

Approccio alla colestasi: raccomandazioni di comportamento clinico

Biagio Giordano

Medico di medicina generale
Brindisi

Responsabile Nazionale
Dipartimento di Gastroenterologia
AIMEF

La gestione della colestasi si è radicalmente modificata negli ultimi decenni grazie allo sviluppo di metodiche diagnostiche per immagini sempre più raffinate, che hanno rivoluzionato l'atteggiamento clinico nei confronti della malattia. È su tali basi che l'European Association for the Study of the Liver ha recentemente pubblicato le linee guida per un corretto approccio diagnostico al paziente con colestasi

La colestasi consiste in un'alterazione del processo di secrezione della bile e/o del flusso della stessa in un punto qualunque della via biliare, dalla membrana basocellulare dell'epatocita sino allo sbocco del coledoco nel duodeno. Il quadro clinico della sindrome, provocato dalla ritenzione nel sangue di sostanze normalmente escrete con la bile, è caratterizzato da astenia, prurito *sine materia* e, nelle forme più avanzate, da ittero, urine ipercromiche e feci ipocoliche. Tuttavia, molto spesso la diagnosi di colestasi è suggerita, in pazienti peraltro asintomatici, dal riscontro occasionale di un aumento dei livelli sierici di alcuni parametri biochimici che costituiscono indici precoci di tale condizione.

Il percorso diagnostico si è molto modificato per la disponibilità di test e tecniche d'immagine che hanno raggiunto un buon livello di standardizzazione e di accuratezza diagnostica. Le raccomandazioni dell'European Association for the Study of the Liver per un corretto approccio diagnostico al paziente con colestasi, di cui riportiamo una sintesi, partono da tali considerazioni (EASL Clinical Practice Guidelines. Management of cholestatic liver diseases. *J Hepatol* 2009; 51: 237-67).

■ Parametri biochimici

► **Gamma-GT:** un aumento significativo dei valori di gamma-glutamiltanspeptidasi (gamma-GT), enzima contenuto nel tessuto epatico a livello

microsomiale, è provocato soprattutto dalle epatopatie con stasi biliare, anche se, in quanto enzima di induzione (farmaci e alcol), un aumento della gamma-GT rappresenta un indice suggestivo di abuso alcolico o di tossicità epatica da farmaci.

► **Fosfatasi alcalina (ALP):** l'aumento dei livelli sierici di ALP nelle epatopatie a impronta colestatica è secondario all'accumulo all'interno del canalicolo biliare degli acidi biliari, i quali solubilizzano la quota di enzima legato alla membrana canalicolare, aumentandone i livelli sierici.

Peraltro, la fosfatasi alcalina è prodotta a livello di vari altri tessuti quali osso, fegato, intestino, placenta e rene e ciò ne riduce sensibilmente la specificità come indice isolato di colestasi, in quanto aumenti di fosfatasi alcalina sierica si potranno osservare anche in gravidanza, nei soggetti in crescita oppure in alcune patologie ossee quale per esempio il morbo di Paget.

► **Bilirubina:** un terzo indicatore biochimico di colestasi, anche se certamente tardivo, è rappresentato dalla iperbilirubinemia nella sua forma prevalentemente diretta (ossia coniugata con acido glucuronico), i cui valori, nelle ostruzioni delle vie biliari, si attestano in genere tra 10 e 30 mg/dl, grazie all'attivazione di un meccanismo di escrezione renale di compenso.

Per quanto riguarda i valori di "cut-off" dei livelli sierici di gamma-GT e fosfatasi alcalina, al di sopra dei quali è opportuno intraprendere un iter diagnostico, essi sono tuttora oggetto di dibattito. Generalmente sono proposti

valori superiori a tre volte quelli massimi normali per la gamma-GT e superiori a una volta e mezzo quelli massimi normali per la fosfatasi alcalina.

■ Forme intra ed extraepatiche

La colestasi viene detta intraepatica quando è provocata da un difetto della funzione epatocellulare o da una patologia ostruttiva a carico della via biliare all'interno del parenchima epatico. Si definisce invece extraepatica quando l'ostacolo al flusso nel duodeno di una normale quantità di bile è rappresentato da un processo patologico a carico della via biliare principale (coledoco e dotto epatico comune).

Tale distinzione non è puramente accademica, ma è utile ai fini classificativi delle numerose patologie responsabili di colestasi (tabelle 1 e 2) e ha un importante risvolto pratico, giacché nella valutazione della colestasi intraepatica la diagnostica per immagini gioca un ruolo marginale, mentre occupa una posizione di primo piano nello studio delle forme extraepatiche.

■ Raccolta anamnestica

Il primo compito del clinico, al fine di pianificare l'iter diagnostico, sarà pertanto quello di capire se il quadro clinico-laboratoristico che ha di fronte sia provocato o meno da una ostruzione lungo la via biliare principale. A tale scopo un'attenta raccolta delle anamnesi, con particolare riguardo a quella lavorativa e farmacologica relativa alle ultime sei settimane, e un

Tabella 1

Cause di colestasi intraepatica nell'adulto

Colestasi epatocellulare	Colestasi colangiocellulare
• Epatiti virali a impronta colestatica	• Cirrosi biliare primitiva
• Steatoepatite alcolica (NASH) e non alcolica	• Colangite sclerosante primitiva
• Cirrosi di qualsiasi natura	• Colestasi gravidica
• Colestasi indotta da farmaci o da nutrizione parenterale	• Condizioni malformative dei dotti: amartoma biliare, sindrome di Caroli
• Patologie infiltrative benigne: amiloidosi, sarcoidosi	• Fibrosi cistica
• Patologie infiltrative maligne: metastasi	• Colangiopatia indotta da farmaci
• Sindromi paraneoplastiche: morbo di Hodgkin, carcinoma renale	• Graft versus host disease (malattia del trapianto contro l'ospite)
• Iperplasia nodulare rigenerativa	• Colangite sclerosante secondaria a: colangiolitiasi, colangiti infettive (AIDS o altre forme di immunodepressione), colangiopatie ischemiche (vasculiti)
• Disordini vascolari: sindrome di Budd-Chiari, epatopatia congestizia	• Colangiti IgG4 associate

Tabella 2

Cause di colestasi extraepatica nell'adulto

Intraduttali
• Calcolosi della via biliare
• Colangite sclerosante primitiva
• Stenosi benigne della via biliare principale: post-chirurgiche (95%), post-traumatiche, da calcoli
• Stenosi maligne della via biliare principale: colangiocarcinoma, neoplasie dell'ampolla di Vater
• Parassitosi: ascariidiasi
• Tubercolosi biliare
Extraduttali
• Sindrome di Mirizzi (calcolo incuneato nel dotto cistico)
• Pancreatite cronica nella forma pseudo-tumorale
• Neoplasie della testa del pancreas
• Metastasi di neoplasie gastroenteriche e della mammella
• Linfadenopatie dell'ilo epatico

accurato esame obiettivo, sono aspetti fondamentali del processo diagnostico, che possono fornire elementi di giudizio estremamente preziosi.

Così una storia familiare di colestasi farà supporre un disordine ereditario, mentre un'anamnesi positiva per trattamenti chirurgici sulla via biliare suggerirà l'origine extraepatica, iatrogena, della colestasi; un quadro di febbre con brividi sarà suggestivo per colangite secondaria all'ostruzione della via biliare principale.

Dati clinici importanti sono quindi l'età del paziente, una storia di patologia neoplastica o di precedenti chirurgici, la presenza o meno di dolore, sintomi di coinvolgimento sistemico (febbre, calo ponderale, sanguinamento digestivo e/o anemizzazione).

Studio per immagini

► **Ecografia transaddominale:** è la metodica di primo impiego, poiché, attraverso l'eventuale rilievo di una dilatazione delle vie biliari, permette di individuare la natura extraepatica della colestasi. I principali marcatori ecografici di ostruzione della via biliare principale sono la dilatazione del coledoco oltre i 7 mm, la dilatazione del dotto epatico comune oltre i 5 mm e un diametro dei dotti biliari intraepatici superiore del 40% a quello degli adiacenti rami venosi.

Oltre che dalla notevole accuratezza nel discriminare tra colestasi intra ed extraepatica, l'ecografia è caratterizzata dalla non invasività, dalla facile accessibilità e dai relativi bassi costi di esecuzione.

Tuttavia, a causa della minore sensibilità nella diagnostica eziologica delle ostruzioni biliari (50-80%), in molti casi deve essere integrata da altre metodiche per immagini. La scelta delle indagini successive, in presenza di alterazioni a carico delle vie biliari dipenderà dalla patologia che si presume esserne responsabile (figura 1).

► **Tomografia assiale computerizzata dell'addome (TAC):** pur comportando l'inevitabile esposizione del paziente alle radiazioni, è certamente meno soggetta all'interpretazione dell'operatore rispetto all'ecografia ed è fortemente raccomandata sia come metodica di prima scelta nello studio di pazienti con ostruzione biliare di sospetta natura neoplastica, sia per la conferma diagnostica sia per la stadiazione.

► **Colangiopancreatografia in risonanza magnetica (CPMR):** a scopo puramente diagnostico, la colangiopancreatografia in risonanza magnetica rappresenta un'opzione non invasiva ed estremamente sicura per l'esplorazione dell'albero biliare, con un'accuratezza diagnostica, nello studio per esempio della colangite sclerosante primitiva, paragonabile a quella

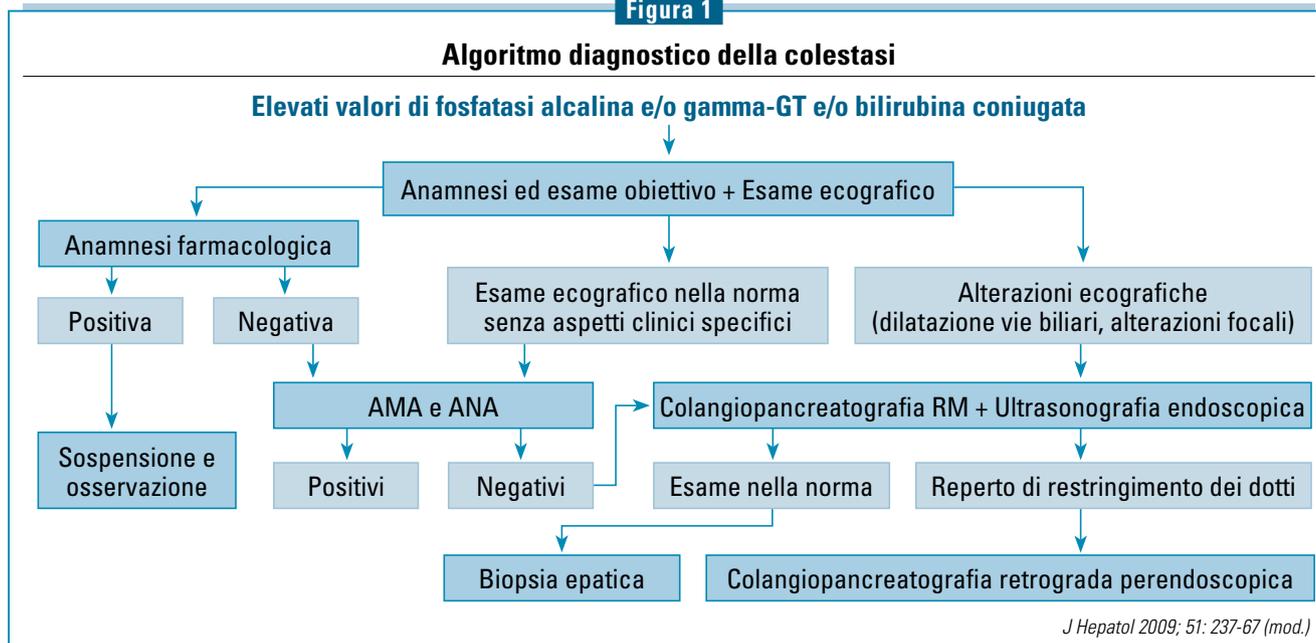
della colangiopancreatografia retrograda per endoscopia, qualora l'esame sia eseguito in centri di riferimento.

► **Ultrasonografia endoscopica:** rappresenta uno dei più recenti sviluppi dell'endoscopia digestiva e nella sua modalità eco-endoscopica, con l'endoscopio modificato per accogliere sulla sua estremità distale una sonda ecografica, ha svariate applicazioni diagnostiche, quali la valutazione di formazioni sottomuose della parete gastroenterica, la stadiazione di patologie neoplastiche gastrointestinali, ma soprattutto lo studio del sistema pancreatico-biliare.

La metodica, infatti, è estremamente accurata nella diagnosi, ma soprattutto nella stadiazione delle neoplasie a carico della ampolla di Vater (sensibilità del 93% contro il 7% della ecografia transaddominale e il 29% della TAC), nell'individuazione di microlitiasi e nella valutazione della natura (benigna o maligna) delle stenosi dell'albero biliare.

Fornisce quindi risultati equiparabili a quelli della CPMR nella ricerca di calcoli biliari o di altre patologie re-

Figura 1



sponsabili di ostruzione extraepatica, tanto che nelle unità di endoscopia digestiva viene in genere preferita alla risonanza magnetica.

► **Colangiopancreatografia retrograda perendoscopica (CPRE):** è la metodica gold standard per la visualizzazione della via biliare, ma poiché anche in mani esperte - pur offrendo diverse opportunità terapeutiche (asportazione di calcoli o posizionamento di protesi) - è gravata da complicanze (pancreatiti, colangiti ed emorragie), la sua esecuzione è raccomandata nei casi in cui la patologia verosimilmente responsabile della colestasi sia suscettibile di un eventuale trattamento endoscopico. In un recente studio di confronto sul rapporto costo-beneficio tra colangiopancreatografia in RM ed eventuale successiva CPRE vs colangiopancreatografia retrograda perendoscopica da sola nell'approccio diagnostico alla calcolosi della via biliare (classico esempio di patologia suscettibile di trattamento endoscopico), gli autori concludono che la scelta dell'una o dell'altra strategia dovrebbe essere guidata dalla probabilità di trovare il calcolo, con la CPRE come esame di prima scelta nei casi ad elevata probabilità. D'altra parte, già nel 2005, le linee guida dell'American Society for Gastrointestinal Endoscopy sull'uso

della CPRE nelle patologie dell'albero biliare, promuovevano l'impiego della metodica - sottolineandone l'efficacia terapeutica - soprattutto in pazienti con ostruzione biliare secondaria acoledocolitiasi e stenosi.

Assenza di ostruzioni e altre indagini

Se lo studio per immagini non dimostra ostruzioni meccaniche a carico delle vie biliari è ragionevole ipotizzare una colestasi intraepatica, e la scelta delle indagini successive dipenderà dal contesto clinico.

In soggetti adulti con diagnosi di colestasi intraepatica cronica (durata >6 mesi) risulterà appropriata la ricerca degli anticorpi anti-mitochondriali (AMA) la cui positività a titolo elevato (>1/40) costituisce un importante marcatore diagnostico della cirrosi biliare primitiva (PBC), caratterizzata da una flogosi non suppurativa dei dotti biliari intraepatici che ne comporta la progressiva distruzione.

Gli AMA, costituiti prevalentemente da immunoglobuline delle classi IgG e IgM dirette contro vari antigeni mitocondriali, hanno sensibilità e specificità elevate (90% e 95% rispettivamente) ma non assolute. Tali autoanticorpi sono presenti infatti in pazienti con altre patologie di tipo autoimmune e talvolta anche in soggetti sani. D'altra

parte esiste una percentuale pur modesta di pazienti in cui le manifestazioni cliniche e le alterazioni biochimiche ed istologiche tipiche della cirrosi biliare primitiva non si accompagnano a positività degli anticorpi (cosiddette cirrosi biliari primitive AMA-negative). Pertanto, in accordo con le linee guida della American Association for the Study of Liver Diseases, la diagnosi di cirrosi biliare primitiva presuppone la soddisfazione di una serie di criteri sierologici, biochimici e istologici. Altri autoanticorpi sono ricercabili a scopo diagnostico nella colestasi come marcatori di specifiche patologie.

I pANCA (anticorpi anticitoplasma dei granulociti neutrofili a pattern perinucleare) sono rilevabili con una frequenza del 26-94% nella colangite sclerosante primitiva, mentre gli SMA (anticorpi antimuscolo liscio) sono presenti sia nella colangite sclerosante primitiva che nelle epatiti autoimmuni.

Nei soggetti con negatività degli AMA, nei quali una colangiopancreatografia in RM non abbia individuato alcuna patologia nota, vi è indicazione all'esecuzione di una biopsia epatica, che resta l'ultima opzione diagnostica in tutti i casi di natura non definita.

Bibliografia a pagina seguente

BIBLIOGRAFIA

1. European Association for the Study of the Liver. Clinical Practice Guidelines: management of cholestatic liver diseases. *J Hepatol* 2009; 51: 237-67.
2. Navarro VJ, Senior JR. Drug-related hepatotoxicity. *NEJM* 2006; 354:731-39.
3. Heathcote EJ. Diagnosis and management of cholestatic liver disease. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2007; 5: 776-82.
4. Rogoveanu I, Gheonea DI et al. The role of imaging methods in identifying the causes of extrahepatic cholestasis. *J Gastrointestinal Liver Dis* 2006; 15: 265-71.
5. DeWitt J, Devereaux B, Chriswell M et al. Comparison of endoscopic ultrasonography and multidetector computed tomography for detecting and staging pancreatic cancer. *Ann Intern Med* 2004; 141: 753-63.
6. Buscail L, Pages P, Berthelemy P et al. Role of EUS in the management of pancreatic and ampullary carcinoma: a prospective study assessing respectability and prognosis. *Gastrointestinal Endoscopy* 1999; 50: 34-40.
7. Yusuf TE, Bhutani MS. Role of endoscopic ultrasonography in diseases of the extrahepatic biliary system. *J Gastrointestinal Hepatology* 2004; 19: 243-250.
8. Silveira EB, Barkun A. Cost-effectiveness analysis of MRCP, EUS and ERCP in patients with suspected choledocolithiasis. Program and abstracts of Digestive Disease Week 2008; May 17-22, 2008; San Diego, California.
9. ASGE guideline: the role of ERCP in diseases of the biliary tract and the pancreas. *Gastrointest Endoscopy* 2005; 62: 1-8.
10. Balistreri A, Bezerra JA, Jansen P et al. Intrahepatic cholestasis: summary of an American association for the study of liver diseases single topic conference. *Hepatology* 2005; 42: 222-35.
11. Heathcote EJ. Management of primary biliary cirrhosis. The American Association for the Study of Liver Diseases practice guidelines. *Hepatology* 2000; 31: 1005-13.