

Terapia medica della litiasi colecistica

Riflessioni critiche



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

M. ANGELICO

Università di Roma Tor Vergata
Cattedra di Gastroenterologia

La litiasi della colecisti è una patologia di estrema frequenza, che in occidente colpisce circa il 10% della popolazione adulta. In Italia, lo studio policentrico del MICol (1), condotto su un campione random di oltre 33.000 soggetti adulti distribuiti su pressoché tutto il territorio nazionale, ha evidenziato una prevalenza media di litiasi colecistica del 6.4% nel sesso maschile e del 10.4% in quello femminile, a cui debbono aggiungersi il 3.1% di maschi e l'8.6% di femmine già operati di colecistectomia.

A fronte della dimensione "sociale" della patologia, fortunatamente la maggior parte dei soggetti colelitisiaci è asintomatica o solo episodicamente sintomatica, come chiaramente emerso dai più recenti studi di epidemiologia clinica e storia naturale della malattia. Questi ultimi hanno documentato che: la probabilità di un paziente con litiasi colecistica asintomatica di divenire sintomatico è relativamente modesta (circa 2.5% per anno nel corso di 10 anni); quella di sviluppare complicanze gravi è dello 0.3% per anno; e quella di morire per cause direttamente legate alla malattia litiasica è virtualmente prossima allo zero (2). Ne consegue che, nella grande maggioranza dei casi, la colelitiasi è una malattia decisamente benigna. Ciò nonostante, considerata la sua grande diffusione, la colelitiasi e le sue complicanze rappresentano una tra le maggiori cause di ricovero e di spesa sanitaria. È quindi opportuno fare alcune riflessioni critiche sulle indicazioni e sulle modalità di trattamento, sia medico che chirurgico.

Il modo con cui il clinico affronta oggi il trattamento della colelitiasi è stato influenzato profondamente

Abstract

MEDICAL THERAPY OF GALLSTONES: A CRITICAL APPRAISAL

Gallbladder stones can be asymptomatic, symptomatic or complicated. Medical therapy can be indicated only in patients with symptomatic gallstones. Indications to medical therapy is today limited by the knowledge of the benign natural history of the disease and by the availability of new surgical techniques, such as laparoscopic cholecystectomy. The ideal patient to be treated by medical therapy is mildly symptomatic, non obese, with functioning gallbladder and with radiolucent, floating stones, not larger than 5 mm in diameter. This type of patient represents only 3% of the population of gallstone patients and has a 90% likelihood of having complete stone dissolution after one year of treatment with ursodeoxycholic acid (12 mg/kg of body weight/day). Medical treatment can be proposed also in patients with stones up to 10 mm in diameter, but the likelihood of complete dissolution after one year drops to 60%, thus, treatment is indicated only in selected or high-risk patients. Ursodeoxycholic acid therapy can be useful in patients with biliary sludge or microlithiasis, especially if recently developed.

Key words: Gallbladder lithiasis, medical treatment gallstones

Riassunto

La litiasi colecistica può essere asintomatica, sintomatica e complicata. L'indicazione alla terapia medica deve essere limitata alla litiasi sintomatica. Essa si è oggi notevolmente ridotta per la conoscenza della storia naturale della malattia, essenzialmente benigna, e per l'affermarsi di tecniche quali la colecistectomia e laparoscopica. Il paziente ideale da sottoporre a trattamento medico "litolitico" non deve avere coliche frequenti, non è obeso, ha una colecisti funzionante, con calcoli radiotrasparenti e galleggianti, di diametro non superiore a 5 mm. In questo tipo di paziente, che rappresenta solo il 3% della popolazione dei calcolotici, la probabilità di dissoluzione completa dei calcoli dopo un anno di trattamento con acido ursodesossicolico (alla dose di 12 mg/kg/die) è circa del 90%. Il trattamento medico litolitico può essere proposto anche per pazienti con caratteristiche analoghe ma con calcoli di diametro sino ad 1 cm. In tal caso la probabilità di dissoluzione completa ad un anno è del 60%. Il trattamento è pertanto accettabile solo in casi selezionati o ad alto rischio operatorio. La terapia con acido ursodesossicolico può essere infine utile per la profilassi e la terapia della sabbia biliare o della microlitiasi, specie se di recente insorgenza.

Parole chiave: Calcoli della colecisti, trattamento medico

dall'avvento di nuove metodiche terapeutiche, soprattutto la colecistectomia laparoscopica. Quest'ultima ha rappresentato un notevole progresso. Tuttavia il suo affermarsi ha portato ad un ingiustificato aumento delle indicazioni al trattamento non conservativo (3), del tutto irrazionale se si considerano il carattere benigno della storia naturale della malattia e la morbilità conseguente alla procedura (3, 4). In altre parole, la disponibilità di una metodica chirurgica più semplice e gradita al paziente ha di fatto ampliato le indicazioni al trattamento chirurgico, senza che ciò sia giustificato dalla alcuna evidenza scientifica solida, favorevole ad un uso "allargato" della colecistectomia. Vi è inoltre la frequente tentazione di sottoporre a colecistectomia laparoscopica "profilattica" pazienti asintomatici, che non trova giustificazione alcuna, presentando viceversa specifiche controindicazioni. Ciò va ribadito con forza, soprattutto nel nostro paese, nel quale, come evidenziato dai dati epidemiologici del MICol (1), si è fatto un ricorso eccessivo alla colecistectomia già in era pre-laparoscopica.

Dal punto di vista clinico, la litiasi colecistica deve essere distinta in tre stadi: 1) asintomatica; 2) sintomatica; 3) complicata. Il problema terapeutico (di qualunque tipo) non riguarda la colelitiasi asintomatica, sulla quale vi è un consenso generale che l'opzione con il miglior rapporto costo/beneficio è rappresentata dall'attendere ed osservare senza trattare ("wait and see") (5). La litiasi complicata non è di pertinenza medica, salvo il contributo farmacologico al controllo del dolore e delle complicanze infettive.

La litiasi sintomatica è viceversa sempre meritevole di trattamento. Essa è stata spesso in passato materia di controversie medico-chirurgiche, oggi notevolmente ridimensionate per la manifesta superiorità dell'opzione chirurgica, dovuta soprattutto alla colecistectomia laparoscopica. Consapevole di ciò, cercherò di definire criticamente lo spazio residuo della terapia medica.

La definizione clinico-epidemiologica convenzionale di colelitiasi sintomatica (una litiasi associata ad almeno un episodio di dolore intenso, della durata di almeno 30', localizzato in ipocondrio destro e/o in ipogastrio (6), comprende situazioni cliniche tra loro molto diverse. In linea di massima, se le coliche sono ripetute e frequenti (per esempio da almeno una a più di una all'anno) non vi debbono essere discussioni: è bene che il paziente sia indirizzato subito al chirurgo, salvo controindicazioni relative all'intervento (es. cirrosi subclinica). Diverso è il caso del paziente con colica unica, o comunque rara, preceduta e seguita da anni di assenza di sintomi. In tal caso una tattica "conservativa" può essere considerata, d'accordo con il paziente, reso edotto del carattere benigno della patologia e della scarsa probabilità di nuove coliche o di complicanze. Se si opta per un trattamento medico occorre tuttavia essere consapevoli del fatto che le possibilità di successo terapeutico completo di tipo "litolitico" sono in generale modeste (7) e strettamente legate alle modalità di selezione del paziente (8). La revi-

sione meta-analitica della letteratura scientifica relativa a 16 trials randomizzati (per un totale di oltre 1900 pazienti) sull'impiego dell'acido chenodesossicolico, ursodesossicolico e delle loro combinazione nella litiasi biliare, unitamente ai dati di epidemiologia clinica, ci consente di tracciare il profilo ideale del paziente da sottoporre a trattamento medico. Quest'ultimo deve essere effettuato preferibilmente con acido ursodesossicolico, alla dose di 12 mg/kg/die. Tale farmaco, così come il tauroursodesossicolico, ha il vantaggio di essere virtualmente privo di effetti collaterali e la sua assunzione si associa frequentemente ad un miglioramento di sintomi aspecifici di tipo dispeptico e degli indicatori biochimici di funzione epatica, qualora siano alterati.

Il paziente colelitiasico *ideale* da trattare con acido ursodesossicolico è un soggetto non obeso, con colecisti funzionante, con calcolo o calcoli radiotrasparenti, di diametro non superiore a 5 mm, che "galleggiano" all'esame colecistografico eseguito in ortostatismo (a testimonianza indiretta del loro prevalente contenuto colesterolemico). In questo tipo di paziente la probabilità di dissoluzione completa dei calcoli dopo un anno di trattamento continuativo con acido ursodesossicolico a dosi adeguate è circa del 90%. Purtroppo, solo il 3% dei calcolotici risponde a queste caratteristiche. La percentuale dei pazienti trattabili diviene del 15% se, nella selezione, si accettano pazienti con caratteristiche generali analoghe ma con calcoli di diametro sino ad 1 cm. In tal caso la probabilità di dissoluzione completa ad un anno scende al 60%. Definiremo tali pazienti *ottimali*. In tal caso il trattamento è accettabile dal punto di vista etico e di costo-beneficio solo in casi selezionati (anziani, pazienti ad elevato rischio operatorio o che non vogliono operarsi, etc.). Qualora la selezione dei pazienti da trattare medicalmente venga effettuata con criteri ancora meno restrittivi la probabilità di successo completo diviene considerevolmente inferiore (può non raggiungere il 20-30%), il che rende il trattamento improponibile. A ciò si aggiunga che circa il 40% dei calcoli dissolti medicalmente "recidiva" dopo trattamento, con la necessità di dover proseguire la terapia a lungo e con conseguente aggravio di costi.

Un ulteriore modesto spazio residuo per la terapia medica è rappresentato, anche per i pazienti con calcoli di diametro superiore ad 1 cm di diametro purché radiotrasparenti, dalla associazione con la litotripsia con onde d'urto. In realtà, l'utilità di questa metodica, che, sulla spinta dei risultati ottenuti dal Gruppo di Monaco (9), ha vissuto nella seconda metà degli anni ottanta un periodo di grande entusiasmo, è stata oggi fortemente ridimensionata. Ciò per il fatto che esperienze successive (10) non hanno confermato la bontà dei risultati iniziali e l'innocuità della metodica. Metodica che, peraltro, non consente neppure l'abbattimento dei costi, essendo il successo terapeutico dipendente dalla associazione con una terapia medica con sali biliari di lunga durata. Oggi la litotripsia ad onde d'urto è considerata una metodica

terapeutica di scarsa efficacia, non esente da rischi, di alto costo ed associata ad un considerevole rischio di recidiva.

In conclusione, alla luce di quanto sopra esposto si può affermare che la colelitiasi sintomatica deve essere, nella maggioranza dei casi, indirizzata alla colecistectomia, se possibile laparoscopica, purché le indicazioni siano poste con rigore: riservando cioè l'intervento ai pazienti che abbiano avuto una o più coliche tipiche, senza ricorrere a motivazioni irrazionali, come il rischio di cancro della colecisti, di infezioni, o di presunti disturbi dispeptici specifici imputabili alla malattia litiasica, etc.

La terapia medica per os con sali biliari può essere viceversa proposta per i soggetti paucisintomatici con calcoli "ideali" e, limitatamente a quelli con elevato rischio chirurgico, con calcoli "ottimali". Può essere infine utile per la profilassi e la terapia della sabbia biliare o della microlitiasi, anche se asintomatica, specie se di documentata recente insorgenza (come si verifica ad es. dopo gravidanze, nutrizione parenterale protratta, interventi chirurgici, etc.), per l'elevata probabilità di queste ultime di rispondere ad un trattamento litolitico.

Bibliografia

1) Attili A.F., Carulli N., Roda E., Barbara B., Capocaccia L., Menotti A., Ockoliasanyi L., Ricci G., Capocaccia R., Festi D.,

Lalloni L., Mariotti S., Sama C., Scafato E and the M.I.Col Group. *Am J Epidemiol*, 141:158-165, 1995.

2) Attili A.F., De Santis A., Capri R., Repice A.M., Maselli S., and the GREPCO Group.: *The natural history of gallstones: the GREPCO experience*. *Hepatology*, 21:656-660, 1995.

3) Steiner C.A., Bass E.B., Talamini M.A., Pitt H.A., Steinberg E.P.: *Surgical rates and operative mortality for open and laparoscopic cholecystectomy in Maryland*. *N Engl J Med*, 330:403-408, 1994.

4) Soper N.J., Brunt L.M., Kerbl K.: *Laparoscopic general surgery*. *N Engl J Med*, 330:409-419, 1994.

5) Schoenfield L.J., Carulli N., Dowling R.H., Sama C., Wolpers C.: *Asymptomatic gallstones: definition and treatment*. *Gastroenterol Int*, 2:125-29, 1989.

6) The Rome Group for Epidemiology and Prevention of Cholelithiasis (GREPCO): *Prevalence of gallstone disease in an Italian female adult population*. *Am J Epidemiology*, 119:796-805, 1984.

7) *Dissolving hopes for gallstone dissolution*. (editorial). *Lancet*, 2:905-906, 1981.

8) Sauerbruch T., Paumgartner G.: *Gallbladder stones. Management*. *Lancet*, 338:1121-1124, 1991.

9) Sauerbruch T., Delius B., Paumgartner G., Holl J Wess O., Weber W. et al.: *Fragmentation of gallstones by extracorporeal shock waves*. *N Engl J Med*, 314:818-822, 1986.

10) Schoenfield L.J., Berci G., Carnovale R.L. et al.: *The effect of ursodiol on the efficacy and safety of extracorporeal shock wave lithotripsy of gallstones*. *N Engl J Med*, 323:1239, 1990.

Autore corrispondente:

Prof. Mario ANGELICO
Via Luigi Perna, 51
00142 ROMA

