CLINICA CHIRURGICA DELLA R. UNIVERSITÀ DI PISA
Direttore: Prof. G. BAGGIO
ISTITUTO DI ANATOMIA PATOLOGICA DELLA R. UNIVERSITÀ DI PISA
Direttore: Prof. M. CHIOVENDA

Dott. GIUSEPPE LA CAVA
Assistente della Clinica

CONTRIBUTO ALLO STUDIO DELLE MALFORMAZIONI CONGENITE DELLE VIE BILIARI

Estratto dall' « Archivio Italiano di Anatomia e Istologia Patologica »
Vol. XIV - 1941

BIBLIOTECA MEDICA STATALE
ROMA

ROCCA S. CASCIANO
STABILIMENTO TIPOGRAFICO L. CAPPELLI
1941-XX

CLINICA CHIRURGICA DELLA R. UNIVERSITÀ DI PISA
Direttore: Prof. G. BAGGIO
ISTITUTO DI ANATOMIA PATOLOGICA DELLA R. UNIVERSITÀ DI PISA
Direttore: Prof. M. CHIOVENDA

CONTRIBUTO ALLO STUDIO DELLE MALFORMAZIONI CONGENITE DELLE VIE BILIARI

Dott. GIUSEPPE LA CAVA
Assistente della Clinica

Lo studio delle malformazioni congenite delle vie biliari, e principalmente delle atresie, riveste notevole interesse teorico e pratico; *teorico*, perchè dalla esatta conoscenza e interpretazione di esse si può risalire alla conferma di nozioni embriologiche tuttora incerte; *pratico*, perchè una precisa sistemazione anatomica e clinica può servire al chirurgo per un più rapido ed efficace orientamento terapeutico in quei casi, forse meno rari di quanto si creda, in cui una terapia chirurgica è attuabile.

Il primo studio completo sulle atresie congenite delle vie biliari è quello di BENEKE (1907); in esso sono riportati novanta casi raccolti dalla letteratura. MEYENBURG, nel suo lavoro del 1916 ne cita altri 15, in cui non è però compreso il caso di VANZETTI. Da allora fino al 1934 REITANO ha raccolto dalla letteratura altri 21 casi, più uno personale. In questi due ultimi lavori le notizie bibliografiche sono complete fino al 1934.

Dal 1934 in poi ho potuto trovare nella letteratura i seguenti casi:

WACHENFELD (1 caso): bambino morto al quarto mese; la papilla di Vater non era permeabile, la cistifellea vuota, le grosse vie biliari presenti sotto forma di un cordoncino fibroso, alcune permeabili; i canalicoli biliari diminuiti, spesso terminanti a fondo cieco.

DEL CARRIL ed altri (1 caso): maschio, morto a tre mesi; fegato cirrotico, il coledoco si restringe fin dal suo sbocco nel duodeno in un cordone connettivale e così anche l'epatico, dal suo sbocco nel cistico.

BAKER (1 caso): bambino di 5 mesi con occlusione completa delle vie biliari estraepatiche, cistifellea del diametro di 1 cm. contenente muco biancastro.

VITLINA, REVIS: tre casi di atresia delle vie biliari estraepatiche rilevata all'autopsia (i reperti non sono specificati nel sunto sul *Z. org f. Chir.*).

MINUCCI DEL ROSSO (1 caso): bambino di 3 mesi ½, in cui mancava il coledoco e vi era atresia della parte inferiore dell'epatico e atresia completa della cistifellea.

Nel 1935 è comparso uno studio di LADD, il quale si basa su 45 casi di malformazione delle vie biliari osservati nella Clinica Pediatrica di Boston: i casi non sono descritti isolatamente, ma dalla suddivisione in gruppi che ne fa l'A. si può desumere che in 5 casi si aveva atresia degli epatici, in 6 casi atresia del coledoco, negli altri alterazioni di minore entità. Dei 45 casi studiati 40 presentavano occlusione completa, e di questi, 15 (37%) presentavano la possibilità teorica di guarigione mediante intervento; infatti 9 fra essi, operati guarirono. L'A. richiama l'attenzione sulla durata in vita di questi soggetti, maggiore di quanto si potrebbe presumere in rapporto ad alterazioni di tale gravità: un bambino con atresia congenita dei dotti epatici morì al 12° mese, per emorragia intraperitoneale; un altro, con assenza delle vie biliari estraepatiche, morì al 10° mese. Questi dati dovrebbero rendere meno scettico il chirurgo riguardo alle possibilità terapeutiche in casi simili, e indurlo più facilmente alla esplorazione laparatomica delle vie biliari.

Nel 1937 DONOVAN ha pubblicato un lavoro statistico, in cui riporta 18 casi di atresia congenita delle vie biliari su 21000 ingressi in un Ospedale Pediatrico americano, durante 10 anni. Di questi 18 casi però, in 6 la diagnosi era soltanto clinica, non confermata nè dall'intervento nè dall'autopsia; in altri 2 casi la diagnosi di atresia completa del coledoco e degli epatici, fatta all'intervento, molto probabilmente non era esatta (come fa notare lo stesso Autore) essendo i pazienti ancora viventi dopo tre anni.

Dei casi di DONOVAN ne restano dunque, accertati all'intervento o all'autopsia, dieci e particolarmente:

a) 1 caso di assenza del coledoco;

b) 1 caso di assenza degli epatici;

c) 3 casi di assenza della cistifellea e dotti estraepatici;

d) 4 casi di cistifellea ipoplasica, atresia o assenza dei dotti estrapatici;

e) 1 caso di obliterazione completa del coledoco, cistifellea sboccante nell'epatico.

Recentissimo (ottobre 1940), infine un lavoro di HICKEN e GRELLIN, i quali riferiscono su altri 5 casi, e precisamente:

a) 2 casi di atresia completa degli epatici;

b) 2 casi di atresia completa del cistico, coledoco ed epatici; cistifellea ipoplasica;

c) 1 caso di atresia completa di tutte le vie biliari estraepatiche.

Nella massima parte dei casi descritti la malformazione è a carico delle vie biliari estraepatiche; quelle intraepatiche si presentano generalmente dilatate e colme di materiale biliare. Manca però in numerose osservazioni uno studio accurato delle vie biliari intraepatiche ed è presumibile che il numero di casi in cui vi era una malformazione anche di queste sia in realtà maggiore di quanto risulti dall'esame della letteratura: solo in un caso di PAUL, fra quelli da noi passati in rassegna, si parla di mancanza completa, oltre che delle vie biliari estraepatiche, anche dei grossi rami intraepatici; in altri rari casi è stata

constatata l'assenza o l'atresia, oltre che dell'epatico comune, anche dei dotti epatici destro e sinistro.

Dall'insieme della letteratura si possono dunque calcolare a circa 200 i casi finora descritti di atresia congenita delle vie biliari (0,50 per mille ricoverati in reparti pediatrici, secondo la statistica di DONOVAN).

I 200 casi illustrati, se pur testimoniano la effettiva rarità della affezione, dovrebbero d'altra parte essere sufficienti ad una esatta conoscenza di essa. Viceversa le cognizioni che ne sono derivate non si può dire siano tali da permettere di costituire un quadro riassuntivo della affezione medesima: la complessità della embriogenesi del fegato e la molteplicità delle alterazioni che durante lo sviluppo di esso possono avvenire, ci fanno credere che ciascun caso o ciascun tipo di malformazione possa di per sè stesso riuscire proficuo, quando formi argomento di studio condotto in stretto rapporto fra le caratteristiche proprie del caso in esame e le nozioni generiche di embriologia e di anatomia patologica delle vie biliari.

Per ciò e con questo intendimento riteniamo utile illustrare anche il presente caso osservato nella nostra Clinica (1):

Can M., di B., di mesi 4. Entra in Clinica Chirurgica il 30-XI-39, trasferito dalla Clinica Pediatrica con diagnosi di occlusione delle vie biliari.

Anamnesi: Nulla nel gentilizio. È secondo nato da un parto gemellare dopo gravidanza decorsa normalmente. Peso alla nascita: kg. 3.200. Attaccato al seno in II giornata ha sempre poppato regolarmente. All'età di 7 giorni le urine erano fortemente colorate. La cute, rossa subito dopo il parto, ha rapidamente assunto colorito giallo. Le feci sono state sempre pastose e bianche, cretacee. L'ittero della cute e delle sclere si è mantenuto costante, con lievi variazioni di intensità. È stato ricoverato in Clinica Pediatrica per 15 giorni.

Esame obbiettivo: Cond. gen., discrete, cute e sclere itteriche; tessuto sottocutaneo e masse muscolari normalmente sviluppate. Scheletro regolare.

Nulla di patologico all'esame dell'apparato respiratorio e circolatorio.

Addome: Il fegato deborda due dita dall'arco costale, è duro, a margine arrotondato, a superficie liscia. La milza deborda circa tre dita dall'arco costale, è piuttosto dura.

Esami di laboratorio: Nelle urine: presenza di pigmenti biliari. Nelle feci: assenza di pigmenti biliari. Nel sangue: Reaz. di Van der Bergh positiva, diretta e indir. Reaz. di Wassermann, Meinicke, Muller: negative sul siero della madre e del bambino. Tempo di emorragia: 3' 30". Prova del laccio per 3': negativa. Prove tubercoliniche: negative.

Diagnosi clinica: Stenosi congenita delle vie biliari.

Operazione: 5-XII-39. (Prof. BAGGIO). Narcosi eterea. Taglio transrettale. Il fegato appare di colorito grigio-verdastro, liscio, con sierosa lucida. Scoperto l'ilo epatico, si nota che la cistifellea è ipoplasica, vuota, e che il dotto cistico si continua direttamente con il coledoco, e che manca l'epatico. Si desiste da altre manovre essendo manifesta la vanità di qualsiasi tentativo terapeutico. Chiusura della parete a strati.

Exitus dopo 36 ore in collasso.

Autopsia, il 7-XII-39, n. 15520, del registro delle autopsie. Settore: Prof. CHIOVENDA. Colorito itterico della cute. Nulla di notevole a carico degli organi endocranici ed endotoracici. Timo piuttosto voluminoso.

(1) Il caso è stato illustrato clinicamente dal Prof. Malaguzzi-Valeri della Clinica Pediatrica di questa Università, in una comunicazione alla seduta del 22-XII-1939, della Sez. Toscana della Soc. Ital. di Pediatria.

Addome: Fegato notevolmente voluminoso, pesante; la superficie è di color verde oliva uniforme. Al taglio, consistenza superiore alla norma, con disegno di stasi biliari cronica, e con striature biancastre fibrose. Sulla superficie di taglio la vena porta si sonda con facilità, mentre non si apprezzano sezioni di grossi vasi biliari. Cistifellea vuota, con stratificazione mucosa, ridotta ad un cordoncino lungo cm. 3,8 e largo mm. 7,8; il dotto

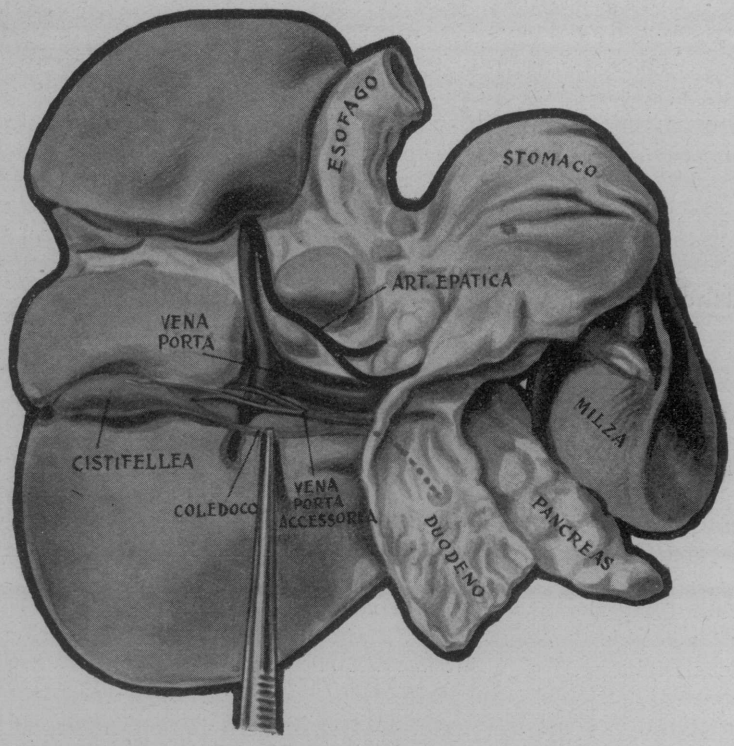


Tavola I.

cistico si continua con un sottile canale difficilmente sondabile, il quale sbocca alla papilla di Vater; viceversa non è possibile individuare, anche con la ricerca più accurata, il dotto epatico. Subito a sinistra del cistico esiste un sottile vasellino venoso, proveniente dalla vena porta e che si dirige verso l'ilo, suddividendosi in due rami, di cui uno si sfiocca sulla parete della cistifellea, l'altro penetra nel fegato in vicinanza del collo della cistifellea. L'arteria epatica è situata a sinistra della vena porta (v. Tavola I).

Milza: Aumentata di volume, ben conformata, molliccia, con perisplenio liscio. Al taglio: visibilità scarsa dei follicoli, polpa scarsamente fluente. Due milze succenturiate all'ilo.

Nulla di notevole al pancreas. Duodeno ben conformato, mucosa normale. Papilla di Vater in sede normale, sotto forma di lieve salienza della mucosa; si sonda con difficoltà. Reni: segni di nefrosi itterica.

Diagnosi: Aplasia del dotto epatico e delle grosse vie biliari intraepatiche con sclerosi epatica colostatica epatomegalica. Ipoplasia della cistifellea e del coledoco. Vena porta accessoria. Stato itterico con imbibizione biliare dei vari organi e tessuti. Modesto tumore di milza. Grave nefrosi itterica.

All'esame istologico (1), la regione dell'ilo appare occupata da abbondante tessuto

(1) I preparati sono stati colorati con i seguenti metodi: ematossilina eosina, van Gieson, Weigert, Bielschowskj, Mallory e Perls (per il ferro).

connettivo fibroso denso, nel cui spessore decorrono i grossi vasi arteriosi e venosi. Non è possibile trovare traccia dell'epatico, nè dei grossi dotti biliari. Sono invece presenti, inglobate e come strozzate dal connettivo, formazioni tubulari irregolari, di piccolo calibro, aventi un lume centrale vuoto, delimitato da epitelio cubico basso, con nucleo ben colorato (fig. 1). In molte di esse l'epitelio è desquamato e giace al centro del lume, mentre in altre il lume manca, ed esse si presentano come cordoni cellulari pieni. Tali formazioni decorrono, disposte quasi serialmente, lungo tralci di connettivo sclerotico, che penetrano con le travate connettivali nella massa del fegato (fig. 2). È da notare anche la presenza nel connettivo dell'ilo di numerosi vasi a parete spessa con rivestimento endoteliale.

L'esame del resto del fegato dimostra come carattere fondamentale un aumento del connettivo e dello stroma reticolare. Tale fenomeno è più accentuato nelle vicinanze dell'ilo e del periepate, dove sono visibili dei lobuli pressochè completamente sostituiti dal connettivo, e appena riconoscibili per la presenza di poche cellule epatiche isolate o riunite a rappresentare il residuo di una trabecola (fig. 3). Il connettivo appare povero di fibre elastiche, ma ricco di vasi neoformati e presenta in qualche zona infiltrazione parvicellulare. Nello spessore del connettivo stesso notasi la presenza di numerosissime formazioni a tipo di canalicolo biliare (fig. 4) di cui diremo più ampiamente in seguito.

In grado notevole è anche aumentato lo stroma reticolare (col. con il Bielchowski), le cui fibre sono più numerose e più grosse che di norma. Le travate di cellule epatiche si presentano molto esili e sono separate fra di loro da uno spazio più o meno notevole, che lo stroma reticolare proliferante tende sempre più ad occupare (fig. 5).

Alla periferia del lobulo il connettivo è meno denso, di tipo giovane, proveniente dagli spazi porto-biliari; si infiltra fra le singole travate di cellule epatiche, le isola e le ingloba. La cellula epatica subisce delle modificazioni: mentre diminuisce il protoplasma, il nucleo diventa più colorabile, e più visibile il reticolo cromatico; essa tende cioè a disporsi in forma di epitelio cubico basso, simile a quello dei dotti biliari (fig. 6).

A mano a mano che dalla parte più periferica del lobulo si procede nell'esame verso lo spazio porto-biliare e verso le grosse travate connettivali di sostegno, le formazioni epiteliali sopraaccennate diventano sempre più rare e assumono sempre più nettamente aspetto simile ai dotti biliari, presentandosi sotto forma di cordoni rotondeggianti tendenti a circoscrivere un lume, che non sempre però esiste; contemporaneamente il connettivo, che alla periferia del lobulo aveva i caratteri di connettivo giovane, va assumendo invece quelli di connettivo adulto sclerotico; quanto più ci si allontana dal lobulo tanto più il connettivo predomina, e le formazioni epiteliali vengono sempre più strozzate dal connettivo fino a scomparire (fig. 7). In nessuno di questi pseudo-tubuli, per quanto si sia ricercato, si è mai potuta notare la presenza di bile.

L'architettura dei lobuli risulta profondamente alterata: alcuni di essi si presentano quasi ridotti ad un tessuto cicatriziale, con qualche cellula o travata epatica residua (fig. 3); altri diminuiti di grandezza e circondati alla periferia da una corona di connettivo ricca di pseudo-tubuli (fig. 8), altri infine, e sono la maggioranza, con disposizione abbastanza ben ordinata attorno alla vena centrolobulare, ma con la trama più larga per la diminuzione di volume dei singoli elementi cellulari e delle travate da essi formate (fig. 5). In questi ultimi le travate cellulari sono infatti più esili, separate da largo spazio fra l'una e l'altra in altre zone le cellule epatiche, isolate o raggruppate in modo disordinato, mostrano protoplasma e nucleo scarsamente colorati: il protoplasma appare spesso vacuolizzato oppure, più frequentemente, di aspetto granuloso per la infiltrazione di bile.

Pigmento biliare è anche contenuto nelle cellule stellate, che si presentano aumentate di volume, rigonfie e spesso vacuolari. Si è notata anche qualche cellula epatica multinucleata. Queste alterazioni sono più accentuate nelle zone centrali del lobulo.

Altro caratteristico e frequente reperto nell'interno del lobulo è quello di gruppi di 6-8 cellule epatiche, disposte a rosetta, delimitanti un lume centrale completamente occupato da una goccia di bile (fig. 9). Le cellule che costituiscono queste formazioni hanno ben conservato le caratteristiche del nucleo e del protoplasma, a differenza di

Fig. 1. - Oc 4 C ob. 4 Zeiss - dist. 54 cm. Regione dell'ilo - connettivo denso contenente dotti di medio e piccolo calibro.

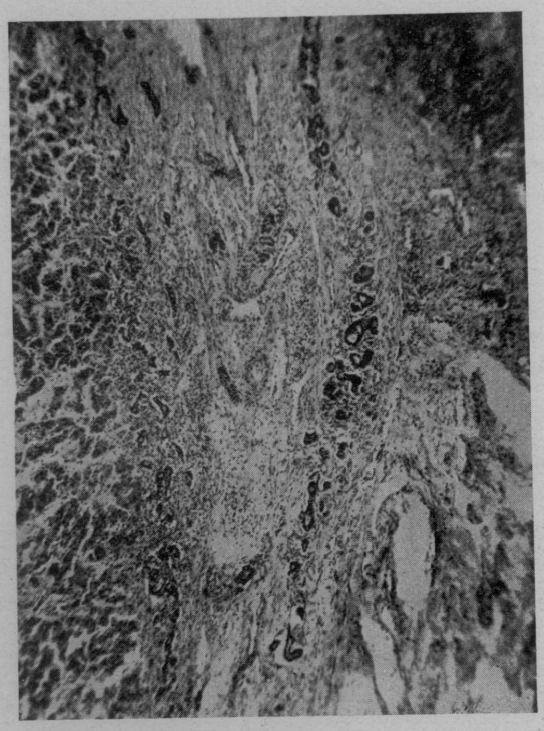


Fig. 2. - Oc. 4 C - ob. 1 Leitz. dist 53 cm. Dotti biliari ipoplasici, disposti serialmente nelle grosse travate connettivali in vicinanza dell'ilo.

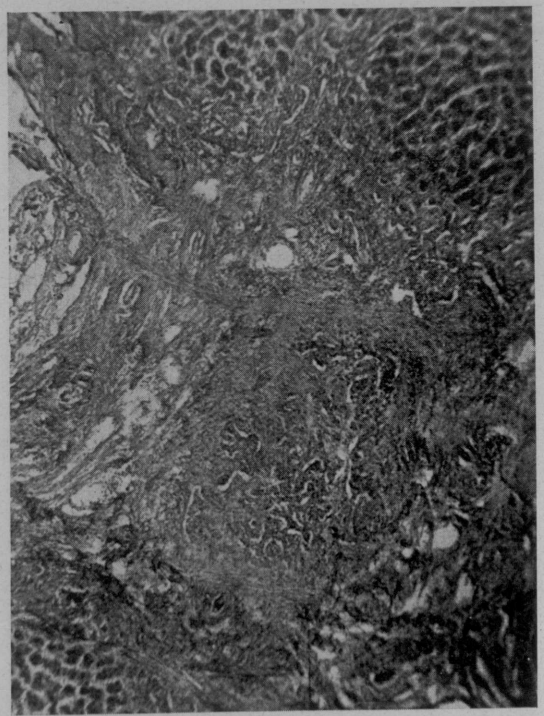


Fig. 3. - Oc. 4 C - ob. 1 Leitz. dist. 53 cm. Un lobulo epatico pressochè completamente sostituito dal connettivo.

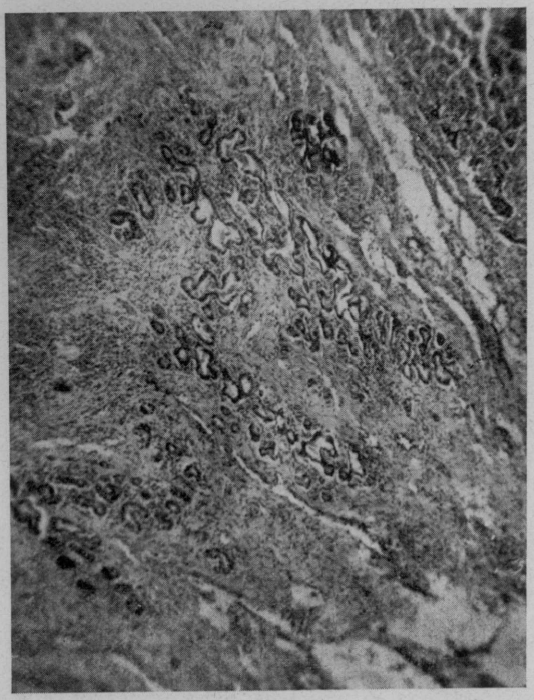


Fig. 4. - Oc. 4 C - ob. 1 Leitz. Dist. 53 cm. Numerose formazioni a tipo di dotti biliari nello spessore del connettivo.

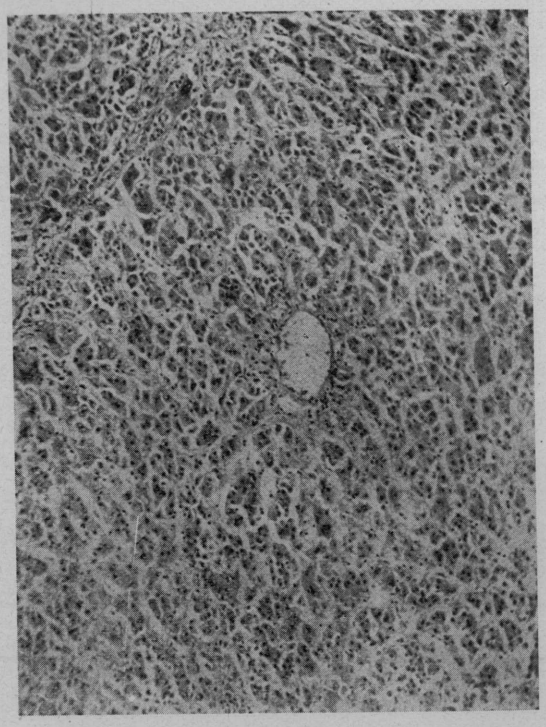


Fig. 5. - Oc. 4 C ob. 1 Leitz. dist. 60 cm. Caratteristico aspetto di un lobulo epatico con trabecole esili e distanziate.

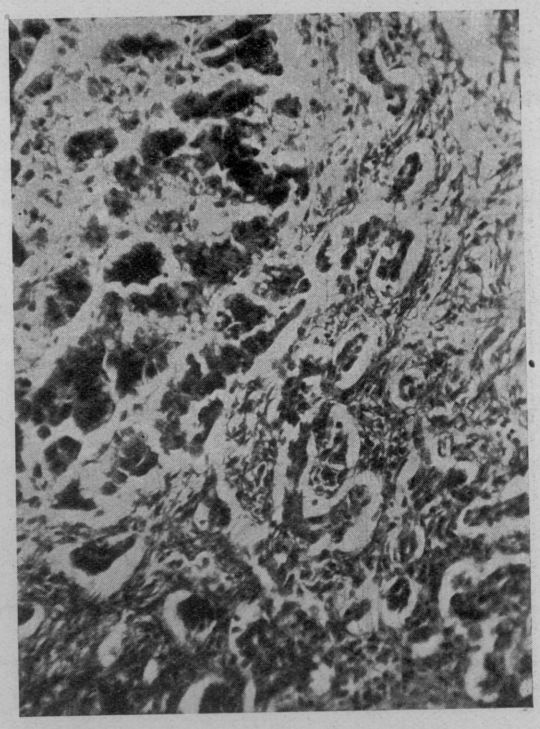


Fig. 6. - Oc 4 C. Ob. 2 Zeiss. Dist. 56 cm. Periferia del lobulo: A destra connettivo contenente i pseudo-tubuli, a sinistra trabecole epatiche.

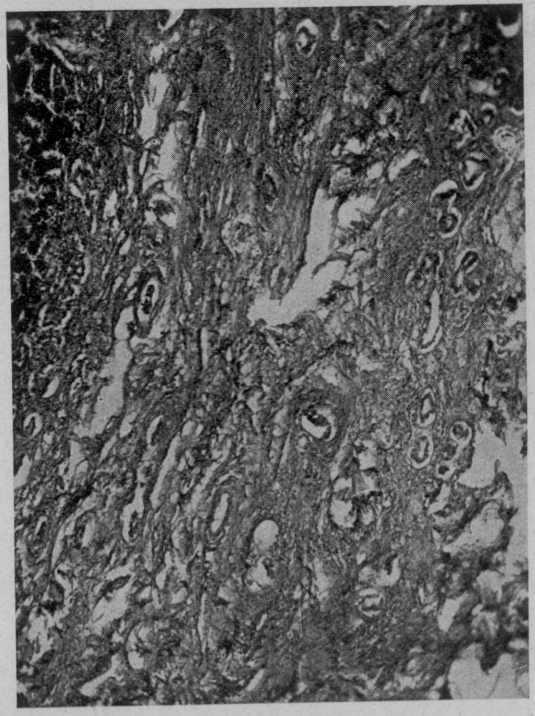


Fig. 7. - Oc 4 C ob. 1 Leitz. dist. 60 cm. Zona di connettivo sclerotico contenente scarsi pseudo-tubuli strozzati dal connettivo stesso.

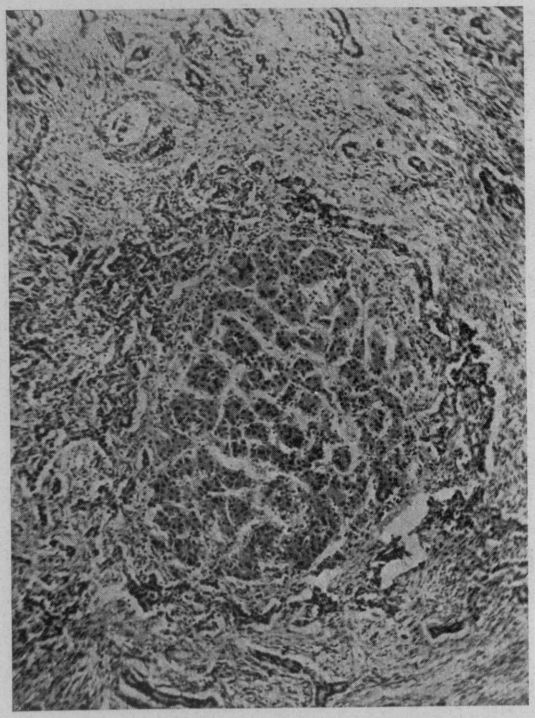
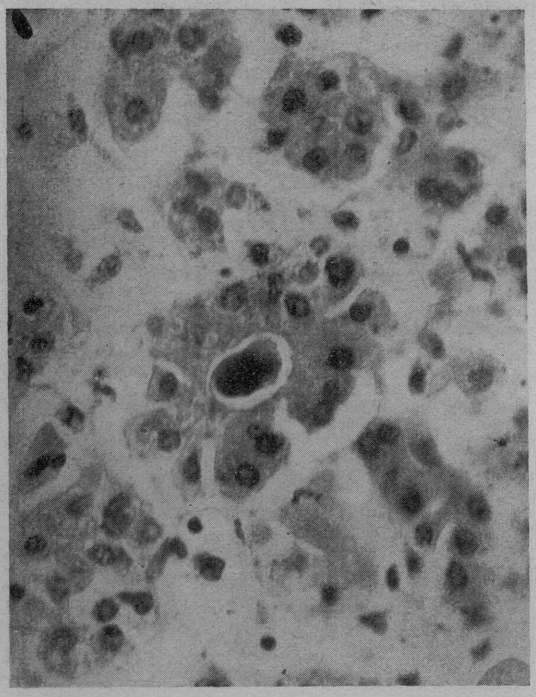


Fig. 8. - Oc 4 C ob. 1 Leitz. dist. 60 cm. Lobulo circondato alla periferia da una corona di pseudo-tubuli. Altri sparsi nel connettivo.



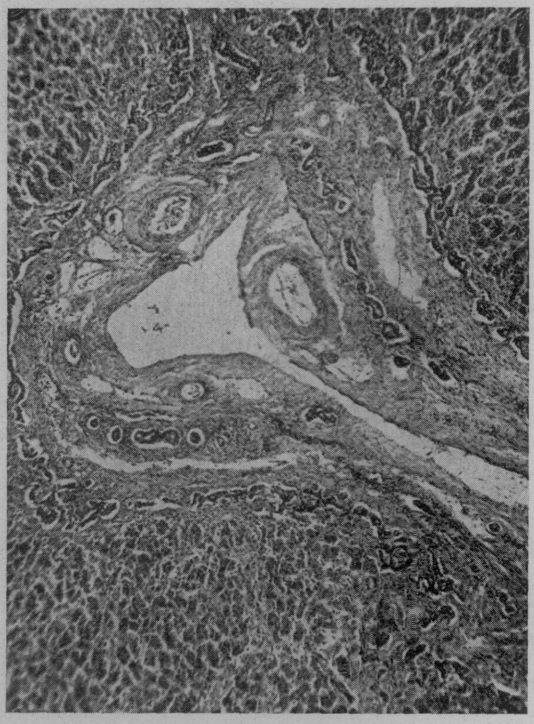


Fig. 9. - Ocul. 4 C ob. 8 Koristka. dist. 53 cm. Capillare biliare circondato da numerose cellule disposte a rosetta e contenente una goccia di bile.
Fig. 10. - oc. 4 C ob. 1 Leitz. dist. 53 cm. Spazio porta-Alla periferia dei lobuli, numerosi pseudo-tubuli.

quelle che alla periferia del lobulo sono strettamente circondate dal connettivo, in cui il protoplasma è sparito ed il nucleo è più intensamente colorato. Da notare che mentre nelle prime è sempre presente della bile in forma di goccia o trombo biliare, nelle seconde non si è mai riscontrata presenza di bile. Evidentemente le prime rappresentano dei capillari biliari intralobulari dilatati e circondati da più cellule epatiche, disposizione caratteristica del periodo embrionale.

Descriviamo ora più organicamente il comportamento delle vie biliari intraepatiche. All'ilo non si è trovata traccia nè degli epatici, nè delle grosse vie biliari, bensì soltanto dei tralci di connettivo sclerotico nel cui spessore decorrono numerose formazioni tubulari o cordoniformi, che appaiono come strozzate dal connettivo che le ingloba (fig. 4); di esse alcune sono dei cordoni pieni, altre presentano un lume non sempre ben netto; in queste ultime spesso l'epitelio è desquamato e giace al centro del lume. Nelle grosse travate connettivali che si dipartono dall'ilo è possibile seguire tali formazioni, le quali sono disposte serialmente, quasi a formare dei cordoni lungo il decorso della travata stessa (fig. 2). Essi si distinguono facilmente da formazioni simili, ma più piccole e irregolari, che si trovano alla periferia di ciascun lobulo epatico. Tale distinzione però diventa più difficile a mano a mano che si va verso travate connettivali più sottili e verso gli spazi porto-biliari, nei quali si possono solo distinguere, e non sempre, alcuni dotti biliari ipoplasici attorno ai vasi, mentre i lobuli circostanti presentano alla loro periferia una proliferazione di pseudo-tubuli (fig. 10), che si differenzia abbastanza nettamente dai suddetti dotti portali. Tutte queste formazioni, sia le prime che le seconde, non contengono traccia di bile nel loro interno. La proliferazione di pseudotubuli alla periferia del lobulo dà veramente in alcune zone l'impressione di una fibroadenomatosi, secondo l'espressione di Reitano.

Nei preparati colorati con il metodo di Van Gieson si vedono distintamente le fibre del connettivo giovane che penetrano dalla periferia del lobulo, isolano la trabecola epatica, crescono attorno ad essa (fig. 6), mentre le cellule epatiche, trasformandosi, perdono gran parte del protoplasma, presentano un nucleo più colorato, che tende a disporsi alla base di esse, assumendo così l'aspetto di epitelio cubico basso. Tutta la formazione si dispone in modo da costituire un tubulo o un cordone pieno. Il connettivo penetra sempre più nell'interno del lobulo, verso nuove trabecole, mentre quelle periferiche, sempre più isolate, allontanate dal lobulo, appaiono strozzate dal connettivo stesso; procedendo ancora verso la periferia (e cioè in pieno connetttivo) le formazioni pseudo-tubulari diventano sempre più rare, l'epitelio desquama, finchè delle formazioni suddette non resta alcuna traccia nel connettivo divenuto sclerotico.

Di fronte a questo quadro di abortita canalizzazione biliare estralobulare, sta l'imponente colostasi nell'interno del lobulo; questa trova la sua espressione, oltre che nella infiltrazione pigmentaria delle cellule epatiche, nella enorme dilatazione dei capillari biliari e nella presenza dei capillari a tipo embrionale, formati da 6-8 cellule, che abbiamo precedentemente descritto.

Riassumendo, l'esame istologico del fegato dimostra i seguenti fenomeni fondamentali:

1) aumento notevole del connettivo e dello stroma reticolare;

2) assenza delle grosse vie biliari intraepatiche e ipoplasia dei dotti di medio e piccolo calibro;

3) imponente neoformazione di pseudo-tubuli biliari alla periferia del lobulo;

4) alterata struttura del lobulo, con dissociazione delle trabecole epatiche;

5) infiltrazione biliare delle cellule epatiche e delle cellule stellate, con imponente colostasi intralobulare e presenza di capillari biliari a tipo embrionale.

* * *

Sulla etiologia delle malformazioni delle vie biliari sono state avanzate varie ipotesi, che possono essere suddivise in tre gruppi:

a) *genesi infiammatoria*: L'etiologia luetica è stata ammessa per alcuni rari casi, specialmente dell'antica letteratura; ma quelle osservazioni hanno in seguito perduto valore trattandosi nella maggior parte di casi di periangiocolite luetica, e quindi di stenosi da causa esterna, non di vera atresia.

BENEKE sostiene che non esistono fondamenti per assegnare etiologia luetica alle atresie del coledoco. Secondo REITANO la genesi infiammatoria delle atresie congenite delle vie biliari devesi ritenere come non adeguatamente provata e devesi per lo meno considerare come rarissima. Si può pensare, secondo questo A., che i fenomeni di stasi biliare possono determinare processi reattivi tali da dare la sensazione di un processo infiammatorio primitivo.

b) *genesi tossica*: Le atresie delle vie biliari sarebbero causate da tossine materne, che passando attraverso la placenta, provocherebbero la alterazione infiammatoria del fegato e delle vie biliari. Questa ipotesi, avanzata da ROLLESTON e HAYNE, non ha avuto seguito fra i vari AA.

c) *disturbo di sviluppo*: È l'ipotesi che trova consenso fra gli AA. Ma sull'essenza di questo disturbo di sviluppo, e cioè sul meccanismo patogenetico di produzione della malformazione, numerose sono le teorie avanzate.

Alcuni (SKORMIN e LEGG) hanno sostenuto che l'aplasia delle vie biliari estra-epatiche dipende da un mancato abbozzo del coledoco. Questa ipotesi non è sembrata accettabile, essendo lo sviluppo del coledoco troppo intimamente legato a quello di tutto il fegato: mancando l'abbozzo del coledoco, non si dovrebbe formare nemmeno il fegato.

Secondo BENEKE (1907), la causa dell'atresia starebbe nel fatto che gli epiteli del duodeno primitivo, che danno origine all'abbozzo epatico, proliferando intensamente rendono sempre più angusto il canale epiteliale, che costituisce il coledoco, fino a strozzarlo e a separarlo dal duodeno. Si verrebbe così ad interrompere la continuità del condotto per distacco della parte distale, che seguendo lo sviluppo del fegato, si allontana sempre più dal duodeno (*Abschnürung's Theorie: teoria del distacco*).

Secondo VANZETTI (1913) la genesi delle atresie congenite delle vie biliari è nella maggior parte dei casi da riferire al persistere dello stadio solido attraverso cui passano tali vie nel periodo embrionale. Questa è la teoria più comunemente ammessa dagli AA.

Secondo MEYENBURG (1916), nei casi di atresia il sistema delle grosse vie biliari estra- ed intra-epatiche e il sistema delle piccole vie biliari e dei capillari non si riuniscono, come dovrebbe avvenire al terzo mese di vita intra-ute rina; le grosse vie biliari, venuta così a mancare la loro funzione, collabirebbero e sarebbero sostituite dal connettivo. È in sostanza una teoria analoga a quella invocata per la patogenesi delle cisti renali.

Noi pensiamo che ciascuna di queste ipotesi possa essere vera a seconda dei singoli casi, e che anzi, per spiegare alcuni tipi di malformazione, sia necessario ammettere il contemporaneo intervento di più meccanismi patogenetici, ciascuno dei quali può avere maggiore o minore importanza a seconda del tipo della malformazione. Essendo infatti l'embriogenesi del fegato e delle vie biliari assai complicata, è da pensare che l'alterazione di sviluppo possa aver luogo in stadi diversi della embriogenesi e per cause molteplici, le quali, variamente combinandosi, daranno origine a malformazioni diverse, che difficilmente si sottopongono ad una classificazione patogenetica.

Questa stessa considerazione valga anche per mostrare come forzatamente debbano risultare incompleti i tentativi di classificazione anatomica di queste malformazioni, fatti dai vari AA. (KONJETZNJ, SIMMEL, MINUCCI DEL ROSSO, ecc.).

La più recente classificazione, e che a noi pare la più semplice e rispondente ad uno scopo pratico, è quella anatomica di LADD, il quale distingue sette tipi di malformazione e cioè:

a) assenza dei dotti estra-epatici;

b) atresia degli epatici;

c) atresia del coledoco;

d) cistifellea rappresentata da una piccola cisti non connessa con il coledoco: atresia o non delle altre vie biliari;

e) cistifellea connessa direttamente con il duodeno, senza altre vie estra-epatiche;

f) stenosi del coledoco;

g) restringimento parziale del coledoco.

* * *

Veniamo ora al nostro caso.

L'etiologia *luetica* ci pare possa essere esclusa in esso, in quanto mancavano le caratteristiche lesioni anatomo-patologiche del fegato: inoltre le reazioni sierologiche erano negative tanto nella madre che nel figlio.

Anche un'origine *tossica* può essere facilmente esclusa nel nostro caso, in quanto solo uno dei due gemelli presentava la malformazione, mentre l'altro era perfettamente normale e sano, il che non sarebbe avvenuto se l'alterazione del primo fosse stata causata da tossine provenienti dal sangue materno. Il nostro caso anzi può considerarsi come una riprova della inesattezza dell'ipotesi di un'origine tossica di queste malformazioni.

Crediamo dunque di essere nel vero ammettendo come causa della malformazione da noi osservata un *disturbo di sviluppo*

Dal punto di vista anatomico il nostro caso rientra nel gruppo -e- della classificazione di LADD.

Inquadrata così la nostra osservazione, seguiremo ora nello studio di essa il concetto prima esposto, cercando di darne una interpretazione che soddisfi ed eventualmente confermi le nozioni di embriologia del fegato, ancor oggi non del tutto certe in alcune particolarità, ed applicando quelle fra le teorie patogenetiche che meglio si prestano alla comprensione del caso.

Per maggiore chiarezza riteniamo utile premettere alcune nozioni fondamentali di embriologia del fegato, con particolare riguardo alle vie biliari.

È discussa la questione se il fegato derivi da un solo abbozzo embrionario oppure da due: Secondo FELIX gli abbozzi sono due, e si fonderebbero durante lo sviluppo; secondo HIS invece l'abbozzo embrionario è unico. Questa ultima ipotesi è quella accettata dalla maggior parte degli AA.

LEWIS illustra lo sviluppo di quest'abbozzo unico nella seguente maniera: Nell'embrione di 2,5 mm. la parte mediana ventrale del canale intestinale si ispessisce e si espande in forma diverticolare: quest'insieme di ispessimento e di formazione diverticolare costituisce l'abbozzo epatico. Nell'embrione di 4 mm. è intervenuto uno sviluppo notevole delle cellule della parete anteriore della cavità diverticolare, le quali vengono a formare (nell'embrione di 4,9 mm.), una grossa massa solida a forma di semiluna, a concavità posteriore, che abbraccia l'intestino. Questa massa semilunare, che formerà il fegato, resta unita alla primitiva cavità diverticolare mediante una radice corta e oslida, che diventerà il dotto epatico (embrione di 7,5 mm.) (v. Tavola II.)

Intanto la cavità diverticolare primitiva ha emesso distalmente una sporgenza rotondeggiante, da cui deriveranno cistifellea e dotto cistico, mentre la cavità diverticolare stessa, cresciuta in lunghezza, diventerà il coledoco.

Secondo concetti più moderni (CHIARUGI) l'*area epatica*, dapprima pianeggiante, in seguito si converte in doccia longitudinale, che corrisponde al coledoco, dal cui fondo si differenziano i due diverticoli, uno *craniale*, che dà origine al dotto epatico e al parenchima del fegato, l'altro *caudale* che formerà il dotto cistico e la cistifellea.

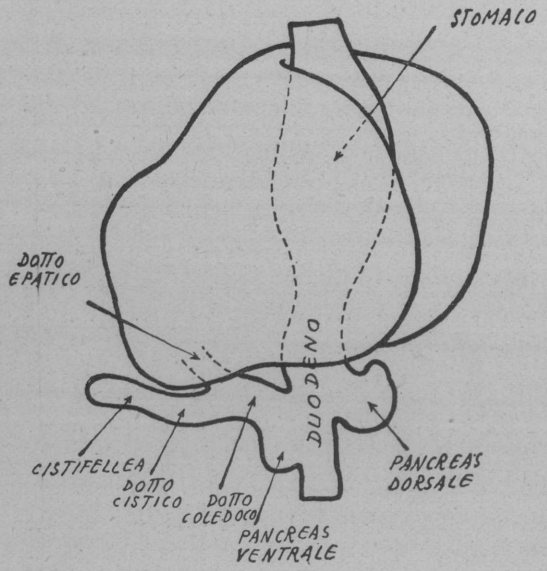


Tavola II.

In realtà dunque queste due interpretazioni della teoria unitaria non presentano differenze sostanziali se non nella misura nella quale possono distinguersi fin dai primi momenti i centri originari di fegato e dotto epatico da una parte, cistico e cistifellea dall'altra; e viceversa mettono in rilievo come l'intero complesso di fegato, dotto epatico, cistico e cistifellea abbiano origine unica dallo stesso abbozzo, che in definitiva si limiterà a diventare il coledoco.

L'ulteriore sviluppo del *diverticolo caudale* o *pars cistica* (che formerà cistico e cistifellea), è assai semplice: esso si è sviluppato come una gemma che si annida nel mesenchima del setto trasverso, caudalmente rispetto alla parte epatica. Alla sua estremità distale questa gemma si ingrossa, diviene cava, trasformandosi nell'abbozzo della cistifellea; nel resto rimane sotto forma di cordone epiteliale, e diventerà il dotto cistico.

Seguiamo ora lo sviluppo delle vie biliari originantisi dal *diverticolo craniale* o *pars epatica* dell'abbozzo del fegato (1).

In un embrione di 9,4 mm. il dotto epatico costituisce un corto tronco che riunisce la massa delle trabecole al coledoco; esso, che all'inizio era un diverticolo cavo, è ora solido; ma già in un embrione di 10 mm. presenta di nuovo un lume (2). A quest'epoca i rami del dotto epatico non possono essere seguiti oltre.

---

(1) Ricordiamo che è necessario distinguere le *vie biliari perilobulari* dalle *vie biliari interlobulari*. Le prime, che presentano epitelio piatto cubico e sono rivestite da scarso connettivo, si trovano nel setto vascolare e ricevono i canalicoli dei due lobuli vicini; le seconde invece si trovano negli spazi porta, hanno membrana connettivale spessa ed epitelio cubico prismatico, e non ricevono i capillari, bensì solo le vie biliari septali.

(2) Secondo Rietz le vie biliari sono nell'uomo in un primo tempo cave, (embrione di 4,5 mm.); più tardi attraversano uno stadio di completa occlusione per proliferazione

L'ulteriore sviluppo dei dotti intraepatici è stato oggetto di discussione.

Secondo la vecchia concezione, riportata da LEWIS, tutti i dotti biliari, la cui ramificazione lungo i rami della vena porta comincia a vedersi nello embrione di 22,8 mm., derivano dalle trabecole epatiche, le quali danno luogo ad una proliferazione di cordoni cellulari, che vengono circondati dal mesnechima, e in cui si forma un lume.

Secondo HAMMAR invece (1926), che ha seguito lo sviluppo delle vie biliari intraepatiche non capillari su un ricco materiale, nel territorio dell'ilo epatico si forma dalla cosidetta *via biliare* la *placca primitiva delle vie biliari*. Da questa derivano le *placche secondarie*, le quali si sviluppano ai limiti fra il tessuto periportale e le cellule epatiche, si dividono in più vie biliari ed entrano in connessione con i capillari biliari. Questa congiunzione avrebbe luogo al terzo mese di vita intrauterina.

PFÜHL fa giustamente notare che HAMMAR non parla nelle sue ricerche delle vie biliari perilobulari o septali: per esse vale verosimilmente la vecchia concezione che siano formate da cellule epatiche particolarmente differenziate. Questa ipotesi è confermata dalla presenza, nel punto di unione fra i capillari intralobulari e i dotti perilobulari (passaggio di Hering) di *cellule intermedie*, delle quali non si può distinguere la origine, se appartengono cioè alle trabecole epatiche o alle vie biliari.

Grande è la tentazione dice il PFÜHL, di considerarle come forme di passaggio fra cellule epatiche ed epiteli delle vie biliari. Questa ipotesi sarebbe confermata dalle recenti ricerche di FISCHEL (1932).

I *capillari biliari* cominciano a comparire nell'embrione di 10 mm. Fino a quest'epoca la maggior parte delle trabecole si presenta ancora solida; solo qua e là alcune di esse presentano un lume ben netto, con rivestimento cuticolare, circondato a 5 o 6 cellule. Negli stadi successivi le trabecole mostrano più spesso un lume ed in un embrione di 44 mm., si trovano già numerosi capillari biliari in tutto il fegato, Il numero di cellule che circonda il capillare biliare è maggiore nel feto che nell'adulto; in questo in genere il capillare biliare è delimitato da due sole cellule, eccetto che in caso patologici. La diminuzione delle cellule avviene subito dopo la nascita.

Cerchiamo di dare ora del nostro caso una interpretazione che si inquadri e trovi conferma nel complesso delle nozioni di embriologia normale e patologica, finora esposte.

Vari sono nel caso in questione i punti che meritano di essere isolatamente considerati e discussi. Li tratteremo per ordine:

1) *Significato del dotto che unisce la cistifellea al duodeno.* – Non vi può essere dubbio che, se la suesposta teoria unitaria di HIS è quella che risponde

degli epiteli (embrione di 7, 5-9 mm.). In un periodo più avanzato appare di nuovo un lume secondo il seguente ordine: 1) nel coledoco; 2) nell'epatico; 3) nel cistico; 4) nella cistifellea.

all'unica evenienza nello sviluppo delle vie biliari, il dotto che nel caso nostro unisce la cistifellea al duodeno non può essere interpretato in altra maniera che come coledoco unito alla cistifellea con o senza intermezzo di un vero e proprio dotto cistico (non essendo possibile distinguere l'eventuale punto di passaggio fra cistico e coledoco per la mancata confluenza dell'epatico). Essendo infatti, secondo quella teoria, il dotto cistico e la cistifellea originati da un diverticolo della primitiva doccia, che formerà il coledoco, è chiaro che non vi può essere comunicazione fra cistifellea e duodeno se non attraverso questa primitiva doccia e cioè attraverso il coledoco.

2) *Assenza del dotto epatico e delle sue diramazioni, pur essendosi sviluppato il fegato.* – A spiegare questa particolare anomalia nel nostro caso noi crediamo possa essere invocato un meccanismo analogo a quello sostenuto da BENEKE per le atresie del coledoco. Secondo questo A. infatti, l'atresia del coledoco deriverebbe dal fatto che l'epitelio duodenale, da cui nasce l'abbozzo del fegato, proliferando più intensamente del normale, renderebbe sempre più angusto il canale epiteliale del coledoco, fino a farlo scomparire. Non vi è ragione di escludere che lo stesso fenomeno non sia avvenuto nel nostro caso, ma a carico del dotto epatico. L'ipotesi della persistenza dello stadio solido embrionale non ci pare possa essere qui invocata, perchè in tal caso si sarebbe dovuto trovare qualche traccia dell'epatico, almeno sotto forma di cordone, che a noi non risultò nemmeno all'esame istologico su tagli seriali.

3) *Assenza dei grossi dotti intraepatici e presenza nelle travate connettivali e all'ilo di dotti ipoplasici, disposti serialmente.* – Per questo reperto la nostra osservazione presenta particolare interesse in quanto differisce dalla massima parte dei casi descritti nella letteratura, nei quali la malformazione era a carico delle vie biliari estraepatiche, mentre quelle intraepatiche si presentavano dilatate e colme di materiale biliare. Nel nostro caso invece, nella sede normalmente occupata dai grossi dotti biliari, si sono viste soltanto quelle formazioni di dotti ipoplasici, disposti serialmente, che abbiamo descritto (v. figura 2).

Questo raro reperto investe, per la sua interpretazione, il complesso problema dell'origine delle vie biliari intraepatiche. Secondo la vecchia concezione, riportata da LEWIS, queste deriverebbero dalla trasformazione delle trabecole epatiche, mentre secondo la moderna concezione, sostenuta da HAMMAR, esse si originano isolatamente dalla cosidetta *via biliare* con le sue *placche, primitiva e secondarie*. Abbiamo già detto come quest'ultima ipotesi sia quella oggi maggiormente accettata dagli AA. per l'origine dei dotti biliari interlobulari, mentre per i dotti perilobulari o septali valga verosimilmente la vecchia concezione che esse siano formate da cellule epatiche particolarmente differenziate.

Nel nostro caso le trabecole epatiche, per quanto alterate, appaiono normalmente sviluppate e non si trova pertanto in esse un'alterazione che giustifichi la ipoplasia dei dotti di piccolo e medio calibro e l'assenza dei grossi dotti, di modo che l'interpretazione più semplice del reperto a noi pare possa

essere la seguente: avvenuto lo strozzamento del peduncolo che unisce la massa epiteliale del fegato al diverticolo primitivo, si può pensare che la parte distale del peduncolo stesso abbia seguito il fegato nel suo sviluppo (meccanismo del distacco di Beneke), ed in corrispondenza dell'ilo abbia dato origine alla *placca biliare*; questa a sua volta può aver dato origine a quelle formazioni di dotti ipoplasici, disposti serialmente e penetranti nel fegato lungo le travate connettivali. Si sarebbe così avuto un tentativo di formazione delle vie biliari interlobulari, le quali però non sono giunte al loro completo sviluppo, probabilmente per una ipogenesia della placca biliare stessa, giustificata dalla interrotta continuità di essa con la via biliare.

4) *Contrasto fra la evidente colostasi intralobulare e l'assenza di bile nei dotti.* – L'unica ipotesi atta a spiegare il fenomeno è che non si sia verificata nel nostro caso quella connessione fra dotti e capillari biliari che dovrebbe aver luogo al terzo mese di vita intrauterina e che MEYENBURG ritiene abbia importanza nella patogenesi di alcune forme di atresia. Tale mancata connessione può essere giustificata dall'incompleto sviluppo dei dotti stessi.

5) *Presenza di pseudo-tubuli alla periferia dei lobuli e nel connettivo perilobulare.* – Sull'origine e significato di questa neoformazione di pseudotubuli, che è reperto frequente in questa come in altre forme di cirrosi, molto si è discusso, e assai vasta è la letteratura sull'argomento: secondo alcuni AA. (CORNIL, GOMBAULT, ACKERMANN), essi derivano da proliferazione dei dotti biliari preesistenti; secondo altri, la maggioranza, (KELSH e KIENER; JOSSELIN DE JONG, GHON, ROESSLE, CESARIS-DEMEL), essi derivano invece da trasformazione delle cellule epatiche.

Nel nostro caso i pseudo-tubuli si distinguono nettamente, per sede e morfologia, dai dotti ipoplasici situati negli spazi porta, il che fa propendere per un'origine diversa dei due elementi. Alla periferia del lobulo poi si ha quasi l'impressione di assistere alla trasformazione delle trabecole epatiche nei suddetti pseudo-tubuli; si vede chiaramente il connettivo che penetra nelle trabecole, isolandole l'una dall'altra e distanziandole, mentre le singole cellule epatiche vanno subendo quelle modificazioni che più le rendono simili alle cellule dei dotti. La trasformazione, che si inizia nelle trabecole periferiche del lobulo, prosegue gradatamente verso il centro di esso, cosicchè il lobulo si può ridurre ad un ammasso di connettivo contenente nelle sue maglie questi pseudo-dotti, la cui disposizione ricorda quella delle trabecole epatiche da cui derivano. Del resto la possibilità di tale trasformazione è confermata dalle nozioni embriologiche, secondo le quali le vie biliari *perilobulari* deriverebbero appunto dalle trabecole epatiche; ipotesi questa riconfermata anche dalle recenti ricerche di FISCHEL (1932).

Il reperto di pseudo-dotti può dunque esser spiegato con un ritorno a proprietà embrionali della cellula epatica: lo stesso significato ha anche il reperto, particolarmente frequente nel nostro caso, di *capillari intra-lobulari circondati da 5 o più cellule*, invece che da due sole cellule.

Teleologicamente tale ritorno a proprietà embrionali delle cellule epatiche

può essere considerato come un tentativo di canalizzazione biliare, tentativo che riesce vano per la assenza di dotti biliari di maggior calibro, e che finisce con la morte degli elementi neoformati per strozzamento da parte del connettivo, che in definitiva è l'elemento dominante in tutto il quadro istologico.

Concludendo pensiamo che il caso da noi illustrato, oltre ad avere contribuito ad ampliare, con il suo raro reperto, la casistica delle malformazioni delle vie biliari, possa esser servito a mostrare come lo studio di queste malformazioni, che sfuggono ad una precisa classificazione sia anatomica che patogenetica, possa riuscire veramente proficuo quando sia condotto in stretto rapporto con le nozioni di embriologia normale e patologica e seguendo un criterio eclettico nel riconoscimento dell'eventuale meccanismo patogenetico.

Difatti, in definitiva il nostro caso trova la sua spiegazione (essendone quindi indiretta conferma):

a) nell'origine del fegato e vie biliari estraepatiche da un abbozzo unico (*teoria unitaria di His*);

b) nell'origine delle vie biliari interlobulari da una *via biliare*, con le sue placche, primitiva e secondarie (*teoria di Hammar*);

c) nell'ipotesi che la connessione fra i dotti interlobulari e i capillari biliari intervenga secondariamente e quindi possa non aver luogo per un errore di sviluppo (*teoria di Meyenburg*);

d) nella possibilità di trasformazione delle trabecole epatiche in pseudodotti, considerata come un ritorno a proprietà embrionali della cellula epatica;

ed impone una considerazione di ulteriore critica alla interpretazione della scomparsa isolata di parti delle vie biliari estraepatiche, mettendo in rilievo di maggiore attendibilità la teoria del distacco di Beneke.

RIASSUNTO

L'a. prende occasione dalla osservazione di un raro caso di atresia congenita delle vie biliari intra ed estraepatiche, di cui illustra il completo quadro clinico ed anatomopatologico, per studiare il complesso argomento delle malformazioni delle vie biliari.

Dopo aver brevemente riportato i casi apparsi nella letteratura dal 1934 fino ad oggi, e riassunto le principali nozioni di embriologia e di patologia inerenti all'argomento, l'a. mette in evidenza la difficoltà di una classificazione anatomopatologica o patogenetica di tali affezioni, difficoltà derivante dalla complessità della embriogenesi del fegato e dalla molteplicità di alterazioni che durante lo sviluppo di esso possono avvenire.

Ricordate brevemente le varie ipotesi avanzate dai vari AA. per la interpretazione di queste affezioni, l'a. è di opinione che non un unico meccanismo patogenetico si debba ammettere nella genesi delle malformazioni delle vie biliari, ma molteplici, che possono avere maggiore o minore importanza a seconda del tipo della malformazione.

Applicando questo concetto, egli tenta di dare una interpretazione del caso osservato, interpretazione che coincide con le nozioni più accettate di embriologia del fegato e conferma alcuni dei meccanismi patogenetici avanzati dai vari AA.

ZUSAMMENFASSUNG

Es wird ein Fall von angeborener Ikterus in einem Kind 4 Monate alt illustriert; die Autopsie hat volkommen Mangel der Ductus Hepaticus und der grossen intrahepatischen Gallengängen gezeigt.

Es wird eine pathogenische Erklärung des Falles, die den heutigen Kenntnissen der Entwiklung des Leber entspricht, vorgeschlagt.

SUMMARY

The A. illustrates a case of congenital icterus in a child 4 months old. The post-mortem examination showed complete absence of hepatic duct and of main intrahepatic ducts.

The A. proposes a pathogenic interpretation of the case, which coincides wih the fundamental notions of liver embriology.

RESUME

L'A. decrit un cas de ictère congenital observè en un enfant de 4 mois. L'autopsie demontra la complete absence du canal hèpatique et des grosses voies biliaires.

L'A. propose une interpretation pathogenique du cas, qui rèpond aux notions courantes de embriologie du foie.

BIBLIOGRAFIA

BAKER: Congenital atresia of biliary ducts. *Canadian. med. ass. Journal*, 41, 1939. — CESARIS-DEMEL: Di un raro caso di malformazione congenita del fegato. *Archivio per le scienze mediche*, vol. XXVIII, 1904. — CHIARUGI: Trattato di embriologia. Soc. Editr. Libraria, Milano, 1940. — DEL CARRIL: Malformazione delle vie biliari estraepatiche. Ittero da ritenzione. *Arch. Arg. Ped.*, 1937, (rip. in *Zorg. f. Chir.*, vol. 86, pag. 246. — DONOVAN: Congenital atresia of biliary ducts. *Annals of Surgery*, vol. 106, 1937. — HANSER: Gallenblase und Gallenwege, in Henke-Lubarsch. *Handbuch der Speziellen Pathol. Anatomie und Histologie*, 1930. — HICKEN, GRELLIN: Congenital atresia of extrahepatic bile ducts. *Surg. gynec. and. Obst.*, ottobre, 1940. — LADD: Congenital Obstruction of biliary ducts. *Annals of Surgery*, 1935, p. 742. — LEWIS: Die entwickelung der Leber, in Keibel, Mall. *Handbuch der Entwickelungsgeschichte des Menschen*, II, B. Leipzig, 1911. — MEYENBURG: Ueber die Atresie der grossen Gallenwegen. *Virch. Arch.*, Bd. 221, 1916. — MINUCCI DEL ROSSO: Classificazione e patogenesi delle assenze e atresie generalizzate e parziali delle vie biliari estraepatiche. *Lo sperimentale*, 1935. — ODERMATT: Die intrahepatische Variation der Gallenwegen. *Brun's Beitr.*, vol. 133. — PEUHL: Die Leber, in Möllendorff. *Handbuch der Mikroskopischen Anatomie des Menschen*, Bd. 2, II T., Springer, Berlin, 1932. — REITANO: Le cirrosi biliari. *Atti della Società fra i cultori delle Scienze mediche e naturali in Cagliari*, Anno XXXVI, n. 1, 1934. — RÖSSLE: Entzundungen der Leber, in *Henke-Lubarsch*. — SANDRINI: Anomalie congenite delle vie biliari. *La Clin. Chir.*, marzo, 1940. — STARLINGER: Gabelung der ductus cysticus bei angeborener Obliteratio des Ductus Hepaticus. *Zentr. bl. f. Chir.*, n. 10, 1937. — VITLINA: REVIS: *La diagnosi clinica delle atresie congenite delle vie biliari*. Vrac Delo, vol. 18. (Rip. in *Z. Organ f. Chir.*, vol. 81, pag. 383) — WACHENFELD: Ueber ein fall angeborene Atresie der Gallenwegen. *Kiel Siss*, 1937.

TECA MEDICA

71 (6)