

Il trattamento della calcolosi intraepatica

Tina SCIBELLI¹, Giovanni RIZZO², Marco BISELLO¹

1. UOS di Endoscopia Operativa - Chirurgia Generale 2, AULSS n° 8 Vicenza

2. Chirurgia Generale 2 AOU di Sassari

The ultimate goal of hepatolithiasis (HL) treatment is the complete removal of the stone, the correction of the associated strictures and the prevention of recurrent cholangitis, subsequent hepatic fibrosis and progression to cholangiocarcinoma. Over time the treatment for HL has evolved; currently, a conservative approach is being attempted through the increased use of endoscopic techniques and a decrease in the number of hepatectomies. Recent advancements in technology and the development of the SpyGlass system have led to an increase in the use of cholangioscopy. It is already known that SpyGlass is beneficial in patients with difficult bile duct stones, through the use of targeted lithotripsy. Patients with complicated hepatolithiasis and who have attempted and failed Endoscopic Retrograde Cholangiopancreatography (ERCP) are good candidates for bile duct stone removal with Percutaneous transhepatic cholangioscopy (PTCS). Several methods, including basket stone removal, electrohydraulic shock-wave lithotripsy (EHL), and laser lithotripsy, are used for the removal of bile duct stones with PTCS.

L'epatolitiassi, definita come litiasi dei dotti biliari intraepatici prossimalmente alla biforcazione della via biliare principale, è una malattia biliare benigna complessa sempre da trattare con un'elevata probabilità di recidiva.

L'incidenza della calcolosi intraepatica varia nei diversi paesi raggiungendo il 25% a Taiwan mentre risulta rara nei paesi occidentali con un tasso di circa l'1% (1).

L'epatolitiassi può essere complicata da stenosi delle vie biliari o ascesso epatico ma l'evoluzione tardiva è rappresentata dalla fibrosi-cirrosi epatica e colangiocarcinoma rispettivamente nel 7 e 3 per cento dei casi (2).

L'obiettivo finale del trattamento dell'epatolitiassi è la clearance dei calcoli con la correzione delle stenosi e il ripristino del drenaggio biliare onde evitare le sequele croniche.

Generalmente, l'approccio chirurgico con resezione epatica è il trattamento indicato, poiché riduce il rischio di recidive di calcolosi e di colangite,

mediante la rimozione contemporanea dei calcoli e delle lesioni ad essi associate (3) anche se la chirurgia è limitata dalla necessità di lasciare una percentuale adeguata di parenchima epatico (4,5). Negli ultimi anni, nuove procedure endoscopiche (PTCS - Colangioscopia Trans Epatica Percutanea) o periorali (ERCP con colangio-coledocoscopia) si sono dimostrate efficaci nel trattamento di epatolitiassi associata o meno a chirurgia aprendo nuovi orizzonti e modalità multidisciplinari di trattamento. Scopo di questo lavoro è analizzare queste nuove possibilità nel confronto con l'approccio chirurgico.

● CLASSIFICAZIONE

Esistono diverse classificazioni dell'epatolitiassi finalizzate ad evidenziare aspetti fisiopatologici, clinici o terapeutici anche se nessuna universalmente accettata. Una classificazione efficace dovrebbe basarsi sulle anomalie anatomiche dell'albero biliare

e del parenchima epatico da cui deriverebbe la migliore strategia di trattamento. In circa il 10% degli individui con litiasi intraepatica i calcoli hanno insorgenza spontanea nel contesto di varianti anatomiche con ridotto scarico biliare (5).

Nei Paesi dell'Asia orientale, infestazioni di ascaridi in particolare *Clonorchis sinensis*, a causa del consumo di pesce crudo, è responsabile del 30% dei casi di epatoliti primitiva.

Tsunoda ha suddiviso la calcolosi intraepatica in base alla posizione dei calcoli, alla presenza di lesioni stenotiche e/o dilatazione localizzata dei dotti biliari intraepatici in quattro tipi (7):

- TIPO I: assenza di marcata dilatazione dei dotti biliari intraepatici con piccoli calcoli e sluge nell'albero biliare intraepatico. Questo tipo di litiasi è associato ad anemia emolitica ed a diverticolo duodenale.
- TIPO II: diffusa dilatazione dell'albero biliare intraepatico e spesso associata ad una lesione ostruttiva del dotto biliare comune distale. Entrambi i tipi I e II si associano frequentemente a calcolosi del dotto comune e della colecisti.
- TIPO III: dilatazione cistica unilaterale singola o multipla accompagnata da stenosi intraepatica del dotto biliare intraepatico sinistro o destro.
- TIPO IV: comprende alterazioni di Tipo III ma su entrambi i lobi epatici.

La "classificazione di Dong" è finalizzata a determinare i possibili approcci chirurgici:

- TIPO I: la malattia litiasica è localizzata in uno (Tipo Ia) o entrambi i lobi (Tipo Ib).
- TIPO II: la litiasi intraepatica è diffusa. Si suddivide in tre sottotipi:
 - tipo IIa non associata ad atrofia del parenchima epatico o stenosi dei dotti biliari intraepatici;
 - tipo IIb associata ad atrofia segmentale e/o stenosi dei dotti biliari intraepatici;
 - tipo IIc associata a cirrosi biliare ed ipertensione portale.

La presenza di calcoli extra-epatici in questa classificazione è definita come tipo E suddiviso a sua volta in tre sottotipi: "Ea" con normale funzionamento dello sfintere di Oddi; "Eb" con rilassamento dello sfintere di Oddi, e "Ec" con stenosi dello sfintere di Oddi.

● CLINICA

In parte asintomatica (15%), l'epatoliti colpisce principalmente la quarta decade di vita, interessando con uguale frequenza uomini e donne, e può manifestarsi con dolori addominali ricor-

renti, seguita a volte da ittero transitorio. Se vi è colonizzazione batterica, la sintomatologia tipica è quella delle colangite con dolore, febbre, brividi e ittero.

La troboflebite portale caratterizza l'ultimo stadio della malattia indotta dalla colangite con conseguente ipertensione portale.

● DIAGNOSI

La diagnostica morfologica tradizionale (ECO, TAC colangioRM) mandataria nella diagnosi di calcolosi e dilatazione appare meno efficace nel definire di la sede della possibile stenosi o la presenza di neoplasia. Solo il 66-87% dei casi possono essere diagnosticati. La possibilità della colangioscopia che permette la visione diretta dei dotti biliari associando l'immagine radiologica contrastografica dell'albero biliare aiutano nella caratterizzazione e quindi nel trattamento della malattia intraepatica (8).

● CHIRURGIA

Le indicazioni principali al trattamento chirurgico resettivo sono:

- I) epatoliti unilobare;
- II) atrofia, fibrosi e ascessi multipli secondari a colangite;
- III) sospetto di concomitante colangiocarcinoma intraepatico;
- IV) multipli calcoli intraepatici con stenosi biliari che non possono essere trattati per via percutanea o endoscopica.

Il tipo II correla con un alto rischio di recidiva di calcoli per tale motivo tali pazienti dovrebbero essere sottoposti alla rimozione dei calcoli insieme al confezionamento di un epaticodigiunostomia Roux end Y o epaticocutanea digiunostomia che permette un più facile accesso endoscopico per un eventuale trattamento della recidiva.

Pazienti con epatoliti tipo IIc che presentano cirrosi biliare, ipertensione portale o insufficienza epatica sono candidati a trapianto di fegato.

L'efficacia della chirurgia ovviamente dipende dal tipo di patologia iniziale essendo massima nelle forme settoriali e molto meno efficace nelle forme plurifocali con recidive e conseguenti nuovi trattamenti.

Nella **tabella 1** riassumiamo i risultati del trattamento chirurgico nell'esperienza più importanti degli ultimi 15 anni. La percentuale di compli-

canze varia tra il 7 e il 64%, la calcolosi residua dal 4 al 24% con necessità di ulteriori trattamenti endoscopici successivi sino al 13% dei casi.

● COLANGIOSCOPIA PERCUTANEA

Quando la colangioscopia perorale in corso di ERCP non è fattibile per ragioni di anatomia alterata (ad es. esiti post-chirurgici di un bypass gastrico ad Y sec. Roux) o in caso di stenosi duodenale che non permette l'approccio alla papilla di Vater o comunque il fallimento dell'ERCP stessa, è possibile eseguire una colangioscopia percutanea transepatica (CPT) con approccio combinato radiologico-endoscopico.

Controindicazioni a questa procedura sono i gravi disturbi della coagulazione, l'ascite, la malattia del fegato policistico e, meno frequentemente, interposizione delle anse intestinali. La procedura viene eseguita in sedazione profonda o anestesia generale e di norma è eseguita una profilassi antibiotica per via endovenosa.

Procedura

Il primo passo nella colangioscopia percutanea transepatica è la creazione di una fistola cutaneo-biliare. L'accesso percutaneo all'albero biliare è tipicamente ottenuto mediante radiologia interventistica sotto guida fluoroscopica. Una volta che il tratto fistoloso è creato, mediante il posizionamento di un trocar da 12 French, è possibile eseguire una CPT. Nella nostra esperienza utilizziamo come colangioscopio lo Spyglass TM Direct visualization system corto da 60 cm (Boston Scientific Corporation, Marlborough, Massachusetts). Questo ha un diametro di 10 Fr e canale biotico da 1.2 mm di diametro che consente il passaggio di cateteri, pinze per biopsia e strumenti terapeutici per litotripsia (litotripsia elettroidraulica - Northgate Technologies, Elgin, Illinois USA). Dopo il posizionamento del trocar da 12 Fr siamo soliti lasciare un filo guida interno fatto avanzare fino al duodeno o nell'anastomosi bilioenterica come repere.

Durante la procedura viene instillata continuamente soluzione fisiologica sterile per prevenire la colangite da reflusso; è importante mantenere la pressione delle vie biliari il più

Tabella 1

Chirurgia minivansiva vs open	Namgoog 2014 112 OLH	Ding 2015 49 LH	Shin 2015 40 LH	Shin 2015 54 OH	Jin 2015 96 LLH	Jin 2015 105 OLH	Kim 2015 17LH right	Kim 2015 17OH right	Lee 2016 15RobH	Lee 2016 42OH	Shu 2019 26RobH	Shu 2018 52OH
CPO	17.8%	6.1%	17.5%	40.7%	17%	25%	29%	64%*	26.7%	35%	46%	63%
Raccolte Addominale	5.3%		12 %		2%	12%	11%	46%	0.25%	7%	3.8%	5.8%
Bile Leak	0.8%	2%	0		2%	2.8%		5.8%	6.7%	2.4%	7.7%	9.6%
Infezioni di ferita	10.7%		5%		1%	4.7%	11.7%		6.7%	19%	3.8%	7.7%
Polmonite Versamento Pleurico						2.8%	5.8%	23 %	6.7%	4.8%	15. %	11 %
Calcolosi residua	3.5%		12.5%	24.1%	3%	4%					3.8%	
Coledoscopia post operatoria	3.5%										3.8%	
Clereance finale	100%		100%	94.4%			100%	82%	100%	98 %	100%	98%
Litiasi recidiva			2.5%	5.6%	1%	0%	0%	18%	0%	16%	3.8%	13%

CPO: complicanze post operatorie; LH: Laparoscopic Hepatectomy; OH: Open hepatectomy; LLH: Laparoscopic Left Heptectomy. OLH: open hepatectomy.

bassa possibile poiché il reflusso di batteri si verifica con pressioni superiori a 30 cm di H₂O. In assenza di ostruzione, si segue il filo guida fino a quando il colangioscopio non raggiunge la sede di interesse (sospetta lesione neoplastica o calcolo biliare). Qui l'albero biliare può essere ispezionato e valutato eseguendo biopsie o la frammentazione dei calcoli mediante litotripsia. Come accennato, al termine della procedura si esegue il posizionamento di un drenaggio biliare interno-esterno che garantirà la pervietà della fistola fino alla sua chiusura. Complicanze legate alla colangioscopia percutanea transepatica sono per lo più legate alla creazione iniziale della fistola cutaneo-biliare: includono l'emobilia, la colangite, la migrazione od ostruzione del catetere e lesioni del dotto biliare (com presa la perforazione) e i bilomi. In una importante casistica, complicanze sono state riscontrate in 47 dei 364 pazienti (13%) sottoposti a CPT con drenaggio biliare (18). L'incidenza complessiva di complicanze gravi è stata del 39,8%. In un'altra serie di 50 pazienti con calcolosi intraepatica trattati con litotripsia elettroidraulica (19) si è raggiunta la completa clearance in 46 pazienti (92%).

Gravi complicanze si sono verificate in 11 casi. Nel lavoro di Lee su Gastrointestinal Endoscopy, che includeva 92 pazienti, 68 dei quali sono stati seguiti per una mediana di 42 mesi [19], la completa eliminazione dei calcoli è stata raggiunta in 74 pazienti (80%). Il tasso di clearance completa era significativamente più basso in quelli con stenosi intraepatiche gravi rispetto a quelli senza o con stenosi da lievi a moderate. Valutando complessivamente i dati della letteratura possiamo affermare che il tasso complessivo di successo di tale tecnica si aggira attorno al 90%, mentre il tasso complessivo di complicanze gravi è circa del 5-8%, (ascessi intra-addominali, colangite, emobilia, perforazione del dotto biliare). Rispetto all' ERCP, la colangioscopia percutanea è sicuramente più invasiva e richiede più tempo di esecuzione.

Questa tecnica offre una visualizzazione diretta dell'albero biliare e la possibilità di ottenere biopsie mirate od opzioni terapeutiche. Inoltre, diversi sono i vantaggi dello Spyglass: la guidabilità a quattro vie che consente una migliore manovrabilità, la disponibilità di canali di irrigazione indipendenti per mantenere un campo colangioscopico chiaro, il canale operativo per la parte operativa.

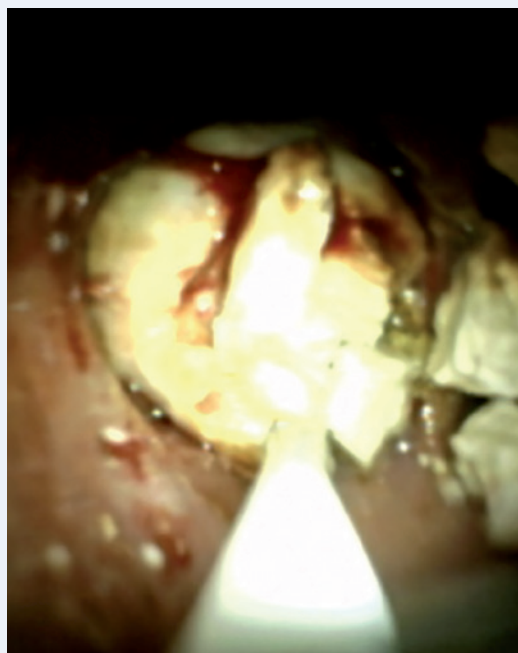
● TRATTAMENTO ENDOSCOPICO PERIORALE

Negli anni i miglioramenti tecnologici nella colangioscopia hanno portato alla realizzazione del sistema SpyGlass (Boston Scientific Corporation, Natick, MA, USA) approvato dalla US FDA nel 2009 per uso diagnostico e terapeutico in procedure endoscopiche pancreato-biliari (10).

Lo SpyGlass è un videoendoscopio monouso a singolo operatore con un sistema "mother-baby" con una punta orientabile a quattro direzioni con miglioramento della manovrabilità rispetto ai fibrocoledocopi poliuso precedenti. Nel 2015 è stato sviluppato lo SpyGlass DS di seconda generazione con miglioramento dell'immagine digitale con risoluzione 4 volte maggiore e un campo visivo più ampio (110 vs 70). È presente un canale di irrigazione dedicato ed un canale operatore da 1,2 per l'uso di strumenti come pinze per biopsia e sonde elettroidrauliche (EHL **figura 1**) o litotripsia laser (LL).

Nella nostra esperienza la procedura viene eseguita in anestesia generale con il paziente in decubito laterale sinistro o supino. La possibilità del contemporaneo uso del controllo colangiografico permette di facilitare l'orientamento dello SpyGlass nella progressione all'interno dell'albero biliare (**figura 2**).

Figura 1



Visione Colangioscopica con sonda per litotripsia e calcolo in rottura.

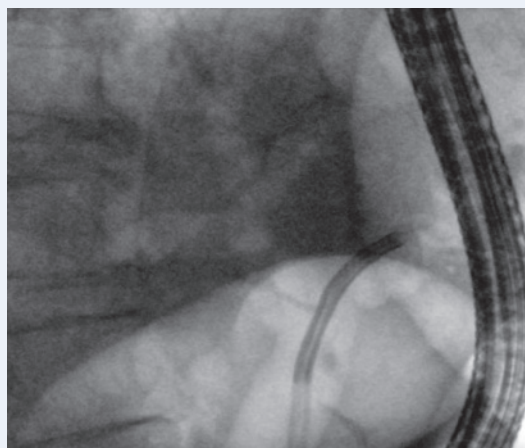
Figura 2

Immagine di colangiografia con colangioscopio posizionato per rottura calcolo intraepatico sinistro.

Nella **tabella 2** sono riassunti i risultati della tecnica con un'efficacia che va dal 71 al 100% ed un rischio di complicanze maggiori dal 7 al 15%.

Le stenosi intraepatiche, la presenza di calcoli grandi ed impattati e di calcoli periferici difficili da raggiungere sono i principali ostacoli alla clearance ed anche la causa principale di recidiva della calcolosi intraepatica.

Le stenosi di solito sono causate da colangiti ri-

correnti, fibrosi o cicatrici da pregresso intervento chirurgico. La presenza di stenosi è una indicazione all'esecuzione di biopsie per valutarne la natura ed il possibile trattamento con dilatazione pneumatica o sezione con laser (10).

Tale approccio presenta una notevole complessità legata alla difficoltà di manovra dello strumento e del colangioscopio per la resistenza che la lunghezza degli accessori determina così da allungare il tempo di procedura.

L'applicazione di stent è obbligatoria dopo la dilatazione di stenosi per prevenire la ristenosi, la stasi biliare e la calcolosi recidiva.

● CONCLUSIONI

Il trattamento più efficace per i pazienti con epatoliti rimane ancora lontano da una semplice definizione sia per l'estrema variabilità della sua presentazione anatomica e clinica che della bassa frequenza di presentazione nella popolazione. Negli ultimi anni lo sviluppo tecnologico ha permesso di introdurre diverse procedure e tempistiche sia chirurgiche che endoscopiche o una combinazione di queste che hanno determinato l'evoluzione verso un approccio multimodale migliorandone i risultati (11).

Tabella 2

Trattamento endoscopico periorale	Laleman 2016	Wong 2016	Navaneethan 2016	Guitierrez 2017	Kamiyama 2018	Vivar 2019	Maydeo 2019
	17	1	3	72	6	7	34
Numero di procedure				Unica nel 77.4%		13	2 in 10 3 in 1
Clearance finale	82.3%	94.2%	100%	97.3%	98%	71.4%	87.7%
Fallimento	17.64%	5.8%		1	1		13%
Motivo del fallimento	Calcolo nei rami biliari di 3°ordine	litiasi + stenosi del coledoco			Multipli calcoli a monte di stenosi biliare		
Complicanze:	7%				14.2%		1.9%
Colangiti	5.9%	17.7%	6.4%		11.9%	7.7%	0.6%
Pancreatiti							0.6%
Emobilia	1.19%				2.3%		
Bile leak							Un caso*

* microperforazione dotto biliare da rottura fibra laser trattato conservativamente.

L'introduzione di approcci endoscopici più conservativi anche se necessariamente ripetuti hanno portato a ridurre il numero di epatectomie eseguite con riduzione della mortalità e morbidità.

La visualizzazione endoscopica diretta del dotto biliare è disponibile dagli anni '70, ma solo di recente la tecnologia ne ha migliorato sufficientemente la performance da mostrarne i benefici diagnostici e terapeutici.

L'approccio endoscopico è diventato un trattamento indispensabile nell'approccio multidisciplinare all'epatolitiassi permettendo anche una diagnostica determinante la scelta terapeutica.

L'approccio multidisciplinare appare oggi sempre più imprescindibile e richiede un nuovo modo di pensare la sala endoscopica operativa.

Take home message

- Il trattamento dell'epatolitiassi rimane ancora lontano da una chiara standardizzazione per l'estrema variabilità anatomica e clinica.
- Il trattamento endoscopico perorale e percutaneo risulta più conservativo ed ha portato a ridurre il numero di trattamenti chirurgici.
- L'introduzione di strumenti colangioscopici moderni hanno consentito un approccio multimodale all'epatolitiassi che combinati alla chirurgia vengono eseguiti a seconda del quadro clinico evidenziato.

CORRISPONDENZA

TINA SCIBELLI

AULSS 8 (Vicenza)

Ospedale di Noventa Vicentina

Tel. +39 3883675612

E-mail: tina.scibelli@aulss8.veneto.it

Bibliografia

1. TAZUMA S. ET AL Gallstone disease: epidemiology, pathogenesis, and classification of biliary stones (common bile duct and intrahepatic). *Best Pract Res Clin Gastroenterol* 2006; 20: 1075-1083.
2. UENISHI T, HAMBA H, TAKEMURA S, ET AL. Outcomes of hepatic resection for hepatolithiasis. *Am J Surg* 2009; 198: 199-202.
3. HUANG ZQ, XU LN, YANG T, ET AL. Hepatic resection: an analysis of the impact of operative and perioperative factors on morbidity and mortality rates in 2008 consecutive hepatectomy cases. *Chin Med J (Engl)* 2009; 122: 2268-2277.
4. OH CH, DONG SH. Recent advances in the management of recurrent bile duct stones. *Korean J Gastroenterol* 2015; 66: 251-254.
5. WANG P, SUN B, HUANG B, ET AL. Comparison between percutaneous transhepatic rigid cholangioscopic lithotripsy and conventional percutaneous transhepatic cholangioscopic surgery for hepatolithiasis treatment. *Surg Laparosc Endosc Percutan Tech* 2016; 26: 54-59.
6. KIM HJ, KIM JS, JOO MK, ET AL. Hepatolithiasis and intrahepatic cholangiocarcinoma: A review. *World J Gastroenterol* 2015; 21: 13418-31.
7. TSUNODA T, TSUCHIYA R, HARADA N, ET AL. Long term results of surgical treatment for intrahepatic stones. *Jpn J Surg* 1985; 15: 455-462.
8. WEN XD, WANG T, HUANG Z, ET AL. Stepby- step strategy in the management of residual hepatolithiasis using post-operative cholangioscopy. *Ther Adv Gastroenterol* 2017; 10: 853- 64.).
8. LI SQ, LIANG LJ, PENG BG, ET AL. Hepaticojejunostomy for hepatolithiasis: A critical appraisal. *World J Gastroenterol*. 2006; 12:4170-4174.
9. KUSANO T, ISA TT, MUTO Y, ET AL. Long-term results of hepaticojejunostomy for hepatolithiasis. *Am Surg*. 2001; 67:442-446.
10. GAO DJ, HU B, PAN YM, ET AL. Feasibility of using wire-guided needle-knife electrocautery for refractory biliary and pancreatic strictures. *Gastrointest Endosc* 2013; 77: 752-758.
11. WONG JC, TANG RS, TEOH AY, ET AL. Efficacy and safety of novel digital single-operator peroral cholangioscopy-guided laser lithotripsy for complicated biliary stones. *Endosc Int Open*. 2017;5:E54-8.
12. AVERBUKH, L.D., MILLER, D., BIRK, J.W.; TADROS, M. The utility of single operator cholangioscope (Spyglass) to diagnose and treat radiographically negative biliary stones: A case series and review. *J. Dig. Dis*. 2019, 20, 262-266.
13. VOAKLANDER R, KIM E, BROWN WH, ET AL. An overview of the evolution of direct cholangioscopy techniques for diagnosis and therapy. *Gastroenterol Hepatol (N Y)* 2016; 12: 433-437.
14. LORIO E, PATEL P, ROSENKRANZ L, ET AL. Management of Hepatolithiasis: Review of the Literature. *Curr Gastroenterol Rep* 2020; 22(6): 30. Published 2020 May 7.
15. DONG J, LAU WY, LU W, ET AL. Caudate lobesparingn subtotal hepatectomy for primary hepatolithiasis. *Br J Surg* 2012; 99: 1423-8.
16. WEN XD, WANG T, HUANG Z, ET AL. Step by- step strategy in the management of residual hepatolithiasis using post-operative cholangioscopy. *Ther Adv Gastroenterol* 2017; 10: 853- 64.
17. CHON HK, CHOI KH, SEO SH ET AL. Efficacy and Safety of Percutaneous Transhepatic Cholangioscopy with the Spyglass DS Direct Visualization System in Patients with Surgically Altered Anatomy: A Pilot Study. *Gut Liver*. 2022 Jan 15;16(1):111-117.
18. GERGES C, VÁZQUEZ AG, TRINGALI A ET AL. Percutaneous transhepatic cholangioscopy using a single-operator cholangioscope (pSOC), a retrospective, observational, multicenter study. *Surg Endosc*. 2021 Dec;35(12):6724-6730.
19. LEE YS. Could the “SpyGlass Direct Visualization” System Open New Horizons for Treating Biliary Tract Diseases as a Percutaneous Cholangioscopy? *Gut Liver*. 2022 Jan 15;16(1):1-2.
20. WRIGHT M, CHAN J, RUDOLPH R ET AL. Percutaneous SpyGlass cholangioscopy for treatment of intrahepatic bile duct calculi. *ANZ J Surg*. 2022 Jul;92(7-8):1924-1926.