberg S.M., Clavien P.A.: *Overview of therapeutic modalities for the treatment of gallstone disease.* Am J Surg, 165:420-426, 1993.

47) Petelin J.B.: *Laparoscopic approach to common duct pathology.* Am J Surg, 165:487-491, 1993.

48) Lezoche E., Paganini A.M.: *Single-stage laparoscopic treatment of gallstones and common bile duct stones in 120 unselected, consecutive patients.* Surg Endosc, 9:1070-1075, 1995.

49) Cetta F.: *Gallstone pancreatics, associated cholangitis, clinical predictors of persistent common duct stones, and ERCP or endoscopic sphincterotomy.* Am J Gastroenterol, 93:493-496, 1998.

Autore corrispondente:

Prof. F. CETTA
Direttore della Cattedra di Semeiotica Chirurgica
Istituto di Clinica Chirurgica, Università di Siena
Nuovo Policlinico
Viale Bracci
53100 SIENA