



Associazione per la NeUroGastroenterologia e la Motilità Gastrointestinale (ANEMGI ONLUS)

L'ANEMGI è un'associazione senza scopi di lucro, che ha la finalità di "Promuovere la ricerca, l'educazione e l'assistenza delle disfunzioni viscerali determinate da alterazioni del sistema nervoso, dallo stato psicologico e dalle condizioni ambientali".

ANEMGI - V.le M. Pilsudski, 118 - 00197 Roma
Tel. - Fax 068078303
e-mail: anemgi@anemgi.org
www.anemgi.org

ANEMGI Relazioni esterne
Emanuela Crescini



NeUroGastroenterologia
Notiziario dell'Associazione per la NeUroGastroenterologia
e la Motilità Gastrointestinale (ANEMGI)

Comitato Scientifico

Salvatore Auricchio (Napoli)
Luigi Bozzao (Roma)
Nicola Cerulli (Roma)
Domenico De Grandis (Ferrara)
Giovanni Fava (Bologna)
Mario Manfredi (Roma)

Direttore Scientifico

Enrico S. Corazzari

Comitato Editoriale

Daniilo Badiali, Massimo Biondi, Antonio Carbone,
Fortunée Irene Habib, Maurizio Inghilleri,
Annamaria Staiano

Coordinamento Editoriale

Giancarlo Bausano

Redazione Scientifica

ANEMGI
V.le M. Pilsudski, 118 - 00197 Roma

Direttore Responsabile

Enrico S. Corazzari

MESSAGGI Editore

Edizioni **MESSAGGI s.r.l.**

Via G. Sismondi, 44 - 20133 Milano
Tel. +39 0276110205 - Fax +39 027381635
e-mail: messaggi_srl@tin.it www.messaggi-publisher.org

Redazione operativa, Abbonamenti, Pubblicità

MESSAGGI s.r.l.

Reg. Trib. Roma n. 15 dell'11/1/1995
Periodico trimestrale
Spedizione in abbonamento postale 70% Filiale di Milano
Stampa: EverPrint - Via G. Rossa, 3 - Carugate (MI)
Finito di stampare nel mese di Dicembre 2003
© 2003 **MESSAGGI s.r.l.**

Abbonamenti

Abbonamento annuale (4 numeri) € 32,00
Costo di ogni numero € 8,00
Per i numeri arretrati è necessario chiedere disponibilità e prezzo.
Andrà inviata copia della ricevuta di versamento o in alternativa assegno bancario o vaglia postale a **MESSAGGI s.r.l.**
L'invio della rivista è gratuito per gli iscritti ANEMGI

37 NEL NOTIZIARIO... IN THIS ISSUE...

38 EDITORIALE

MOTILITÀ GASTROINTESTINALE
ED INTROITO DI CIBO.

RECIPROCHE INTERAZIONI

*GASTROINTESTINAL MOTOR ACTIVITY
AND FOOD INGESTION.*

RECIPROCAL INTERACTIONS

R. Cuomo, G. Sarnelli, M.E. Bottiglieri

45 ARTICOLO ORIGINALE

STORIA NATURALE DELLA MALATTIA
DA REFLUSSO GASTROESOFAGEO
SENZA ESOFAGITE (NERD)
RIVALUTAZIONE A 10 ANNI DI DISTANZA

*NATURAL HISTORY OF GASTROESOPHAGEAL
REFLUX DISEASE WITHOUT
ESOPHAGITIS (NERD)
A REAPPRAISAL 10 YEARS AFTER*

F. Pace, S. Bollani, P. Molteni,
G. Bianchi Porro

51 AGGIORNAMENTI

DISORDINI DELLA MOTILITÀ
GASTROINTESTINALE DA ALTERAZIONI
PRIMITIVE DEL SISTEMA NERVOSO
ENTERICO

*ENTERIC NERVOUS SYSTEM ABNORMALITIES
IN GASTROINTESTINAL MOTOR DISORDERS*

R. De Giorgio, A. Lioce, G. Barbara,
S. Guerrini, V. Stanghellini, U. Volta,
F. De Ponti, M. Tonini, R. Corinaldesi

64 INDICE SOGGETTI & AUTORI

Le interazioni neurofisiologiche tra cibo ed apparato gastroenterico non si limitano alla funzione digestiva, ma si estendono alla regolazione del comportamento nell'assunzione degli alimenti. L'**Editoriale** analizza i meccanismi, ancora poco noti, deputati all'introito di cibo e regolati sia dal Sistema Nervoso Centrale che dal Sistema Nervoso Enterico. In particolare gli Autori discutono l'origine e il significato della sensazione di sazietà e di fame.

La storia naturale della Malattia da Reflusso Gastroesofageo non è del tutto nota. Esistono numerosi studi che riguardano l'evoluzione nel tempo della esofagite da reflusso, ma poche informazioni sulla storia dei pazienti con sintomi da reflusso gastroesofageo in assenza di esofagite (NERD). L'**Articolo Originale** riporta l'evoluzione clinica della NERD a 10 anni di distanza, indicando che può peggiorare nel tempo e richiedere terapia medica prolungata.

La ricerca delle cause dei disordini motori gastrointestinali ha portato ad approfondire gli studi sulle strutture neuromuscolari dell'apparato digerente. La rubrica **Aggiornamenti** analizza le condizioni cliniche più frequenti, nell'ambito delle quali sono state evidenziate una o più alterazioni che possono coinvolgere il plesso mioenterico, le fibre che innervano la muscolatura, il contenuto di neurotrasmettitori, il numero dei recettori. Si sottolinea anche il ruolo patogenetico della risposta immunitaria e dei fattori genetici.

Neurophysiologic interactions between food and the gastrointestinal tract extend beyond the digestive functions to include the regulatory mechanisms of the behaviour in food ingestion. The **Editorial** describes the, not yet well known, mechanisms of food ingestion under the control of the Central and the Enteric Nervous Systems. A substantial part is dedicated to the discussion about the origin and physiological meaning of the sensations of satiety and hungeriness.

The natural history of Gastroesophageal Reflux Disease is not well known. Several studies have investigated the follow-up of reflux esophagitis but little information is available on the follow-up of patients with Non Erosive Reflux Disease (NERD). The **Original Article** reports the data on history of NERD after ten years of follow-up indicating that it may increase in severity and may require protracted medical therapy.

Investigations on the origin of gastrointestinal (GI) motor disorders have led to acquire new information on the GI neuromuscular structures. The section **Aggiornamenti** analyses the most frequent clinical conditions presenting one or more of the following alterations that may occur at the level of: the myenteric plexus, innervatory fibers, the contents of neurotransmitters, the number of receptors. The pathogenetic role of immune response and genetic factors are also discussed.

R. Cuomo, G. Sarnelli,
M.E. Bottiglieri*

Gastroenterologia, Dipartimento
di Medicina Clinica e Sperimentale,
Università di Napoli "Federico II";
*U.O.C. di Gastroenterologia ed
Endoscopia Digestiva,
Ospedale di Marcianise ASL CE1,
Caserta

MOTILITÀ GASTROINTESTINALE ED INTROITO DI CIBO RECIPROCHE INTERAZIONI

RIASSUNTO

La complessa rete che stabilisce connessioni tra il sistema nervoso centrale ed il sistema nervoso enterico svolge un ruolo chiave nella preparazione dell'apparato digerente all'ingestione del cibo, alla sua elaborazione ed al controllo della quantità ingerita. Questo campo ha sempre stimolato i ricercatori e sta ricevendo notevole impulso per la disponibilità attuale di sofisticate tecnologie capaci di fornire una quota crescente di dati complessi. Questo articolo descrive alcune recenti acquisizioni che sottolineano il ruolo dell'alimentazione e del sistema gastrointestinale nella regolazione dell'introito di cibo.

L'apparato digerente è la porta di ingresso di tutti i nutrienti ed ha un ruolo fondamentale nella regolazione dell'introito di cibo. Nei mammiferi questa funzione è regolata a differenti livelli da una complessa serie di eventi che intervengono ad intervalli regolari, una o più volte al giorno. Questi eventi possono essere raggruppati in tre fasi: preingestiva, ingestiva e postingestiva. La fase preingestiva è caratterizzata soprattutto da eventi cefalici e si interseca con la fase orale. La fase ingestiva include le fasi orale, esofagea e gastrica, mentre la postingestiva è caratterizzata dalle fasi di risposta duodenale, intestinale e colica. Durante ogni fase, i pasti determinano specifici stimoli che attivano meccanismi di controllo in grado di modificare le funzioni effettive, come la secrezione e la motilità. Inoltre, durante ogni fase, le informazioni sugli eventi motori o segnali di altro tipo sono inviati al sistema nervoso centrale per modificare l'introito di cibo.

LA FASE PREINGESTIVA

Le vie nervose mediano tra le componenti delle fasi cefalica ed orale e le risposte al pasto. Gli stimoli uditivi, cognitivi, visivi ed olfattivi indotti dal pasto caratterizzano la fase cefalica, mentre la fase orale include risposte a molti stimoli e comprende anche le risposte meccaniche e chimiche che avvengono nella bocca. Sia la fase cefalica che la fase orale hanno un repertorio di risposte per attivare i processi digestivi nell'apparato digerente. Parlare del cibo, come anche vederlo o sentirne l'odore ed il sapore, attivano segnali parasimpatici che a loro volta innescano eventi motori e secretori sia nel tratto prossimale che in quello distale del sistema gastrointestinale (Tab.1).

Tabella 1

EVENTI SECRETORI E MOTORI RILEVABILI NEL TRATTO GASTROINTESTINALE DURANTE LA FASE CEFALICA ED ORALE DELLA DIGESTIONE (FASE PREINGESTIVA)	
<i>Eventi motori</i>	Rilasciamento dello sfintere di Oddi Rilasciamento gastrico adattativo Contrazione della colecisti
<i>Eventi secretori</i>	Secrezione di saliva, acido cloridrico, pepsinogeno, fattore intrinseco, gastrina ed enzimi pancreatici

PAROLE CHIAVE

Cibo. Motilità gastrointestinale.

L'effetto di questi stimoli sulla motilità gastroduodenale è stato dimostrato in diversi modelli sperimentali che hanno permesso di comprendere molti eventi fisiologici della fase preprandiale tra i quali il più importante è senza dubbio il rilasciamento adattativo del fondo gastrico, determinato da stimoli centrali che servono per preparare lo stomaco a ricevere il cibo ¹.

LA FASE INGESTIVA

Nell'uomo la dilatazione gastrica causa sazietà e la distensione di un pallone all'interno del viscere determina una sensazione spiacevole di ripienezza. Un fenomeno largamente studiato negli ultimi anni è l'accomodazione gastrica che, diversamente dal rilasciamento adattativo, è direttamente correlata all'ingresso di cibo nello stomaco ed è materia di ampia speculazione nel campo della patogenesi dei sintomi dispeptici, particolarmente della sazietà precoce ². L'accomodazione dello stomaco al pasto è caratterizzata dal rilasciamento dello stomaco prossimale che fornisce al pasto un reservoir e determina un aumento del volume senza un concomitante incremento di pressione (Fig. 1). Questa funzione, insieme al tritramento antrale, consente allo stomaco di realizzare la sua duplice funzione di incameramento e successivo rilascio controllato del contenuto nell'intestino. Un'altra importante funzione dello stomaco è segnalare, attraverso la tensione di parete, il grado di ripienezza e, quindi, quanto cibo deve essere ancora ingerito.

Gli effetti dell'interazione del cibo con lo stomaco dipendono non solo dal volume, ma anche dalla velocità con cui il cibo viene ingerito e dal contenuto quantitativo e qualitativo dei suoi nutrienti. Tack et al ¹ hanno riportato una buona correlazione tra un test caratterizzato dall'ingestione di una bevanda calorica e l'accomodazione gastrica indotta dal pasto, misurata usando una tecnica con barostato. In questa valutazione gli Autori hanno somministrato un pasto liquido calorico (1,5 kcal/ml) ad una velocità di 15 ml/min, velocità che consente di verificare l'accomodazione gastrica, che è considerata un riflesso a lenta comparsa e che può determinare la sazietà massima in un tempo medio di 15 minuti dopo l'ingestione del pasto. Secondo altri Autori, invece, se il test viene realizzato con una maggiore velocità di somministrazione (100 ml/min), la sazietà compare, sia nei controlli che nei dispeptici, più precocemente. Ciò suggerisce che altri fattori, oltre l'accomodazione gastrica, possono essere coinvolti nella limitazione dell'introito di cibo ^{3,4}.

La sensazione di fame e quella di ripienezza sono interpretate come condizioni opposte mediate da differenti vie. Per esempio, dopo un pasto contenente olio di oliva e brodo di carne, la successiva sensazione di ripienezza postprandiale è direttamente correlata al volume gastrico raggiunto, mentre la sensazione di fame è inversamente correlata al contenuto gastrico di grassi ⁵. Inoltre, la ripienezza postprandiale, ma non la fame, sembra essere correlata alla distensione antrale dopo un carico di glucosio ⁶. Quindi, la distensione gastrica causata dal cibo può avere un ruolo rilevante nell'indurre la sazietà,

SUMMARY

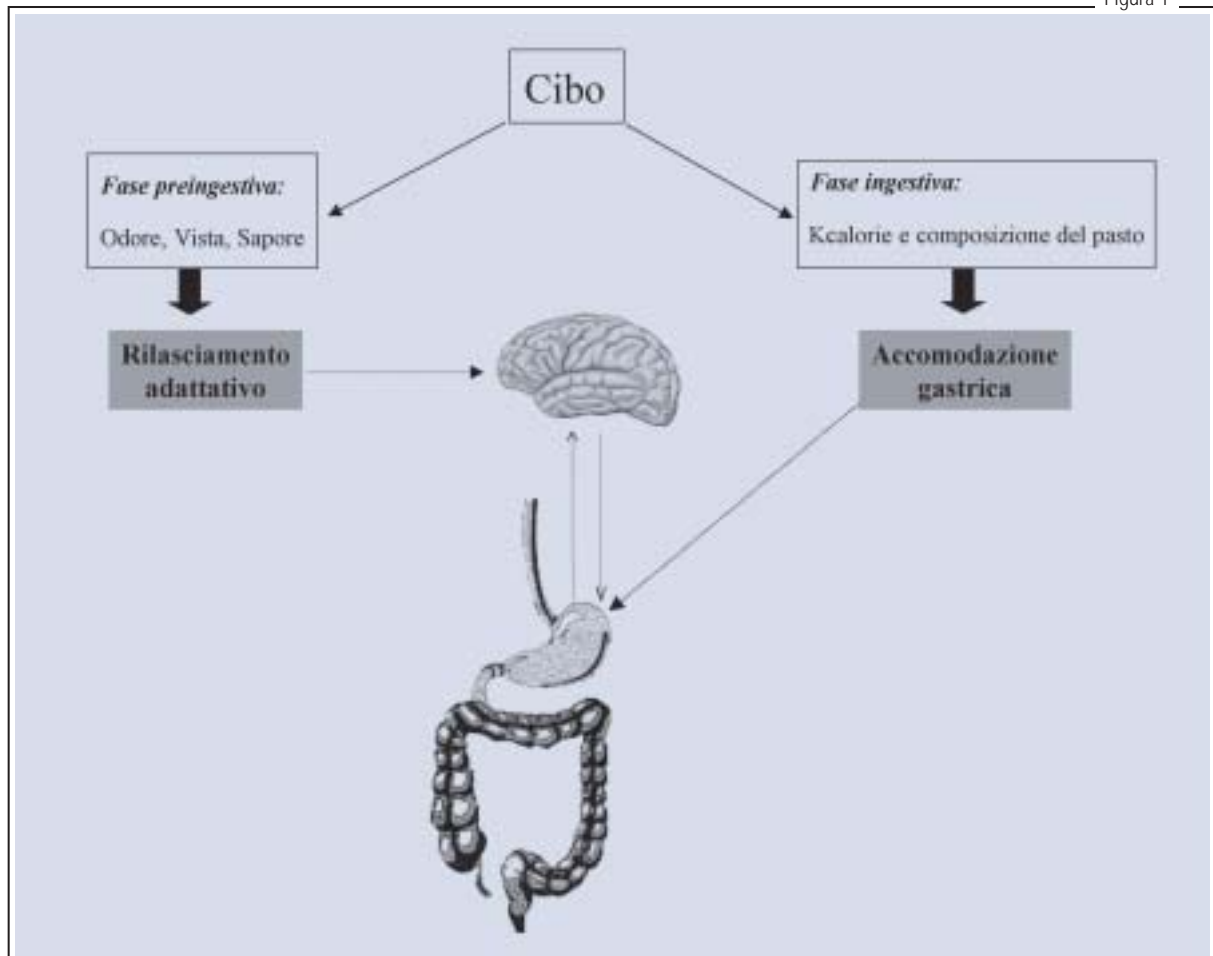
GASTROINTESTINAL MOTOR ACTIVITY AND FOOD INGESTION. RECIPROCAL INTERACTIONS

The complex network between the central nervous system and the enteric nervous system plays a pivotal role in preparing the digestive tract to receive food, process it to activate digestion and control food intake itself. This field has always stimulated researchers and is now receiving notable impulse by the availability of sophisticated technologies able to provide an increasing amount of complex data. This article describes some recent acquisitions that underline the role of feeding and the gastrointestinal system in regulating food intake.

KEY WORDS

Food. Gastrointestinal motility.

Figura 1



Odori, immagini e sapori dei cibi sono percepiti nel cervello. L'informazione è processata ed induce un rilascio adattativo dello stomaco prossimale, che è mediato da fibre inibitrici efferenti (parte sinistra della figura). Quando i cibi raggiungono lo stomaco inducono il rilascio gastrico attraverso l'attivazione dei neuroni inibitori della parete gastrica (parte destra della figura).

mentre la ridotta sensazione di fame dopo un pasto è più verosimilmente il risultato di una interazione tra i nutrienti, i recettori del tratto digestivo superiore ed i segnali post-assorbitivi provenienti dal fegato e dal cervello. Inoltre, è stato dimostrato che l'ormone rilasciante la gastrina (GRP) e la somatostatina sono secreti dall'antro dopo l'ingestione di cibo, e per entrambi i peptidi sono stati dimostrati effetti di induzione di sazietà sia nell'animale che nell'uomo ^{7, 8}. Recentemente, due ormoni, la leptina e la grelina, sono stati isolati dalla mucosa gastrica dalla quale sono secreti; questi due ormoni inducono effetti opposti sull'introito di cibo anche se il loro reale ruolo non è ancora conosciuto ^{9, 10}.

La forma fisica del cibo e l'interazione con il contenuto di calorie modificano la sensazione di ripienezza e sazietà. Ad esempio, le mele mangiate intere determinano una più duratura sensazione di sa-

zietà e ripienezza che un purea di mele o una quantità equicalorica di succo di mele. Questo effetto sembra correlato alla consistenza del pasto, poiché è noto che le fibre inducono una più prolungata sazietà ed un più lento svuotamento gastrico.

Uno studio realizzato con Risonanza Magnetica ha dimostrato il ruolo rilevante svolto dal contenuto di nutrienti e dalla viscosità del pasto ¹¹. Questo studio aveva lo scopo di verificare la distribuzione intragastrica, la diluizione e lo svuotamento gastrico in 12 soggetti sani che avevano consumato dei pasti test di diversa viscosità e contenuto nutritivo. Il volume delle secrezioni nello stomaco, 60 minuti dopo l'ingestione, era più alto per i pasti caratterizzati dall'uso di nutrienti a più alta viscosità. I meccanismi responsabili dell'aumento delle secrezioni sono ancora poco conosciuti, anche se potrebbero avere un ruolo sia l'aumentato flusso salivare indotto dallo stimolo del cibo che la risposta

all'aumentata distensione dovuta alla resistenza al flusso del pasto più viscoso.

Un altro interessante risultato di questo studio è che il contenuto di calorie era più efficace nel ritardare lo svuotamento gastrico, mentre la più alta viscosità aveva un maggiore effetto nel determinare la sensazione di sazietà, un fattore chiave del comportamento alimentare. Quindi, un pasto viscoso è capace di aumentare ulteriormente la sazietà indotta dal pasto ricco di nutrienti. Inoltre, un pasto molto viscoso aumenta la sensazione di ripienezza postprandiale assai più di un pasto relativamente povero di fibre viscosi. Presi assieme, questi effetti riflettono presumibilmente l'attivazione di meccanicettori del corpo e del fondo gastrico e potrebbero spiegare la sensazione di sazietà e l'aumento del volume antrale correlato con la ripienezza postprandiale. I dati di questo studio confermano il ruolo di diete ricche in fibre nel ridurre l'introito complessivo di calorie.

I lipidi, le proteine ed i carboidrati possono influenzare alcune attività gastriche, anche se altre sostanze, come le spezie, che vengono aggiunte ai cibi per renderli più appetibili, sono in grado di determinare alcuni effetti sul tratto gastrointestinale. Una di queste sostanze è la capsaicina, sostanza di sapore pungente presente nel peperoncino rosso, usato in tutto il mondo come spezia per cucinare. I primi studi e quelli più recenti hanno fornito conclusioni contrastanti circa gli effetti della capsaicina sulla funzione gastrica. Uno studio realizzato su dieci soggetti sani ha dimostrato un aumento della velocità di svuotamento gastrico dopo 400 µg di capsaicina somministrata da sola in acqua distillata¹². Se, invece, la capsaicina viene consumata insieme ad un pasto "provocativo" tipo Mc Donald (salsiccia con uovo, formaggio e cipolla, latte al cioccolato) lo score dei sintomi dispeptici e del bruciore retrosternale determinati dal solo pasto non cambia, ma si osserva una riduzione significativa del tempo di comparsa del bruciore retrosternale. Quindi, la capsaicina aumenta il bruciore retrosternale postprandiale, presumibilmente sulla base di un effetto diretto sui neuroni sensoriali o attraverso un rilascio secondario di neurotrasmettitori¹³.

Alcuni cibi sono tuttavia in grado di determinare sazietà o ripienezza, limitando l'introito di nutrienti in condizioni normali. In questo caso la patogenesi di tali disturbi potrebbe essere correlata ad altri fattori indipendenti dal cibo e legati a particolari

condizioni gastrointestinali.

La risposta di accomodazione gastrica è mediata da un riflesso vago-vagale attraverso un circuito che attiva i neuroni non-adrenergici non-colinergici della parete gastrica. Dati recenti suggeriscono un possibile ruolo dell'ossido nitrico (NO) nel rilasciamento gastrico. A conferma di questo, è stato dimostrato che l'inibizione della NO-sintetasi modifica l'accomodazione gastrica ed aumenta la sazietà indotta dal pasto¹⁴. Un difetto di questo meccanismo, secondario per esempio ad una riduzione delle fibre contenenti NO-sintetasi, potrebbe ridurre il rilasciamento del fondo ed abbassare la soglia di sensibilità al riempimento gastrico determinando, quindi, sazietà precoce o ripienezza postprandiale. Nella dispepsia ad insorgenza acuta e ad etiologia postinfettiva, dove le fibre ossido-sintetasi positive possono essere danneggiate, si può manifestare il difetto di accomodazione gastrica¹⁵.

FASE POSTINGESTIVA

Numerose osservazioni dimostrano che il cibo è in grado di modificare la sensibilità gastrica nella fase ingestiva, cioè quando i nutrienti raggiungono lo stomaco ma, come abbiamo già sottolineato, alcuni cibi sono in grado di modificare la sensibilità gastrica anche nella fase postingestiva. La presenza di nutrienti grassi nel piccolo intestino causa una serie di modificazioni fisiologiche, fra cui il rilasciamento gastrico, la modulazione della motilità antrale, pilorica e duodenale, il rilascio di colecistochinina (CCK) ed altri ormoni digestivi e la stimolazione della secrezione pancreatico-biliare¹⁶⁻¹⁸. I grassi inducono sazietà e possono determinare sintomi postprandiali. Malgrado ciò, non è ancora chiaro se per innescare questi sintomi sia necessaria la digestione dei grassi nel piccolo intestino. La digestione dei grassi si realizza ad opera della lipasi gastrica e di quella pancreatica, la cui attività può essere inibita dagli inibitori delle lipasi. Inoltre, sono stati identificati nel tratto gastrointestinale recettori responsivi agli acidi grassi. Attraverso le vie vagali, questi recettori trasmettono segnali ai centri cerebrali modificando o modulando l'introito di cibo ed innescando sintomi come la sazietà e la nausea. Dalla inibizione della digestione dei grassi e quindi dalla riduzione del rilascio di acidi grassi liberi nel lume intestinale ci si aspetterebbe una riduzione delle sensazioni e dei sintomi post-

prandiali. A questo scopo, Feinle et al¹⁹ hanno dimostrato che la digestione dei grassi nella dieta è un fattore chiave nel generare sintomi e sensazioni digestive durante la fase di distensione gastrica. I risultati di questi studi hanno evidenziato che gli acidi grassi nella dieta con differenti lunghezze delle catene hanno differenti effetti sulla secrezione della CCK e sul rilasciamento gastrico e, allo stesso tempo, una marcata influenza sulle sensazioni gastrointestinali. Questi Autori hanno anche dimostrato che i trigliceridi a catena media non inducono il rilascio di CCK, ma sono in grado di indurre sensazioni, suggerendo che esiste un meccanismo coinvolto nella induzione di tali effetti sia CCK-dipendente che CCK-indipendente²⁰.

Quindi, il cibo modifica la motilità del tratto gastrointestinale superiore e conseguentemente la sensibilità gastrica, anche se esistono evidenze sperimentali che dimostrano come alcuni sintomi, indotti dall'introito di cibo, siano correlati ad effetti dei nutrienti sul sistema nervoso centrale. Una interessante interazione è stata dimostrata tra il contenuto di grassi di un pasto ed il malessere da movimento. La presenza di grassi nel piccolo intestino sembra esacerbare la nausea e gli altri sintomi collegati al malessere da movimento. Poiché l'entità di questi sintomi non sembra essere collegata con un rallentato svuotamento gastrico, è stato ipotizzato che l'interazione tra la stimolazione cinetica ed i grassi intraduodenali, come causa di induzione di nausea e malessere da movimento, abbia sede più verosimilmente nel sistema nervoso centrale. I segnali afferenti al centro del vomito dal tratto gastrointestinale, indotti da una stimolazione chimica o meccanica delle terminazioni nervose e sensitive, possono sommarsi con gli stimoli causati dalla sollecitazione ottico-cinetica determinando un aumento di gravità della nausea e del malessere da movimento. In questo processo le afferenze vagali possono essere attivate direttamente da stimoli intraluminari o indirettamente attraverso il rilascio di CCK²¹.

Un altro interessante fenomeno è l'effetto del contenuto di glucosio sullo svuotamento gastrico e sull'appetito nonché l'impatto differente di questi effetti su giovani e anziani. Lo svuotamento gastrico è regolato primariamente dal feedback dei recettori nel lume del piccolo intestino e mediato, almeno in parte, dal rilascio di ormoni gastrointestinali (CCK, GLP etc)²¹. L'infusione di glucosio ed altri nutrienti direttamente nel piccolo intestino è asso-

ciata con la stimolazione di onde pressorie fasiche e toniche, un ridotto tono prossimale gastrico ed una più lenta velocità di svuotamento gastrico. La stimolazione del tono pilorico è probabilmente il più importante di questi meccanismi^{23,24}.

È stato dimostrato che, nei giovani adulti, la supplementazione nella dieta di glucosio si associa con l'attenuazione della risposta tonica del piloro alla somministrazione intraduodenale di glucosio²⁵. Questa osservazione potrebbe spiegare l'accelerazione dello svuotamento gastrico conseguente ad una supplementazione dietetica di glucosio per un breve periodo. Il più rapido svuotamento gastrico del glucosio, indotto da una supplementazione dietetica di glucosio nel giovane adulto, è anche associato con significative modificazioni della risposta glicemica ad un carico orale di glucosio; le concentrazioni di insulina plasmatica sono inizialmente più alte e di conseguenza le concentrazioni di glucosio più basse. Queste osservazioni spiegano perché lo svuotamento gastrico può essere considerato un fattore determinante nella risposta glicemica ad un carico orale di glucosio sia nei soggetti sani che in quelli con diabete di tipo 2²⁶.

Correlato a questo aspetto è il fatto che ogni aumento nella velocità di svuotamento gastrico può favorire un aumento dell'introito di cibo, e l'alterazione di questo meccanismo può essere in parte responsabile dei disturbi dell'alimentazione dell'anziano. Alcune osservazioni hanno mostrato come negli anziani la supplementazione dietetica per un breve periodo di glucosio, sotto forma di bevanda, è associata, come nei soggetti giovani, a modificazioni del glucosio e dell'insulina plasmatici, mentre l'accelerazione dello svuotamento gastrico del glucosio non è associata a modificazioni dello svuotamento gastrico di grassi. Inoltre, negli anziani la stessa supplementazione di glucosio non riduce l'introito di cibo, provocando quindi un introito sostanzialmente più elevato di calorie. Questa osservazione è in accordo con il concetto che l'invecchiamento comporta un'alterazione dell'omeostasi della regolazione dell'appetito con conseguente mancato compenso delle modificazioni dietetiche. Comunque, allorché viene consumato un pasto solido invece di una bevanda a base di glucosio, si osserva una correlazione inversa tra la quota di calorie ingerite e il contenuto gastrico, dimostrando che la distensione gastrica modifica la quantità di cibo assunta sia nel giovane che nell'anziano²⁷. Mentre questa esperienza mostra co-

me negli anziani una supplementazione dietetica di glucosio per un breve periodo è capace di aumentare le calorie consumate, in un altro studio la somministrazione acuta di glucosio intraduodenale è capace di ridurre l'introito di cibo ²⁸. Questo studio ha anche dimostrato che l'età è associata a modificazioni nelle risposte ormonali e mioelettriche gastriche in seguito alla somministrazione intraduodenale di nutrienti. Nelle conclusioni di questo studio si ipotizza che questi fattori possano contribuire all'anoressia dell'età avanzata.

I dati provenienti da questi studi stanno facendo chiarezza sulle interazioni tra il cibo ed il piccolo intestino nella fase postingestiva e sul ruolo che questa interazione ha nella regolazione a breve termine dell'appetito.

La motilità del sistema gastrointestinale è definita dall'evento del pasto e dai pattern postprandiali. Tra i pasti, la motilità del tratto gastrointestinale è caratterizzata da periodi di intense contrazioni e periodi di quiescenza. Nell'uomo, questi periodi durano circa 90 minuti. Le contrazioni sequenziali migrano in senso aborale e sono denominate complessi motori migranti (CMM) ²⁹. Questo complesso di contrazioni migranti inizia nello stomaco e si propaga lungo l'intestino e nel colon allo scopo di facilitare, nel periodo interdigestivo, lo spostamento in senso aborale di materiale indigerito. L'innescò del CMM dipende dalla integrità dell'innervazione vagale che induce il rilascio di motilina, sostanza direttamente responsabile dell'attivazione del complesso motorio migrante.

Il cibo nell'intestino previene il CMM e modifica la motilità intestinale trasformando il pattern motorio tipico del periodo di digiuno in pattern motorio caratteristico del periodo prandiale ³⁰. Il contenuto calorico di un pasto ingerito modifica la durata del pattern motorio postprandiale nel piccolo intestino. Infatti, l'incremento del valore calorico del pasto in un range fisiologico prolunga la durata dell'attività postprandiale nel piccolo intestino dell'uomo. L'analisi dei ritmi circadiani rileva che l'attività motoria postprandiale del piccolo intestino durante il giorno è simile a quella della notte ³¹. Molti soggetti avvertono la presenza di movimenti del colon dopo aver mangiato e ricerche non più recentissime dimostrano che i pasti grassi stimolano la comparsa di onde pressorie nel colon più dei pasti ricchi in carboidrati, mentre pasti ricchi in aminoacidi tendono ad inibire la motilità ³². Benché gli studi siano stati eseguiti sul retto e sul sig-

ma distale, è stato dimostrato che l'intero colon risponde in modo analogo. Il sistema di manometria con cateteri a stato solido permette studi ambulatoriali della motilità del colon per almeno venti ore, un tempo sufficiente per osservare il ritmo circadiano e l'attivazione motoria al risveglio e dopo aver mangiato. In particolare, questa tecnica permette di osservare, più di frequente dopo il risveglio e dopo i pasti, delle contrazioni propagate di elevata ampiezza, alcune delle quali sono seguite dalla necessità di defecare. Gli studi manometrici hanno dimostrato che i pasti grassi aumentano sia il numero delle onde pressorie per tre ore che di quelle propagate da una a tre ore dopo il pasto, mentre le onde simultanee aumentano solo nella prima ora. Un pasto che contiene prevalentemente carboidrati induce un aumento del numero di onde pressorie, anche se solo per due ore, ed aumenta, anche se in maniera meno efficiente, la propagazione delle onde pressorie senza un aumento delle onde simultanee. Inoltre, anche le onde retrograde aumentano dopo un pasto grasso ma non dopo un pasto con carboidrati ³³.

La risposta del colon al pasto ha una componente cerebrale ed una gastrica. Questi effetti appaiono transitori; gli effetti più prolungati originano dalla stimolazione delle cellule enteroendocrine. L'effetto complessivo di questa stimolazione sul colon, nel soggetto normale, è usualmente il mixing, con un movimento netto molto piccolo, ma sono state rilevate risposte diverse nei vari segmenti del colon. Infatti, i movimenti di mixing sono più accentuati nel colon ascendente e nel traverso e meno marcati nel colon discendente ³⁴. Questi pattern motori postprandiali si modificano negli stati di malattia: in corso di diarrea, in cui abbiamo un aumentato contenuto di fluidi, si osserva un maggior numero di movimenti anterogradi e retrogradi, mentre nella stipsi questi movimenti sono molto meno evidenti ^{35, 36}.

Le esperienze descritte in questo articolo sono solo alcune del vasto panorama di recenti acquisizioni che sottolineano il ruolo dell'alimentazione e del sistema gastrointestinale nella regolazione dell'introito di cibo. Questo campo ha sempre stimolato i ricercatori ed adesso sta ricevendo un notevole impulso per la disponibilità di sofisticate tecnologie capaci di fornire un maggior numero di dati. Le informazioni derivate da questo settore di ricerca saranno sicuramente di grande aiuto per formulare diete specifiche per le varie malattie ma anche per modellare farmaci attivi sulla motilità gastrointestinale.

BIBLIOGRAFIA

- 1 Fahrenkrug J, Haglund U, Jodal M, Lundgren O, Olbe L, de Muckadell OB. *Nervous release of vasoactive intestinal polypeptide in the gastrointestinal tract of cats: possible physiological implications.* J Physiol 1978;284:291-305.
- 2 Tack J, Piessevaux H, Coulie B, Caenepeel P, Janssens J. *Role of impaired gastric accommodation to a meal in functional dyspepsia.* Gastroenterology 1998;115:1346-52.
- 3 Boeckxstaens G, Hirsch D, Van den Elzen BJ, Heisterkamp SH, Tytgat GN. *Impaired drinking capacity in patients with functional dyspepsia: relationship with proximal stomach function.* Gastroenterology 2001;121:1054-1063.
- 4 R. Cuomo, G. Sarnelli, R. Grasso, et al. *Functional dyspepsia symptoms, gastric emptying and satiety provocative test: analysis of relationships.* Scand J Gastroenterol 2001;36:1030-36.
- 5 Horowitz M, Jones K, Edelbroek MA, Smout AJ, Read NW. *The effect of posture on gastric emptying and intragastric distribution of oil and aqueous meal components and appetite.* Gastroenterology 1993;105:382-90.
- 6 Jones KL, Doran SM, Hveem K, et al. *Relation between postprandial satiation and antral area in normal subjects.* Am J Clin Nutr 1997;66:127-32.
- 7 Lieverse RJ, Jansen JB, Masclee AM, Lamers CB. *Effects of somatostatin on human satiety.* Neuroendocrinology 1995;61:112-6.
- 8 Halford JC, Blundell JE. *Pharmacology of appetite suppression.* Prog Drug Res 2000;54:25-58.
- 9 French S, Castiglione K. *Recent advances in the physiology of eating.* Proc Nutr Soc 2002;61:489-96.
- 10 Broglio F, Gottero C, Arvat E, Ghigo E. *Endocrine and non-endocrine actions of ghrelin.* Horm Res 2003; 59:109-17.
- 11 Marciani L, Gowland PA, Spiller RC, et al. *Effect of meal viscosity and nutrients on satiety, intragastric dilution, and emptying assessed by MRI.* Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol 2001;280:G1227-33.
- 12 Rodriguez-Stanley S, Collings KL, Robinson M, Owen W, Miner PB Jr. *The effects of capsaicin on reflux, gastric emptying and dyspepsia.* Aliment Pharmacol Ther 2000;14:129-34.
- 13 Szolcsanyi J, Bartho L. *Capsaicin-sensitive afferents and their role in gastroprotection: an update.* J Physiol Paris 2001;95:181-8.
- 14 Tack J, Demedts I, Meulemans A, Schuurkes J, Janssens J. *Role of nitric oxide in the gastric accommodation reflex and in meal induced satiety in humans.* Gut 2002;51:219-24.
- 15 Tack J, Demedts I, Dehondt G, et al. *Clinical and pathophysiological characteristics of acute-onset functional dyspepsia.* Gastroenterology 2002;122:1738-47.
- 16 L'Heureux MC, St-Pierre S, Trudel L, Plourde V, Lepage R, Poitras P. *Digestive motor effects and vascular actions of CGRP in dog are expressed by different receptor subtypes.* Peptides 2000;21:425-30.
- 17 van der Schaar PJ, Bremer Y, Lamers CB, Masclee AA. *Role of cholecystokinin in relaxation of the proximal stomach.* Scand J Gastroenterol 2001;36:361-6.
- 18 Norton P, Falciglia G, Gist D. *Physiologic control of food intake by neural and chemical mechanisms.* J Am Diet Assoc 1993;93:450-4.
- 19 Feinle C, Meier O, Otto B, D'Amato M, Fried M. *Role of duodenal lipid and cholecystokinin A receptors in the pathophysiology of functional dyspepsia.* Gut 2001; 48:347-55.
- 20 Feinle C, Rades T, Otto B, Fried M. *Fat digestion modulates gastrointestinal sensations induced by gastric distention and duodenal lipid in humans.* Gastroenterology 2001;120:1100-7.
- 21 Feinle C, Grundy D, Read NW. *Fat increases vection-induced nausea independent of changes in gastric emptying.* Physiol Behav 1995;58:1159-65.
- 22 MacIntosh CG, Andrews JM, Jones KL, et al. *Effects of age on concentrations of plasma cholecystokinin, glucagon-like peptide 1, and peptide YY and their relation to appetite and pyloric motility.* Am J Clin Nutr 1999;69:999-1006.
- 23 Andrews JM, Doran S, Hebbard GS, Rassias G, Sun WM, Horowitz M. *Effect of glucose supplementation on appetite and the pyloric motor response to intraduodenal glucose and lipid.* Am J Physiol 1998; 274(4 Pt 1):G645-52.
- 24 Verghagen MA, Samsom M, Smout JP. *Effects of intraduodenal glucose infusion on gastric myoelectrical activity and antropyloroduodenal motility.* Am J Physiol 1998; 274(6 Pt 1):G1038-44.
- 25 Horowitz M, Cunningham KM, Wishart JM, Jones KL, Read NW. *The effect of short-term dietary supplementation with glucose on gastric emptying of glucose and fructose and oral glucose tolerance in normal subjects.* Diabetologia. 1996;39:481-6.
- 26 Beckoff K, Mac Intosh CG, Chapman IM, et al. *Effects of glucose supplementation on gastric emptying, blood glucose homeostasis, and appetite in the elderly.* Am J Physiol Regulatory Integrative Comp Physiol 2001; 280: R570-R576.
- 27 Jones KL, Doran SM, Hveem K, et al. *Relation between postprandial satiation and antral area in normal subjects.* Am J Clin Nutr 1997;66:127-132.
- 28 MacIntosh CG, Horowitz M, Verhagen MA, et al. *Effect of small intestinal nutrient infusion on appetite, gastrointestinal hormone release, and gastric myoelectrical activity in young and older men.* Am J Gastroenterol 2001;96:997-1007.
- 29 Janssens J, Vantrappen G, Peeters TL. *The activity front of the migrating motor complex of the human stomach but not of the small intestine is motilin-dependent.* Regul Pept. 1983; 6:363-9.
- 30 Ouyang A, Sunshine AG, Reynolds JC. *Caloric content of a meal affects duration but not contractile pattern of duodenal motility in man.* Dig Dis Sci 1989; 34:528-36.
- 31 Schonfeld J, Evans DF, Wingate DL. *Daytime and night time motor activity of the small bowel after solid meals of different caloric value in humans.* Gut 1997;40:614-8.
- 32 Ford MJ, Camilleri M, Wiste JA, Hanson RB. *Differences in colonic tone and phasic response to a meal in the transverse and sigmoid human colon.* Gut 1995; 37:264-9.
- 33 Rao SS, Kavelock R, Beaty J, Ackerson K, Stumbo P. *Effects of fat and carbohydrate meals on colonic motor response.* Gut. 2000; 46:205-11.
- 34 Steed KP, Bohemen EK, Lamont GM, Evans DF, Wilson CG, Spiller RC. *Proximal colonic response and gastrointestinal transit after high and low fat meals.* Dig Dis Sci 1993;38:1793-800.
- 35 Bazzocchi G, Ellis J, Villanueva-Meyer J, Reddy SN, Mena I, Snape WJ. *Effect of eating on colonic motility and transit in patients with functional diarrhea. Simultaneous scintigraphic and manometric evaluations.* Gastroenterology 1991;101:1298-306.
- 36 Bazzocchi G, Ellis J, Villanueva-Meyer J, Jing J, Reddy SN, Mena I, Snape WJ Jr. *Postprandial colonic transit and motor activity in chronic constipation.* Gastroenterology 1990;98:686-93.

INDIRIZZO PER LA CORRISPONDENZA

Dr. Rosario Cuomo
 Epatogastroenterologia
 Dipartimento di Medicina Clinica e Sperimentale
 Azienda Universitaria Policlinico "Federico II"
 Via S. Pansini, 5
 80131 Napoli
 Tel. 0817463892
 E-mail: rcuomo@unina.it

STORIA NATURALE DELLA MALATTIA DA REFLUSSO GASTROESOFAGEO SENZA ESOFAGITE (NERD) RIVALUTAZIONE A 10 ANNI DI DISTANZA

F. Pace, S. Bollani, P. Molteni, G. Bianchi Porro

Cattedra di Gastroenterologia, Ospedale Polo Universitario "L. Sacco", Milano

RIASSUNTO

Introduzione. Dieci anni orsono abbiamo pubblicato uno studio sull'outcome a sei mesi di 33 pazienti ambulatoriali con sintomi tipici di malattia da reflusso gastroesofageo (MRGE) e pH-metria positiva per reflusso patologico ma senza segni endoscopici di esofagite (NERD). Presentiamo ora i dati sulla morbilità, il consumo di farmaci e la qualità della vita degli stessi pazienti a distanza di 10 anni dalla diagnosi.

Metodi. Sono stati recuperati e rivalutati tutti i dati clinici e strumentali del gruppo originario di 33 pazienti. I dati disponibili hanno una cadenza annuale nei primi 5 anni successivi alla diagnosi, mentre il follow-up successivo varia da 7 a 14 anni (mediana:10). Sono state rivalutate le cartelle cliniche dei 33 pazienti con i risultati delle visite mediche effettuate nel nostro ambulatorio, degli esami endoscopici e delle pH-metrie. È stata infine condotta una intervista telefonica mediante questionario per valutare i sintomi attuali, le terapie eventualmente praticate, la qualità di vita ed altre informazioni sui sintomi correlati al reflusso.

Risultati. Dei 33 pazienti iniziali, 31 sono ancora vivi e 2 sono stati perduti al follow-up. Dei 29 restanti, solo uno riferisce la completa assenza di sintomi legati alla malattia da reflusso. Nei primi 5 anni dopo la diagnosi, è stata rilevata la presenza di esofagite in 17/18 pazienti sottoposti a ripetuti controlli endoscopici. In occasione dell'ultimo controllo, dopo una mediana di 10 anni, su 28 pazienti ancora sintomatici, 21 (75%) assumono ancora farmaci antisecretori [inibitori della pompa protonica (IPP) e H₂-antagonisti (H₂RA)] per la presenza di sintomi/lesioni da MRGE, 12 dei quali in maniera intermittente o al bisogno e i rimanenti 9 in maniera continua. Due pazienti (2/28) sono stati sottoposti ad intervento di chirurgia antireflusso, ma nonostante ciò assumono ancora farmaci (IPP in un caso e H₂RA nell'altro). La HRQoL, ottenuta mediante autovalutazione del paziente con un punteggio VAS variabile da 0 a 10, è migliorata in maniera significativa da 3,2 a 6,5 rispetto alla rilevazione basale (prima della terapia), forse in relazione all'effetto benefico della terapia in corso.

Conclusioni. Lo studio condotto su un gruppo di pazienti con NERD e reflusso confermato con pH-metria dimostra che a distanza di una mediana di 10 anni dalla diagnosi iniziale la maggioranza dei pazienti va incontro ad esofagite da reflusso ed assume farmaci antisecretori a lungo termine a causa di sintomi/lesioni da MRGE. Lo studio conferma che la NERD, come spesso accade anche nella MRGE, è una malattia cronica che tende a peggiorare nel tempo e richiede nella maggior parte dei casi una terapia medica prolungata. L'assenza di esofagite endoscopicamente visibile al momento della presentazione clinica non è un fattore prognostico positivo.

PAROLE CHIAVE

Epidemiologia. Inibitori della pompa protonica. Malattia da reflusso gastroesofageo. NERD. Storia naturale.

SUMMARY

NATURAL HISTORY OF GASTROESOPHAGEAL REFLUX DISEASE WITHOUT ESOPHAGITIS (NERD). A REAPPRAISAL 10 YEARS AFTER.

Background. Ten years ago we published a study describing the six-month outcome of 33 outpatients with typical gastroesophageal reflux disease (GERD) symptoms and pH-metry proven excess gastroesophageal reflux but without endoscopical evidence of esophagitis, currently referred to as NERD patients. We now present an update of that report concerning morbidity, drug consumption, and quality of life of the original patients 10 years after the initial diagnosis.

Methods. The study consisted in the retrieval and revision of all clinical and instrumental records concerning the cohort of 33 above patients. Data are available regarding annual intervals within the first 5 years from original diagnosis and subsequently, with a follow-up ranging 7 to 14 years (median 10). The records of these 33 patients were reviewed, including the results of clinical visits at the outpatients department, of esophagogastroduodenoscopies and pH-metries. Finally, a telephone interview was conducted by means of a structured questionnaire, aiming at evaluating present symptoms, actual therapy if any, health-related quality of life and other informations regarding any GERD symptoms.

Results. Of the original 33 patients, 31 are still alive and 2 were lost at follow-up. Of the 29 remaining, only one is definitively not complaining of any GERD-related symptoms. Within 5 years from the first diagnosis, esophagitis was found in all but one of the 18 subjects who underwent repeat endoscopy. At the latest follow-up check, after a median of 10 years, of the 28 still complaining of GERD symptoms, 21 (75%) were presently taking antisecretory drugs (proton pump inhibitors and H-2 receptor antagonists) because of GERD symptoms/lesions, 12 of whom intermittently or on demand and the remaining 9 continuously. Two patients (2/28) underwent antireflux surgery, but despite this were still taking antisecretory drugs (in one case H2-RA, in the other PPI). The HRQoL, self-evaluated by the patient by means of a VAS scoring from 0 (worst possible) to 10 (best possible) increased significantly from 3.2 to 6.5 from baseline (before therapy) to present time, possibly due to the positive effect of present therapy.

Conclusions. Our study conducted on a cohort of endoscopy-negative patients with pH-metry confirmed reflux disease has shown that after a median time of 10 years following the original diagnosis the majority of patients have in fact developed reflux esophagitis and are on prolonged antisecretory therapy because of recurrent GERD symptoms/lesions. The study confirms that NERD, as well as GERD at large, is a chronic disease characterized by an increasing severity with time, which requires protracted medical therapy in a vast proportion of patients. Absence of endoscopic esophagitis at presentation does not represent a favourable prognostic factors.

KEY WORDS

Epidemiology. GERD. Natural history. NERD. Proton pump inhibitors.

INTRODUZIONE

Malgrado l'elevata prevalenza di MRGE nella popolazione generale, la storia naturale della malattia non è ancora ben definita, specialmente per quanto riguarda i pazienti che hanno sintomi tipici in assenza di una esofagite rilevabile endoscopicamente (la cosiddetta NERD = *Non Erosive Reflux Disease*).

Ciò è dovuto a diversi motivi. In primo luogo, questo sottogruppo di pazienti è stato per lungo tempo sottostimato, ritenendo a torto che la NERD fosse semplicemente una forma più lieve di MRGE; in secondo luogo, la diagnosi di NERD non è ancora ben definita, poiché potrebbe includere teoricamente almeno tre sottogruppi di pazienti, fra cui quello con endoscopia negativa

ed esposizione abnormemente elevata all'acido rilevata mediante pH-metria, quello con reflusso gastroesofageo non patologico e Symptom Index positivo e infine quello con esame endoscopico negativo senza ulteriori indagini di approfondimento.

Recentemente tuttavia è apparso chiaro che la frequenza della NERD è superiore a quella della MRGE con esofagite e che l'impatto di questa forma sulla qualità della vita correlata alla salute (HRQoL = Health Related Quality of Life) non è dissimile da quello della esofagite da reflusso, essendo correlato in entrambi i casi alla gravità dei sintomi.

Abbiamo pertanto riesaminato nella stessa coorte di pazienti con NERD, definiti come pazienti con sintomi tipici di MRGE senza esofagite rilevabile

endoscopicamente ma con pH-metria patologica, già da noi studiati circa 10 anni orsono:

- 1 morbilità, consumo di farmaci e HRQOL
- 2 evoluzione della malattia in termini di sviluppo di lesioni mucose esofagee o complicanze.

MATERIALI E METODI

I nostri pazienti erano stati originariamente inclusi in uno studio pubblicato nel 1991 riguardante la storia naturale a breve termine di 33 individui affetti da sintomi tipici di MRGE con endoscopia negativa e pH-metria patologica (cioè, esposizione totale all'acido nelle 24 ore superiore al 5%)¹. Dopo aver completato il suddetto studio, i pazienti sono stati sottoposti ad uno stretto follow-

up nel corso dei 5 anni successivi, con una valutazione clinica ed endoscopica almeno ogni anno oppure in caso di recidiva sintomatica. Al termine di questo periodo, i pazienti sono stati invitati a sottoporsi a controlli clinici periodici, pur senza una scadenza fissa.

Sono state valutate la presenza e la severità dell'esofagite secondo la classificazione di Savary-Miller ² già adoperata nel nostro Istituto all'epoca dello studio. In base a questa classificazione, è necessaria la presenza di almeno una erosione della mucosa esofagea per definire la presenza di esofagite, mentre iperemia ed altri segni non specifici non vengono considerati diagnostici.

Nel presente studio abbiamo rivalutato le cartelle cliniche dei 33 pazienti fino all'ultima visita effettuata presso il nostro ambulatorio. Abbiamo inoltre contattato telefonicamente tutte le persone ancora residenti nella zona di Milano disponibili a sottoporsi ad una intervista. L'intervista è stata effettuata mediante un questionario strutturato per valutare la presenza di sintomi recenti (durante l'ultimo anno) e attuali, eventuali terapie in corso, la qualità della vita correlata alla salute ed altre informazioni sui sintomi di MRGE. Il questionario era già stato utilizzato in uno studio precedente condotto su pazienti affetti da esofagite da reflusso ³.

In sintesi, sono state valutate 12 voci diverse riguardanti lo stile di vita, fra cui il fumo e l'alcool, il tipo, la frequenza e la gravità dei sintomi di MRGE, il tipo e le modalità di terapia e la HRQoL autovalutata dal paziente mediante punteggio VAS variabile da 0 (peggiore possibile) e 10

(migliore possibile). A ciascun paziente sono state chieste informazioni sugli aspetti sopraelencati relativamente all'ultimo anno ed al momento dell'intervista. I dati di partenza (ingresso nello studio) sono stati ottenuti, se disponibili, dalle cartelle cliniche.

RISULTATI

Dei 33 pazienti originari, 31 sono ancora vivi e 2 sono stati perduti al follow up. Dei rimanenti 29, solo uno riferisce l'assenza completa di sintomi correlati alla MRGE. Le caratteristiche principali di questi pazienti sono riportate in tabella 1. L'ultimo controllo è stato effettuato dopo una durata mediana di 10 anni. Entro i 5 anni successivi alla prima diagnosi, è stata rilevata la presenza di esofagite in 17/18 (94%) soggetti sottoposti a ripetuti controlli endoscopici. Ogniqualvolta la terapia medica veniva sospesa, nel corso dell'ultimo anno di follow-up, i sintomi di MRGE recidivavano nella stragrande maggioranza (96,5%) dei pazienti sottoposti al follow-up (28/29) (Fig. 1).

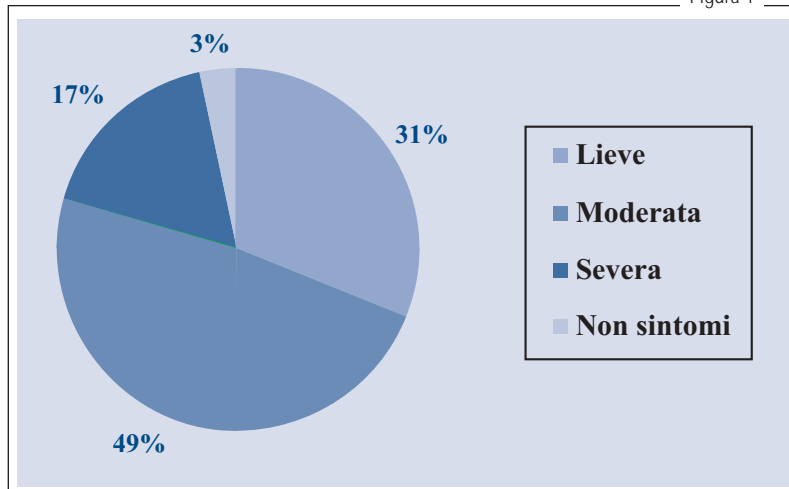
Pertanto, dei 28 pazienti che ancora lamentavano sintomi di

MRGE, 21 (75%) assumevano ancora al momento dell'ultimo controllo farmaci antisecretori, di cui 18 pazienti (64%) inibitori della pompa protonica (IIP) e 3 (11%) H2-antagonisti (H2RA) (Fig. 2). Dei 18 pazienti in terapia con IPP, undici assumevano i farmaci a dose piena (per es. omeprazolo 20 mg/die o pantoprazolo 40 mg/die) e sette a dose dimezzata (Fig. 2). Per quanto riguarda le modalità della terapia di mantenimento, 12/28 pazienti (43%) assumevano la terapia in maniera intermittente o al bisogno e i rimanenti 9/28 (32%) in maniera continua (Fig. 3). Due pazienti erano stati sottoposti a chirurgia antireflusso, ma nonostante ciò continuavano ad assumere farmaci antisecretori (H2RA in un caso e IPP nell'altro). Dei 7/28 pazienti che non prendevano farmaci antisecretori, nessuno assumeva antiacidi in maniera regolare e 3 in modo occasionale (non quotidianamente). Infine, il punteggio della HRQoL valutato mediante VAS aumentava in maniera significativa da 3,2 (punteggio al momento della sospensione della terapia) a 6,5 (punteggio attuale, in terapia) (Tab. 1).

Tabella 1

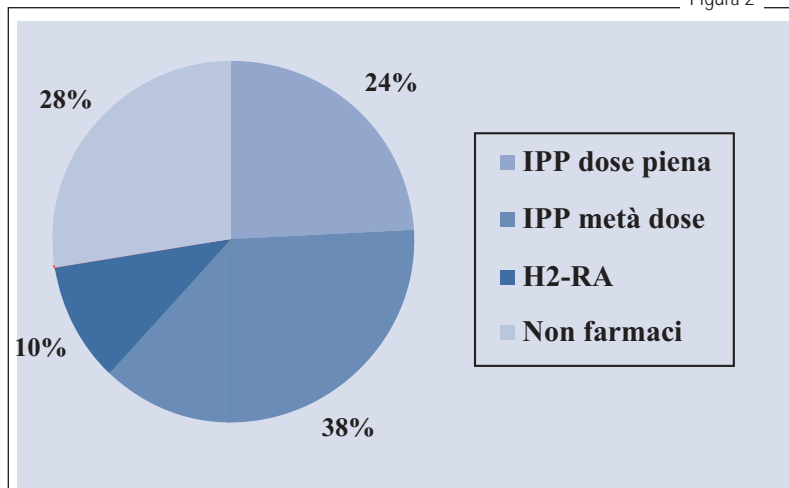
CARATTERISTICHE PRINCIPALI DEI PAZIENTI INCLUSI NELLO STUDIO		
	Sintomi MRGE	Non sintomi MRGE (N=1)
Età media (anni) alla diagnosi	50	54
Femmine/maschi	8/20	0/1
Ernia iatale all'endoscopia iniziale	16/28	1/1
Endoscopie ripetute	17/28	1/1
Pazienti con esofagite ex novo	16/17	0/1
HRQoL (punteggio medio) senza terapia	3,2	3,0
HRQoL (punteggio medio) attuale (in terapia)	6,5	7,0

Figura 1



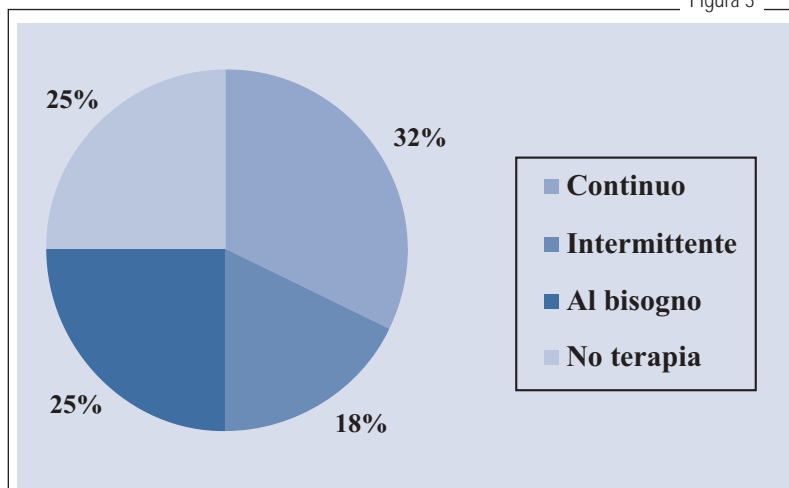
Severità dei sintomi al momento della sospensione della terapia, nel corso dell'ultimo anno di follow up.

Figura 2



Percentuali di pazienti che hanno assunto farmaci antisecretori nel corso dell'ultimo anno di follow up.

Figura 3



Modalità della terapia di mantenimento attuale.

DISCUSSIONE

Sulla storia naturale a lungo termine della MRGE permangono ancora molti punti oscuri. Come sottolineato da Eisen⁴ i dati attualmente disponibili in letteratura sono ancora insufficienti, soprattutto per mancanza di ampie casistiche con follow-up superiore a 1 anno. Inoltre, quasi tutti gli studi pubblicati riguardano follow up a lungo termine di pazienti affetti, esclusivamente o no, da esofagite endoscopica⁵⁻¹². Fino a poco tempo fa, i pazienti con malattia da reflusso endoscopicamente negativa, usualmente denominata NERD, sono stati considerati affetti da una forma più lieve di malattia¹³, e quindi bisognosi di un trattamento meno intensivo o prolungato e forse caratterizzati da una prognosi migliore a lungo termine. Successivamente questa idea si è dimostrata errata, poiché ad esempio il peggioramento della qualità della vita risulta sovrapponibile nei pazienti con e senza esofagite ed è correlato in entrambi i casi alla gravità dei sintomi¹⁴. Anche la rapida risposta sintomatica alla terapia con IPP nei pazienti con o senza danno mucoso endoscopicamente visibile risulta simile, o addirittura peggiore nei pazienti con NERD¹⁵⁻¹⁶. Infine, dopo la sospensione della terapia d'attacco, entrambi i gruppi mostrano percentuali elevate e assai simili di recidiva sintomatica entro 6 mesi¹⁷. Un nostro studio pubblicato dieci anni orsono ha descritto probabilmente per la prima volta la storia naturale dei pazienti affetti da MRGE senza esofagite endoscopica ma con pH-metria patologica¹. Lo studio dimostrava che 5 pazienti su 33 trattati con

antiacidi o procinetici andavano incontro *ex novo* ad esofagite endoscopica entro 6 mesi e che l'entità dell'esposizione esofagea all'acido all'ingresso nello studio non era predittiva di questa complicanza.

Il presente studio estende il follow-up del gruppo originario ad una durata mediana di 10 anni. La prima osservazione interessante relativa a questo gruppo è che quasi tutti i pazienti rintracciati (28/29) riportano sintomi riferibili a MRGE non appena i farmaci antisecretori vengono sospesi e, come conseguenza, che la maggioranza (75%) continua ad assumere una terapia di questo genere. In effetti, circa la metà di essi è costretta ad assumere quotidianamente H2RA o IPP, mentre i rimanenti assumono gli stessi farmaci in maniera intermittente o al bisogno.

In secondo luogo, poiché in una percentuale molto alta (89%) dei pazienti sottoposti ad esami endoscopici ripetuti (n=18) è stata rilevata la presenza di una esofagite erosiva, la stragrande maggioranza dei nostri pazienti con NERD ha, dopo un tempo mediano di 10 anni, sintomi di MRGE e/o una esofagite erosiva.

Schindlbeck et al ⁷ in uno studio di follow-up su pazienti affetti da MRGE con o senza esofagite, hanno riportato i dati relativi a 16 pazienti affetti da MRGE con pH-metria patologica e senza esofagite a distanza di 3 anni dalla diagnosi: in questo periodo, quattro pazienti (25%) sono andati incontro ad esofagite da reflusso, mentre la maggioranza della popolazione studiata, che includeva anche pazienti con esofagite all'ingresso, assumeva ancora farmaci quotidianamente a causa dei sintomi, giudicati

uguali o peggiori rispetto all'esordio dal 70% dei pazienti, in assenza di terapia.

Nello studio di McDougall et al ⁸, il 71% di 17 pazienti affetti da NERD documentata con pH-metria lamentava pirosi frequente a distanza di 3 - 4, 5 anni dalla diagnosi iniziale e il 59% assumeva ancora una terapia antisecretoria. Isolauri et al hanno controllato per un periodo variabile da 17 a 22 anni un piccolo gruppo di pazienti con MRGE con e senza segni endoscopici di esofagite, ma i loro dati non permettono di differenziare fra pazienti con o senza esofagite; complessivamente, gli Autori dimostrano che solo una minoranza di pazienti non operati, il 34%, non deve più fare ricorso a farmaci per i sintomi da reflusso ¹⁰. Nello studio di Kuster et al ¹¹, che analizza senza distinzione pazienti con e senza esofagite, si dimostra che il 45% dopo 6 anni deve utilizzare terapie "importanti" (cioè, H2RA quotidianamente o intervento chirurgico per mantenere la remissione clinica). Infine, nello studio di Trimble et al ¹² i pazienti sono stati rivalutati dopo una mediana di 6,5 anni: il 79% con reflusso patologico all'ingresso rimaneva sintomatico, con un 53% e 47%, rispettivamente, che definivano i propri sintomi uguali o peggiorati rispetto alla presentazione iniziale, malgrado il fatto che il 60% di loro continuasse ad assumere regolarmente farmaci. In questo campione, solo 6 pazienti su 58 rimanevano asintomatici e non assumevano farmaci al momento della rivalutazione.

Tutti questi studi, analogamente al nostro, sembrano dunque indicare che i pazienti con NERD soffrono in effetti di una malattia cronica che non si attenua col

passare del tempo e richiede una terapia continua o intermittente nel maggioranzenza dei casi. Risultati analoghi sono stati rilevati nei nostri pazienti con MRGE ed esofagite endoscopicamente visibile controllati per 4 anni dopo la diagnosi: il 90% di essi è ancora in terapia antisecretoria e il 31% lamenta sintomi di MRGE malgrado il trattamento ³.

È abbastanza interessante notare che, malgrado la persistenza dei sintomi in una elevata percentuale e la necessità di terapia nella maggioranza del campione sia in questo che nello studio precedente, la HRQoL veniva giudicata soddisfacente nella maggior parte dei casi: il 64% e rispettivamente l'11% dei pazienti con esofagite (studio precedente) e il 68 e 12% di quelli con NERD (studio attuale) giudicavano la HRQoL buona o eccellente. Questa osservazione concorda con l'ampia mole di lavori che dimostrano la completa normalizzazione delle misure di HRQoL ottenuta con l'impiego di IPP ¹⁸⁻²².

In conclusione, sembra che la presenza o assenza di esofagite al momento della prima diagnosi di MRGE non correli dal punto di vista prognostico con esiti differenti a lungo termine, sia in termini di morbilità che di necessità di assumere farmaci per il controllo dei sintomi. I sintomi della MRGE, indipendentemente dalla presenza di lesioni endoscopiche, predicono nella maggior parte dei pazienti la necessità di un consumo a lungo termine di farmaci antisecretori, anche se poi questa terapia permette di mantenere una qualità della vita accettabile o buona in quasi tutti i casi.

Pertanto, è tutto lo spettro della

MRGE, e non solo il sottogruppo "erosivo-ulcerativo" (su questo argomento segnaliamo una review eccellente di Fass e Ofman²³), che deve essere considerato come una condizione cronica e persistente per la quale è necessaria una terapia a lungo termine. Il nostro studio clinico dimostra che, per lo meno a livello di un Centro di riferimento terziario, la storia naturale di NERD e GERD non differisce sotto il profilo della durata e della gravità dei sintomi nonché del consumo di farmaci specifici, come già suggerito da Locke III²⁴. I due messaggi principali che si ricavano da questo studio sono che a) la gastroscopia non è necessaria per selezionare il tipo di terapia né per adattarla al singolo paziente con sintomi da MRGE e b) la MRGE può essere realmente considerata come uno "spettro di malattia" nel quale per esempio i pazienti con NERD possono progredire verso una malattia erosiva.

Il punto di forza dello studio è rappresentato dalla definizione rigorosa di NERD, basata su un esame endoscopico negativo ed una pH-metria positiva, e sulla lunga durata del follow-up. Il limite principale è invece costituito dalla natura retrospettiva dell'indagine.

Sono necessari studi clinici più ampi basati su una definizione rigorosa di NERD per confermare che i pazienti con sintomi tipici di MRGE, senza lesioni mucose esofagee ma con reflusso patologico, hanno una prognosi non favorevole a lungo termine.

BIBLIOGRAFIA

1 Pace F, Santalucia F, Bianchi Porro G. *Natural history of gastro-oesophageal reflux disease without oesophagitis*. *Gut* 1991;32:845-8.

2 Savary M, Miller G (eds). *The oesophagus. Handbook and atlas of endoscopy*. Gassman AG, Solothurn, 1978.

3 Pace F, Bollani S, Manzionna G, Bianchi Porro G. *Audit of reflux oesophagitis at 4 years*. *Ital J Gastroenterol Hepatol* 1998;30:355-60.

4 Eisen G. *The epidemiology of gastro-oesophageal reflux disease: what we know and what we need to know*. *Am J Gastroenterol* 2001;96(suppl): S16-S17.

5 Ollyo JB, Monnier P, Fontollet C, Savary M. *The natural history, prevalence and incidence of reflux oesophagitis*. *Gullet* 1993;3(suppl):3-10.

6 McDougall NI, Johnston BT, Kee F, Collins JSA, McFarland RJ, Love AHG. *Natural history of reflux oesophagitis: a 10 year follow up of its effect on patient symptomatology and quality of life*. *Gut* 1996;38:481-6.

7 Schindlbeck NE, Klauser AG, Berghammer G, Londong W, Mueller-Lissner SA. *Three years follow up of patients with gastroesophageal reflux*. *Gut* 1992;33:1016-9.

8 McDougall NI, Johnston BT, Kee F, Collins JSA, McFarland RJ, Love AHG. *Three to 4.5 year prospective study of prognostic indicators in gastro-oesophageal reflux disease*. *Scand J Gastroenterol* 1998;33:1016-22.

9 McDougall NI, Johnston BT, Kee F, Collins JSA, McFarland RJ, Love AHG. *Disease progression in gastro-oesophageal reflux disease as determined by repeat oesophageal pH monitoring and endoscopy 3 to 4.5 years after diagnosis*. *Eur J Gastroenterol Hepatol* 1997;9:1161-7.

10 Isolauri J, Luostarinen M, Isolauri E, Reinikainen P, Viljakka M, Keyrilainen O. *Natural course of gastroesophageal reflux disease: 17-22 year follow-up of 60 patients*. *Am J Gastroenterol* 1997;92:37-41.

11 Kuster E, Ros E, Toledo-Pimentel V, et al. *Predictive factors of the long term outcome in gastro-oesophageal reflux disease: six year follow up of 107 patients*. *Gut* 1994;35:8-14.

12 Trimble KC, Douglas S, Pryde A, Heading RC. *Clinical characteristics and natural history of symptomatic but not excess gastroesophageal reflux*. *Dig Dis Sci* 1995;40:1098-104.

13 Quigley EMM, DiBaise JK. *Non-erosive reflux disease: the real problem in gastro-oesophageal reflux disease*. *Digest Liver Dis* 2001;33:523-7.

14 Glise H, Hallerback B, Wiklund I. *Quality of life: a reflection of symptoms and concerns*. *Scand J Gastroenterol* 1996;31(suppl 221):14-7.

15 Smout AJPM. *Endoscopy-negative acid reflux disease*. *Aliment Pharmacol Ther* 1997;11(Suppl 2):81-5.

16 Fass R, Fennerty MB, Vakil N. *Nonerosive reflux disease- Current concepts and dilemmas*. *Am J Gastroenterol* 2001;96:303-14.

17 Carlsson R, Dent J, Watts R, Riley

S, Sheikh R et al. *Gastro-oesophageal reflux disease in primary care: an international study of different treatment strategies with omeprazole*. *Eur J Gastroenterol Hepatol* 1998;10:119-24.

18 Glise H, Alerback B, Johansson B. *Quality of life assessment in the evaluation of gastroesophageal reflux and peptic ulcer before, during and after treatment*. *Scand J Gastroenterol* 1995;30(suppl 208):133-5.

19 Agreus L, Svardsudd K, Talley NJ, Jones MP, Tibblin G. *Natural history of gastroesophageal reflux disease and functional abdominal disorders: a population-based study*. *Am J Gastroenterol* 2001;96:2905-14.

20 Mathias SD, Castell DO, Elkin EP, Matosian ML. *Health-related quality of life of patients with acute erosive reflux esophagitis*. *Dig Dis Sci* 1996;41:2123-29.

21 Wiklund I, Bardhan KD, Mueller-Lissner SA, et al. *Quality of life during acute and intermittent treatment of gastro-oesophageal reflux disease with omeprazole compared with ranitidine. Results from a multicentre clinical trial*. *Ital J Gastroenterol Hepatol* 1998;30:19-27.

22 Revicki DA, Crawley JA, Zodet MW, Levine DS, Joelsson BO. *Complete resolution of heartburn symptoms and health-related quality of life in patients with gastro-oesophageal reflux disease*. *Aliment Pharmacol Ther* 1999;13:1621-30.

23 Fass R, Ofman JJ. *Gastro-oesophageal reflux disease- should we adopt a new conceptual framework?* *Am J Gastroenterol* 2002;97:1901-08.

24 Locke III GR. *Natural history of nonerosive reflux disease. Is all gastro-oesophageal reflux disease the same? What is the evidence?* *Gastroenterol Clin N Am* 2002;31:S59-S66.

INDIRIZZO PER LA CORRISPONDENZA

Prof. Gabriele Bianchi Porro
Divisione e Cattedra
di Gastroenterologia
Ospedale Polo Universitario
"L. Sacco"
Via G. Grassi, 74
20157 Milano
Tel: +39 02 39042486
E-mail: gabriele.bianchiporro@unimi.it

DISORDINI DELLA MOTILITÀ GASTROINTESTINALE DA ALTERAZIONI PRIMITIVE DEL SISTEMA NERVOSO ENTERICO

R. De Giorgio, A. Lioce, G. Barbara, S. Guerrini, V. Stanghellini, U. Volta[^], F. De Ponti[#],
M. Tonini*, R. Corinaldesi

Dipartimento di Medicina Interna e Gastroenterologia; [#]Dipartimento di Farmacologia e [^]Dipartimento di Cardiologia,
Angiologia ed Epatologia, Università di Bologna;

*Dipartimento di Scienze Farmacologiche e Fisiologiche, Università di Pavia

RIASSUNTO

Negli ultimi vent'anni si è assistito ad un notevole incremento delle informazioni sull'organizzazione funzionale dei circuiti neuronali enterici che regolano la motilità gastrointestinale. Nonostante questi progressi, scarse restano le nostre conoscenze sui meccanismi neuropatofisiologici alla base dei disordini della motilità gastrointestinale. Questa rassegna ha lo scopo di analizzare i più significativi aspetti neuropatologici e le loro implicazioni cliniche in condizioni come l'acalasia, la stenosi congenita ipertrofica del piloro, la pseudo-ostruzione intestinale cronica, la malattia di Hirschsprung e la stipsi cronica idiopatica. Una descrizione delle anomalie del sistema nervoso enterico nelle alterazioni motorie del canale alimentare fornisce la base per una migliore comprensione dei meccanismi fisiopatologici che portano a tali disordini e permette di sviluppare opzioni terapeutiche mirate.

PAROLE CHIAVE

Acalasia. Displasia neuronale intestinale. Fattori di crescita. Malattia di Hirschsprung. Neuroni enterici. Neurotrasmettitori. Pseudo-ostruzione intestinale cronica. Stipsi.

SUMMARY

ENTERIC NERVOUS SYSTEM ABNORMALITIES IN GASTROINTESTINAL MOTOR DISORDERS.

In the past twenty years, considerable information has accrued on the functional organization of enteric neuronal circuitries regulating gastrointestinal motility. However, relatively little is known about the neuropathophysiological mechanisms underlying gastrointestinal motor disorders. This review analyses the most important neuropathological findings and their clinical implications in conditions such as achalasia, congenital hypertrophic pyloric stenosis, chronic intestinal pseudo-obstruction, Hirschsprung's disease and chronic idiopathic constipation. An overview of enteric nervous system abnormalities in gut dysmotility provides a framework to a better understanding of pathophysiology and fosters the development of targeted therapeutic options.

KEY WORDS

Achalasia. Chronic intestinal pseudo-obstruction. Constipation. Enteric neurons. Growth factors. Hirschsprung's disease. Intestinal neuronal dysplasia. Neurotransmitters.

INTRODUZIONE

Le funzioni gastrointestinali sono controllate da una rete neurale composta da una moltitudine di cellule nervose intramurali che, nel loro insieme, costituiscono il sistema nervoso enterico (SNE) ¹⁻⁷. Il SNE comprende diverse sottoclassi funzionalmente distinte di neuroni enterici, fra cui neuroni afferenti intrinseci primari, interneuroni ascendenti e discendenti, motoneuroni eccitatori ed inibitori, neuroni vasomotori eccitatori ed inibitori e neuroni secretomotori, sinapticamente uniti in circuiti neurali che regolano tutti i riflessi che si verificano nel tratto digestivo, fra cui la peristalsi ¹⁻⁷. Questo sistema neurale altamente integrato, localizzato nel contesto della parete del tratto intestinale ed esteso per tutta la sua lunghezza, è considerato “il cervello dell’apparato digerente” (o, come definito dagli Autori Anglosassoni *brain-in-the-gut*) per via della sua capacità di mantenere un’attività funzionale integra anche in assenza di input nervosi dal sistema nervoso periferico e centrale ¹⁻⁶. Ovviamente, assieme all’innervazione intrinseca, anche le vie nervose estrinseche (di natura simpatica e parasimpatica) contribuiscono al controllo delle funzioni intestinali ^{1, 2, 4, 6}. Oltre alle secrezioni esocrine ed endocrine, alla microcircolazione ed alla motilità, prove recenti indicano che il SNE è anche coinvolto nel controllo dei meccanismi immuni e dei processi infiammatori che si verificano nell’apparato digerente ⁸. Danni congeniti o acquisiti che compromettono l’integrità morfofunzionale del SNE possono causare un’ampia gamma di di-

sordini che, benché raramente fatali, sono in grado di alterare in maniera considerevole la qualità della vita dei pazienti che ne sono affetti.

Questa rassegna intende fornire una panoramica delle attuali conoscenze sulle neuropatie enteriche primarie, come paradigma dei meccanismi fisiopatologici che soggiacciono ai disordini della motilità gastrointestinale. In aggiunta ai neuroni, prove sempre più consistenti suggeriscono che le cellule interstiziali di Cajal svolgono un ruolo importante nella regolazione e nella fisiopatologia della motilità intestinale. L’analisi delle alterazioni cui vanno incontro le cellule interstiziali di Cajal nelle patologie motorie gastrointestinali esula dagli scopi di questo lavoro; a tal riguardo, si rimanda ad articoli recentemente apparsi sia sulla letteratura internazionale ⁹ che su questa stessa rivista.

MALATTIE DEL SNE E DISORDINI DELLA MOTILITÀ GASTROINTESTINALE

Nelle due scorse decadi, la conoscenza dell’organizzazione funzionale del SNE ha subito una

drammatica espansione sia nell’animale da esperimento che nell’uomo. Tuttavia, i meccanismi attraverso i quali le malattie neurali primitive causano anomalie della motilità gastrointestinale, a parte poche eccezioni (ad es. la malattia di Hirschsprung), sono ancora poco chiari. I dati fino ad oggi acquisiti indicano chiaramente che le alterazioni del SNE, quali danno funzionale, degenerazione e riduzione del numero globale dei neuroni enterici, sono associate ad attività motoria incoordinata che determina un alterato transito del contenuto intestinale ^{6, 7, 10}. Da un punto di vista clinico, la severità e l’evoluzione delle neuropatie intrinseche possono dipendere sia dal tipo che dal grado di danno che interessa la rete neurale così come dalla lunghezza del segmento gastrointestinale coinvolto ¹⁰. Queste caratteristiche, che si basano su un’attenta analisi qualitativa e quantitativa delle alterazioni neurali e della loro estensione lungo il canale alimentare, sono cruciali per comprendere la fisiopatologia delle neuropatie enteriche e per indicarne possibili approcci terapeutici (farmacologici o chirur-

Tabella 1

POTENZIALI CAUSE CHE LIMITANO UNA CONOSCENZA COMPLETA DELLE NEUROPATIE ENTERICHE

- Assenza di valori di riferimento stabiliti riguardo a:
 - numero totale di neuroni nel contesto di diversi segmenti intestinali;
 - sottotipi funzionalmente distinti di neuroni enterici;
 - cambiamenti legati all’età nel contesto di diversi livelli dell’intestino;
- Discrepanze tra i dati ottenuti attraverso biopsie endoscopiche profonde e campioni chirurgici a tutto spessore;
- Disponibilità limitata di importanti modelli animali per lo studio della neuropatologia enterica.

Tabella 2

NEUROPATIE GASTROINTESTINALI ASSOCIATE CON DISFUNZIONI MOTORIE

Neuropatie di sviluppo

- Malattia di Hirschsprung (forme ultracorte e classiche)
- Aganglionosi intestinale (del piccolo e grande intestino)
- Displasia neuronale intestinale (tipo A e B)
- Neuropatie enteriche associate a ritardo mentale o ad altri disordini del SNC
- Neuropatie viscerali familiari

Neuropatie degenerative

- Neuropatia viscerale sporadica
 - Forme idiopatiche non-infiammatorie
 - Forme idiopatiche infiammatorie
 - Forme secondarie infiammatorie (ovvero: paraneoplastiche, malattie infettive, ecc.)

Neuropatie indotte da tossici/farmaci

- Antrachinonici (?)
- Alcaloidi della Vinca (ovvero, Vincristina) ed altri farmaci antineoplastici

Neuropatie secondarie a malattie sistemiche

- Diabete mellito, sclerosi sistemica progressiva, Von Recklinghausen ed altre

gici). In particolare, quando si valutano campioni istopatologici di pazienti affetti da neuropatie, è essenziale considerare fattori quali l'età (che può influire profondamente sulla densità neuronale nei primi anni o nelle ultime fasi della vita)^{11, 12}, le modalità di campionamento e di preparazione delle biopsie ottenute, le metodologie applicabili e, non ultimo, il grado di compromissione del viscere biopsiato (dilatazione delle anse intestinali, possibile coesistenza di ipertrofia muscolare, che possono inficiare determinazioni morfometriche del SNE). Possibili limiti connessi all'identificazione delle alterazioni del SNE umano sono stati riportati in Tabella 1. Nonostante ciò, diversi studi hanno fornito alcuni chiari

menti sulle alterazioni neurali intramurali alla base dei disordini della motilità gastrointestinale. Una sinossi delle neuropatie note a carico del SNE è stata riportata in Tabella 2.

Nei prossimi paragrafi discuteremo gli aspetti neuropatologici ed i probabili meccanismi neuropatofisiologici relativi alle principali anomalie motorie gastrointestinali.

ACALASIA

L'acalasia è un disordine motorio dell'esofago caratterizzato da marcata riduzione o assenza della peristalsi del corpo esofageo, frequentemente associata al mancato rilassamento dello sfintere esofageo inferiore (SEI), che può essere tonicamente contratto¹³.

I suoi sintomi dominanti sono la disfagia ed il rigurgito. Tipici reperti manometrici sono l'assenza della peristalsi esofagea e, spesso, un'aumentata pressione dello SEI¹³.

Eziologia

Dal punto di vista eziologico l'acalasia primaria può essere distinta in forme familiari e sporadiche. Le forme familiari possono essere determinate da anomalie genetiche. Tullio-Pelet et al hanno eseguito un'analisi di *linkage* su famiglie del Nord Africa affette da una malattia autosomica recessiva nota come sindrome di Allgrove, detta anche sindrome della tripla A (definita dagli Autori Anglosassoni come *alacrima, achalasia, adrenal insufficiency syndrome, AAAS*) a causa dei suoi tre sintomi principali: xeroftalmia, acalasia ed insufficienza adrenosurrenale resistente all'ACTH, associata a danni neurologici. In questo studio, gli Autori hanno identificato un locus sul cromosoma 12q13 contenente un nuovo gene, che codifica una proteina di 547 aminoacidi detta ALADIN (acronimo dell'espressione inglese "*alacrima-achalasia-adrenal insufficiency neurological disorder*"), anche nota come adracalina, coinvolta nel normale sviluppo dei neuroni del SNC e del SNP. Questa proteina, che appartiene alla famiglia delle proteine regolatrici WD-repeat, è mutata nei pazienti con sindrome di Allgrove. Questa scoperta apre nuovi orizzonti sui meccanismi patologici coinvolti nelle neuropatie enteriche dell'uomo¹⁴. Le forme sporadiche rappresentano la stragrande maggioranza dei casi osservati nella pratica clinica gastroenterologica. Seb-

bene la loro eziologia resti assai poco definita, recenti ricerche indicano che virus neurotropi possono giocare un ruolo patogenetico determinante. Robertson et al¹⁵ hanno dimostrato un'aumentata frequenza del DNA virus della varicella-zoster nei neuroni mienterici di pazienti con acalasia primitiva. Peraltro, i meccanismi molecolari attraverso cui il virus neurotropico, che inizia il processo infettivo localizzandosi nell'epitelio squamoso della mucosa esofagea, possa indurre degenerazione e perdita di cellule nervose enteriche, sono ancora sconosciuti. Alcuni studi hanno identificato autoanticorpi circolanti in circa due terzi dei pazienti studiati^{16, 17}. Gli autoanticorpi individuati nell'acalasia riconoscono una proteina di 62 Kd espressa solo sulla superficie dei neuroni mienterici del tratto gastrointestinale superiore. Se questi autoanticorpi siano direttamente responsabili dei danni nervosi nell'acalasia o siano un fenomeno secondario in risposta ad una infezione sottostante non è chiaro; comunque, vale la pena evidenziare che i pazienti con dismotilità esofagea dovuta alla sclerodermia¹⁸ o ad una sindrome paraneoplastica da carcinoma a piccole cellule del polmone¹⁹ hanno mostrato un differente pattern anticorpale caratterizzato da una diffusa marcatura di tutti i neuroni del canale alimentare^{18, 19}.

Reperti istopatologici

L'analisi istopatologica di campioni di tessuto di pazienti affetti da acalasia primaria (familiare o sporadica) ha dimostrato sia una riduzione non selettiva di neuroni mienterici²³ che una riduzione selettiva di motoneuroni

inibitori contenenti peptide intestinale vasoattivo (VIP) e ossido nitrico (NO)^{24, 25}. Questa "denervazione" inibitoria selettiva, che può coinvolgere i plessi mienterici sia del corpo esofageo che dello SEI, insieme ad una componente eccitatoria conservata (in particolare motoneuroni colinergici)²⁶, è responsabile degli elevati valori pressori dello SEI frequentemente rilevati nei pazienti con acalasia. L'identificazione di questo meccanismo patogenetico ha promosso nuove strategie terapeutiche. In effetti, è stato suggerito che il precursore del NO, L-arginina, sarebbe in grado di ripristinare il tono ed il rilasciamento dello SEI²⁷. Inoltre, iniezioni sotto guida endoscopica di tossina botulinica (una zinco metalloproteasi che inibisce il rilascio di acetilcolina dai terminali nervosi) direttamente nello SEI hanno indotto una marcata riduzione della pressione dello sfintere determinando contestualmente un miglioramento dei sintomi nella grande maggioranza dei pazienti²⁸.

Oltre all'esofago, prove recenti dimostrano che le alterazioni del SNE osservate nell'acalasia si possono estendere alla porzione prossimale dello stomaco, particolarmente al fondo gastrico²³. L'analisi di campioni muscolari a tutto spessore del fondo gastrico di pazienti con acalasia sottoposti a miotomia esofago-gastrica chirurgica ha mostrato un numero significativamente ridotto di neuroni mienterici contenenti NO rispetto ai controlli²⁹. Poiché l'NO ed il VIP si localizzano entrambi nei neuroni inibitori del fondo gastrico umano³⁰, questi rilievi possono fornire una base morfo-

funzionale per comprendere l'alterato rilasciamento gastrico evidenziato nei pazienti acalasiaci³¹. Infine, altri studi mettono in evidenza alterazioni motorie del piccolo intestino³², un reperto che è in accordo con un ridotto numero di cellule gangliari mienteriche identificato nel piccolo intestino di circa il 50% dei pazienti acalasiaci²³. Questi dati indicano che l'acalasia, che è generalmente considerata un disordine motorio localizzato del tubo digerente, può coinvolgere diverse porzioni del tratto gastrointestinale in un significativo numero di pazienti.

Assieme alle alterazioni che coinvolgono l'innervazione intramurale, anche le vie nervose estrinseche possono essere interessate nell'acalasia primaria. Infatti, precedenti studi morfologici hanno dimostrato un numero marcatamente ridotto di neuroni nei nuclei motori dorsali del vago di pazienti acalasiaci³³.

NEUROPATIE RESPONSABILI DI DISMOTILITÀ GASTRICA

La stenosi ipertrofica congenita del piloro è una rara causa di ostruzione funzionale allo svuotamento gastrico durante l'infanzia. Essa può essere sia sporadica che associata a diverse condizioni, come ad esempio la sindrome di Turner (monosomia del cromosoma X), la fenilchetonuria e la trisomia del cromosoma 18. Dal punto di vista fisiopatologico, la stenosi ipertrofica del piloro è caratterizzata da un difetto maturativo dei neuroblasti enterici, responsabile dell'ipertrofia degli strati muscolari lisci, longitudinale e circolare, del piloro⁶. Sebbene il muscolo ipertrofico formi una massa pal-

pabile a livello epigastrico, la forza esercitata dalle contrazioni antrali è sufficiente per superare il piloro mal funzionante e spingere il contenuto gastrico nel duodeno. Così, sintomi dovuti alla stasi gastrica si verificano raramente almeno nelle prime fasi della malattia.

L'analisi morfologica dell'innervazione della regione pilorica mostra un'alterazione qualitativa dei neuroni mienterici che mancano dell'isoforma neuronale dell'enzima ossido nitrico sintasi (n-NOS)³⁴. Questa denervazione funzionale inibitoria (con l'assenza di rilasciamento) è responsabile di una contrazione tonica continua del piloro seguita da ipertrofia muscolare. Il ruolo patogenetico del difetto dell'innervazione contenente NO è anche sostenuto da studi sperimentali in cui la delezione genica del n-NOS nel topo determina un'ostruzione gastrica funzionale paragonabile alla stenosi ipertrofica del piloro³⁵.

PSEUDO-OSTRUZIONE INTESTINALE CRONICA (CIP)

Eziologia

La CIP è una sindrome caratterizzata da una severa alterazione della motilità intestinale con una presentazione clinica che simula quella di un'ostruzione meccanica (ossia evidenza radiologica di livelli idro-aerei) in assenza di qualsiasi ostacolo meccanico al transito intestinale³⁶. È dovuta a malattie della muscolatura o dei nervi intrinseci che rispettivamente identificano una forma miogena ed una neurogena^{7, 10, 36, 37}. La CIP neurogena è il risultato finale di diversi disordini degenerativi e/o funzionali dei neuroni enterici. Le anomalie

del SNE alla base di una CIP possono essere ereditarie o sporadiche, primitive (idiopatiche) o secondarie (a diverse condizioni patologiche)^{7, 10, 36, 37}. Le forme primitive di CIP neurogena includono neuropatie viscerali, sia familiari che sporadiche, che comprendono un gruppo di malattie degenerative non infiammatorie^{10, 36, 37}. La modalità di trasmissione può essere autosomica dominante o recessiva oppure legata ad alterazioni geniche del cromosoma X.

A tutt'oggi non esistono modelli sperimentali tali da riprodurre in maniera affidabile le neuropatie degenerative che colpiscono l'uomo. Pertanto i meccanismi con i quali le noxae esogene o altri fattori scatenanti danno il via ai processi degenerativi nei neuroni enterici rimangono oscuri. Similmente ai processi neurodegenerativi del SNC, i principali fattori patogenetici potenzialmente coinvolti nei disordini degenerativi comprendono l'alterazione dei segnali Ca⁺⁺-mediati, le disfunzioni mitocondriali e l'azione lesiva esercitata dai radicali liberi. Tutte queste anomalie molecolari potrebbero essere responsabili della degenerazione e successiva perdita dei neuroni intrinseci dell'intestino³⁸. Dati recenti del nostro gruppo hanno messo in evidenza che i neuroni enterici di pazienti con CIP mostrano una ridotta espressione della proteina codificata da *BCL-2*³⁹, un gene connesso ad una delle vie intracellulari coinvolte nell'inibizione della morte cellulare programmata^{40, 41}. La ridotta espressione del prodotto del gene *BCL-2*, suggerisce la possibilità che alterazioni nei meccanismi intracellulari della sopravvivenza neuronale siano

coinvolti nelle malattie degenerative del SNE.

Reperti istopatologici

Nelle forme familiari di CIP, i più frequenti reperti neuropatologici comprendono una marcata riduzione nel numero dei neuroni in entrambi i plessi, mienterico e sottomucoso, e la presenza di inclusioni intranucleari eosinofile in circa un terzo delle residue cellule gangliari. L'analisi istochimica ed ultrastrutturale ha rivelato che queste inclusioni non erano particelle virali ma materiale proteico composto da filamenti^{42, 43}. Una peculiare forma di neuropatia viscerale autosomica recessiva, con marcati sintomi neurologici, è stata osservata in quattro fratelli il cui quadro clinico era caratterizzato da pseudo-ostruzione, malassorbimento, ritardo mentale e calcificazioni dei gangli della base⁴⁴. L'esame istologico di campioni tissutali intestinali colorati con la tecnica dell'impregnazione argentea (in pratica la classica tecnica di Golgi) dimostrava neuroni argirofobi (negativi all'impregnazione argentea) danneggiati e cellule gangliari argirofile (ossia quelle positive) ridotte nel colon (sebbene entrambe queste cellule fossero normali nell'esofago, nello stomaco e nell'intestino tenue). Gli assoni e le fibre estrinseche apparivano normali⁴⁴. Nel caso della neuropatia viscerale autosomica dominante, i membri delle due famiglie fino ad ora descritte soffrivano di CIP senza alterazioni del SNC e del SNP. I neuroni enterici ed i loro assoni erano degenerati e ridotti di numero^{45, 46}. Oltre ad una ereditarietà autosomica, Auricchio et al⁴⁷ hanno identificato un tratto re-

cessivo legato al cromosoma X in una famiglia con CIP associata ad intestino corto, malrotazione ed ipertrofia del piloro. L'analisi linkage eseguita in questo studio ha permesso di mappare il locus della malattia nella regione Xq28. Comunque, sebbene questi reperti contribuiscano a chiarire la genesi di alcune forme di neuropatia enterica, i geni responsabili dei meccanismi neurodegenerativi che si verificano nelle CIP familiari restano indeterminati.

I casi sporadici di neuropatia viscerale sono associati a due modelli principali di alterazioni: a) una marcata riduzione di cellule neurali intramurali (specialmente mienteriche) unitamente ad altre alterazioni morfologiche, come rigonfiamento dei corpi e dei processi neuronali, frammentazione e perdita di assoni e proliferazione di cellule gliali; e b) una riduzione neuronale in assenza di rigonfiamento dendritico o proliferazione gliale¹⁰.

Le neuropatie infiammatorie sono caratterizzate da un denso infiltrato linfo-plasmacellulare principalmente confinato, sebbene non esclusivamente, al plesso mienterico. Tale quadro istopatologico prende il nome di ganglionite enterica. La reazione infiammatoria causa degenerazione caratterizzata da alterata funzione e morte degli elementi neurali. Così, sono state descritte la degenerazione e la perdita di neuroni, assieme a modificazioni della normale struttura dei processi nervosi. La grande maggioranza dei casi è associata a tumori (ovvero, carcinoma a piccole cellule del polmone, carcinoma intestinale metastatico, carcinoma della mammella e tumori dell'apparato genitale fem-

minile)^{7, 10, 18, 36, 37} o infezioni (ovvero, *Trypanosoma cruzi*, cytomegalovirus ed herpes virus)⁴⁸⁻⁵⁰. La trypanosomiasi è responsabile della malattia di Chagas, una condizione patologica endemica in Sud America, specialmente in Brasile. Nella malattia di Chagas la risposta immunitaria evocata dal parassita coinvolge notevolmente l'innervazione intrinseca del canale alimentare. I meccanismi specifici che portano alla perdita di neuroni in questa malattia non sono stati ancora identificati. I segmenti del canale alimentare maggiormente colpiti nel Chagas sono l'esofago ed il colon; nel tempo, la malattia progredisce e si può estendere all'intero canale alimentare, al sistema biliare ed alle vie urinarie. La marcata perdita di neuroni mienterici nella malattia di Chagas è responsabile di severa disfunzione motoria che porta al megacolon, all'acalasia (megaesofago), al megaduodeno ed al megauretere⁴⁸.

Il carcinoma a piccole cellule del polmone è associato ad anticorpi anti-neurone circolanti che si ritiene partecipino ai meccanismi immuni cellulo-mediati che si verificano nel SNE, con prevalente coinvolgimento del plesso mienterico^{19, 51}. La formazione degli autoanticorpi anti-neurone e dell'infiltrato cellulare che circonda i neuroni enterici è probabilmente indotta da una cross-reattività tra alcuni antigeni tumorali ed alcuni target molecolari normalmente espressi dalle cellule nervose (cosiddetti antigeni onconeurali)^{19, 51}. Gli anticorpi anti-neurone nelle sindromi paraneoplastiche sono di classe IgG e reagiscono con molecole espresse sia sulla membrana nucleare dei neuroni (pro-

teine Hu e Ri) sia nel citoplasma (proteina Yo)^{52, 53}. L'analisi immunistochemica mediante l'impiego dei sieri di questi pazienti mostra un pattern sia nucleare che citoplasmatico delle cellule nervose enteriche⁵³. Sebbene la presenza di anticorpi anti-neurone sia importante per indirizzare verso una diagnosi corretta, il ruolo effettivo esercitato da questi autoanticorpi nell'indurre il danno neuronale non è ancora chiaro. Studi *in vitro* eseguiti su ileo isolato di cavia hanno mostrato che gli autoanticorpi anti-neurone possono alterare le vie riflesse ascendenti della peristalsi, suggerendo così un loro possibile ruolo nelle disfunzioni del SNE⁵⁴. Inoltre, dati del nostro gruppo dimostrano che l'esposizione ai sieri di pazienti con elevati titoli anticorpali anti-Hu determina apoptosi in colture di neuroni mienterici isolati⁵⁵. Queste evidenze, sebbene necessitino di ulteriori conferme, suggeriscono un possibile ruolo patogenetico dell'immunità umorale nella fisiopatologia delle disfunzioni del SNE correlate a gravi disordini della motilità. In rari casi, la risposta infiammatoria diretta contro i neuroni mienterici non è apparentemente correlata a neoplasie, malattie infettive o altre condizioni patologiche note^{7, 8, 10}. Recenti esperienze del nostro e di altri gruppi di ricerca hanno dimostrato l'esistenza di casi che manifestavano clinicamente severe turbe della motilità gastrointestinale (stipsi severa/megacolon e CIP) ed in cui si documentava un quadro neuropatologico di ganglionite enterica in assenza di qualsiasi causa responsabile di neuropatia infiammatoria^{56, 57}. Dal punto di vista istopatologico, i casi di

ganglionite enterica idiopatica non differiscono dalle forme secondarie, essendo caratterizzati da un diffuso infiltrato linfoplasmacellulare con degenerazione e perdita delle cellule gangliari ^{8, 10, 56, 57}. In questi casi vi è anche il riscontro di autoanticorpi anti-neurone (ovvero anti-Hu) identici a quelli rilevati nelle neuropatie infiammatorie secondarie, sebbene il pattern che emerge all'immunoistochimica sia caratterizzato da una immunoreattività citoplasmatica dei neuroni enterici.

In letteratura è stata documentata anche una forma isolata di assonopatia infiammatoria del SNE ⁵⁸. In questo caso, caratterizzato clinicamente da una pseudo-ostruzione intestinale inaggravante, l'infiltrato infiammatorio intragangliare era associato a gravi alterazioni strutturali degli assoni che apparivano sfrangiati e frammentati, senza alcun coinvolgimento dei pericari delle cellule gangliari ⁵⁸.

MALATTIA DI HIRSCHSPRUNG (MH)

Si tratta di una malattia congenita del SNE con una incidenza di circa 1/5000 nati vivi all'anno, sebbene una minoranza di casi possa essere diagnosticata in età adulta. Dal punto di vista clinico, i pazienti affetti da MH manifestano sintomi quali impossibilità ad eliminare il meconio, stipsi cronica severa e distensione addominale ^{59, 60}. La caratteristica istopatologica tipica della malattia è l'assenza di neuroni mienterici e sottomucosi nel colon distale e nel retto unitamente alla presenza di fibre nervose ispessite ed ipertrofiche identificabili nella sottomucosa ⁶⁰. Inoltre, nel

segmento prossimale al tratto agangliare si possono reperire aspetti di displasia neuronale. L'estensione del segmento agangliare può variare da pochi centimetri limitati al retto (Hirschsprung ultra-corto) fino ad interessare l'intero colon (aganglionosi colica). In rari casi, l'aganglionosi può anche coinvolgere alcune porzioni del piccolo intestino (aganglionosi del tenue) o il tubo digerente per tutta la sua lunghezza ^{59, 60}.

Eziologia

Studi recenti eseguiti su modelli sperimentali e su pazienti con MH hanno dimostrato che anomalie genetiche sono responsabili di alterazioni tanto della migrazione degli elementi cellulari delle creste neurali quanto della loro differenziazione in neuroni enterici maturi nei segmenti distali dell'intestino ⁶¹⁻⁶⁵ (Tab. 3). Specificamente, la MH è poligenica, sia di tipo autosomico dominante che recessivo. Alcuni pazienti con la forma autosomica dominante della malattia (e solitamente tale da coinvolgere un lungo segmento colico) ⁶⁶ mostrano mutazioni del proto-oncogene *RET* che codifica per un recettore con attività tirosin-chinasi che svolge un ruolo cruciale nella regolazione dello sviluppo dei neuroni enterici ^{61, 62}. I topi con delezione del gene *RET* sviluppano aganglionosi del SNE ed agenesia renale ⁶³. Oltre a *RET*, lo sviluppo dei neuroblasti enterici in cellule nervose mature richiede diversi fattori neurotrofici. Fa questi, il *glial cell-derived neurotrophic factor* (GDNF) gioca un ruolo importante in quanto ligando dei recettori *RET* ⁶⁷. Pertanto, mutazioni del gene *RET* possono alterare la normale

crescita e differenziazione cellulare, contribuendo così alle alterazioni del SNE nella MH ^{68, 69}. Allo stesso modo dei topi con delezione genica di *RET*, quelli con delezione del gene che codifica per il GDNF mostrano un fenotipo simile caratterizzato da assenza completa dei neuroni enterici lungo tutto l'intestino tenue ed il colon ed agenesia renale completa ⁷⁰. Mutazioni del proto-oncogene *RET* sono state identificate nelle neoplasie endocrine multiple tipo 2A che, in aggiunta al carcinoma midollare della tiroide, all'iperplasia delle paratiroidi ed al feocromocitoma, sono associate a dismotilità gastrointestinale con aspetti simili a quelli osservati nella MH ⁷¹. Inoltre, mutazioni del gene *RET* sono state identificate in pazienti con neoplasie endocrine multiple tipo 2B (sindrome di Sipple). In questi pazienti la ganglioneuromatosi dei plessi enterici è associata a gravi disturbi della motilità del canale alimentare come l'acalasia e la pseudo-ostruzione ⁷². Nei pazienti con la forma autosomica recessiva della MH sono state scoperte mutazioni del gene per il recettore dell'endotelina-B, il cui ligando principale è il peptide endotelina-3 ⁶⁵. Questo recettore ed il suo ligando giocano un ruolo fondamentale nella migrazione e nello sviluppo dei neuroni enterici e nello sviluppo dei melanociti dalle creste neurali ^{64, 65, 73}. Sia i topi privati del gene dell'endotelina-3 che i topi *lethal spotted*, nei quali si verificano mutazioni spontanee di questo gene, sono caratterizzati da aganglionosi del colon ed alterazioni discromiche della cute ⁷³. In accordo con queste prove, i topi mancanti del gene per il recettore dell'endotelina-B e i topi

REPERTI ANORMALI E POSSIBILI IMPLICAZIONI FUNZIONALI NELLA MALATTIA DI HIRSCHSPRUNG	
REPERTI ANORMALI	IMPLICAZIONI FUNZIONALI
<p>Implicazioni anatomico-funzionali</p> <p>Assenza di cellule gangliari nei plessi mienterico e sottomucoso</p> <p>Alterata espressione/rilascio di neurotrasmettitori:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Aumentato rilascio di acetilcolina • Alterato rilasciamento NANC • Deficit di NOS nell'innervazione intrinseca 	<p>Alterata motilità intestinale, spasticità muscolare, assenza di riflesso inibitorio retto-ale</p>
<p>Mutazioni genetiche e alterazioni della matrice</p> <ul style="list-style-type: none"> • proto-oncogene <i>c-ret</i> • mutazioni missense di GDNF; assenza di GFR-α_1 (il corecettore del GDNF legato al glicosil fosfatidil inositolo) • mutazioni missense della neurturina (molecola correlata al GDNF, coinvolta nelle vie mediate da RET attraverso il corecettore GFR-α_2) • Mutazioni nel gene del recettore dell'endotelina B o del gene dell'endotelina 3 • Alterata distribuzione dei componenti della matrice extracellulare: aumento di laminina e collagene tipo IV nella muscolatura circolare del segmento agangliare 	<p>Anormalità di differenziazione e migrazione dei precursori enterici derivati dalle creste neurali</p>
<p>Alterata espressione di neurotropine e dei loro recettori</p> <ul style="list-style-type: none"> • Assenza di immunoreattività verso i recettori delle neurotropine TrkA, TrkB, TrkC ed il BDNF nel segmento agangliare, presenza di immunoreattività verso NT-3 nella lamina basale • Presenza di fibre nervose estrinseche ipertrofiche nel colon distale; alterata produzione di NGF, espressione di bassa affinità dei recettori nervosi per i fattori di crescita nel perinervio delle fibre nervose ipertrofiche 	<p>Alterate interazioni trofiche e mantenimento del fenotipo</p>

Abbreviazioni: **NANC** non-adrenergico, non-colinergico **NOS** ossido nitrico sintasi **GDNF** fattore neurotrofico di derivazione gliale
GFR recettore del fattore neurotrofico di derivazione gliale **Trk** recettore tirosin-chinasico **NT-3** neurotropina-3
NGF fattore di crescita nervoso

piebald lethal, con mutazioni naturali del gene per questo recettore, presentano anomalie intestinali e cutanee simili ⁶⁴.

Reperti istopatologici

Macroscopicamente, il tratto agangliare appare normale, mentre i segmenti prossimali sono classicamente dilatati ed ipertrofici ^{59, 60, 74}. La diagnosi di MH è

basata sull'analisi di biopsie retali per aspirazione ottenute almeno tre centimetri sopra la linea pettinata ^{59, 60}.

I reperti anormali e le implicazioni funzionali rilevanti sono riassunti nella Tabella 3. L'alterazione neuronale intrinseca è responsabile dell'assenza del riflesso inibitorio retto-ale e dell'assenza di un normale pattern

motorio segmentale e propulsivo nei segmenti agangliari ⁷⁵. L'aumento delle fibre nervose colinergiche (rilevato nel tratto agangliare), l'aumentata sensibilità del muscolo liscio all'acetilcolina (frequentemente riscontrata in tale patologia), l'alterata innervazione adrenergica e peptidergica e la mancanza della modulazione noradrenergica sul

rilascio di acetilcolina⁷⁶ sono tutti possibili meccanismi fisiopatologici in grado di spiegare le disfunzioni motorie osservate nella MH. La maggior parte di queste considerazioni si basa sulla tecnica istochimica dell'acetilcolinesterasi (AChE), attraverso la quale sono state identificate fibre nervose ispessite ed ipertrofiche nella zona agangliare^{59,60}. Comunque, vale la pena sottolineare che l'AChE non è un marcatore esclusivo dei neuroni colinergici, dal momento che le fibre nervose non-colinergiche possono essere positive all'AChE^{1, 2, 4, 6}. La spasticità muscolare del tratto agangliare può anche essere dovuta alla perdita di neuroni che sintetizzano NO osservata nei pazienti con MH⁷⁷. Infine, un ridotto controllo inibitorio esercitato dal NO sul rilascio di acetilcolina dai terminali nervosi colinergici può svolgere anch'esso un ruolo fisiopatologico nel determinismo delle alterazioni motorie della MH⁷⁸.

DISPLASIA NEURONALE INTESTINALE

La displasia neuronale intestinale (DNI) è un altro disordine di sviluppo del SNE caratterizzato da segni e sintomi simili a quelli della MH. Sono stati descritti due sottotipi principali: il tipo A ed il tipo B⁷⁹. Il primo (DNI A), di gran lunga la forma più rara di displasia neuronale, si presenta con diarrea e sangue nelle feci. L'analisi istopatologica rivela un'imaturità od una ipoplasia dei nervi estrinseci simpatici dell'intestino. I pazienti con DNI B sono di solito bambini con meno di 6 mesi di vita che soffrono di stipsi cronica severa. L'immu-

noistochimica per l'AChE su campioni di tessuto di tali pazienti mostra un alterato pattern di distribuzione delle fibre nervose e delle cellule gangliari, che suggerisce alterazioni della differenziazione neuronale (ossia di displasia). I reperti tipici della DNI B sono: a) processi nervosi ispessiti decorrenti nella lamina propria; e b) gangli giganti mienterici e sottomucosi (due-tre volte le dimensioni normali). Inoltre, occasionalmente neuroni enterici possono essere identificati nella lamina propria della mucosa. Sebbene diversi segmenti gastrointestinali possano essere coinvolti dalla DNI, la localizzazione più comune è il colon⁷⁹. La diagnosi di DNI è difficile e piuttosto soggettiva⁸⁰. Questo spiegherebbe i dati contrastanti pubblicati in diversi studi⁸⁰⁻⁸¹. È quindi probabile che il termine DNI possa includere diverse condizioni patologiche con iperganglionosi del SNE.

STIPSI IDIOPATICA SEVERA

La stipsi idiopatica severa (o stipsi cronica con transito rallentato) colpisce prevalentemente giovani donne con una lunga storia di stipsi, che può a volte essere così severa da richiedere la colectomia. Studi neuropatologici indicano che questa condizione sottende una neuropatia degenerativa viscerale sporadica che coinvolge il colon ed è caratterizzata da un basso numero di neuroni mienterici, molti dei quali presentano diverse alterazioni, oltre ad una ridotta densità assonale nelle colorazioni all'impregnazione argentea⁸². Queste anomalie sono state confermate dall'analisi immunostochimica, nella quale l'uso

di anticorpi anti-neurofilamenti ha permesso di dimostrare una debole e scarsa localizzazione dei neurofilamenti in circa i 2/3 di questi pazienti⁸³. Benson et al⁸⁴, analizzando campioni di colon di dodici donne con stipsi idiopatica severa sia con tecniche immunostochimiche (proteina S-100, neurofilamenti ed enolasi neurono-specifica) che con microscopia elettronica, hanno dimostrato un minimo aumento di fibre nervose nello strato muscolare, mentre la valutazione ultrastrutturale ha fornito prove di degenerazione delle cellule muscolari e di aumentata collagenosi della muscolatura longitudinale. In uno studio simile, Park et al⁸⁵ hanno dimostrato alterazioni neurali nel plesso mienterico del colon e nei processi nervosi innervanti la muscolatura circolare di pazienti con stipsi cronica intrattabile. In sintesi, questi risultati suggeriscono l'esistenza di differenti meccanismi patologici, sia di origine neuronale che muscolare, quali fattori coinvolti nella patogenesi della stipsi idiopatica severa.

Alterazioni del pattern di distribuzione dell'innervazione peptidergica sono stati dimostrati nei pazienti con stipsi idiopatica severa⁸⁶⁻⁸⁸. Recentemente, Porter et al⁸⁹ hanno osservato una significativa riduzione nel numero di fibre nervose contenenti tachichinine lungo lo strato muscolare circolare di giovani donne sottoposte a colectomia per stipsi severa. Il significato funzionale di questi reperti è ancora materia di discussione. Comunque, è bene precisare che la compromissione dell'innervazione intrinseca (comprese le alterazioni nel contenuto di neurotrasmettitori e

nella densità dei relativi recettori) può coinvolgere sia le vie nervose ascendenti (di natura eccitatoria, contenenti tachichinine) che quelle discendenti (di natura inibitoria, contenenti NO e VIP) dei circuiti enterici della peristalsi.

L'uso cronico di composti lassativi è da tempo ritenuto in grado di alterare l'integrità morfo-funzionale del SNE. Comunque, al contrario di quanto sostenuto da precedenti teorie⁸⁹⁻⁹¹, dati recenti indicano che le alterazioni neuronali identificate nei pazienti con stipsi cronica possono non essere la conseguenza dell'abuso di lassativi⁹². Infatti, l'analisi ultrastrutturale dei nervi colici in due gruppi di pazienti con stipsi, uno dei quali assumeva antrachinonici e l'altro senza assunzione di lassativi, non ha rilevato differenze significative⁹³. Comunque, poiché non esistono studi che possano fermamente stabilire se i lassativi siano realmente responsabili delle alterazioni dei neuroni intramurali nella stipsi cronica, la possibilità che alcuni di questi composti possano avere effetti avversi sul SNE non dovrebbe essere esclusa.

MISCELLANEA

Anormalità del SNE possono verificarsi anche in malattie neurologiche del sistema nervoso centrale come la malattia di Parkinson⁹⁴. Cambiamenti degenerativi e corpi inclusi di Lewy, caratteristici del sistema nervoso centrale dei pazienti parkinsoniani, sono stati descritti nelle cellule gangliari mienteriche del colon di questi pazienti⁹⁵. Ancora, le analisi immunohistochimiche operate da Singaram et al⁹⁶ hanno dimostrato un

difetto selettivo nel contenuto chimico della rete neurale enterica, caratterizzato da un ridotto numero di neuroni mienteriche contenenti dopamina nei pazienti parkinsoniani rispetto ai controlli.

PROSPETTIVE FUTURE

Malgrado le crescenti conoscenze sull'organizzazione funzionale dei circuiti neuronali enterici e sui neurotrasmettitori rilasciati da sottoclassi funzionalmente distinte di neuroni enterici, l'impatto di queste informazioni sulla neuropatologia del SNE è ancora piuttosto scarso. Il significativo affinarsi delle metodologie aiuterà a chiarire i meccanismi neuropatofisiologici alla base dei disordini motori gastrointestinali.

Inoltre, ulteriori studi in grado di fornire un vasto bagaglio di esperienza apriranno nuovi orizzonti conoscitivi e nuove aree di sfida, come il ruolo dell'apoptosi neuronale enterica, le alterazioni dei fattori neurotrofici, le mitocondriopatie. Queste conoscenze favoriranno senza dubbio una migliore comprensione di varie malattie gastrointestinali fornendo le basi per nuovi approcci terapeutici.

BIBLIOGRAFIA

- 1 Furness JB, Costa M. *The enteric nervous system*. Edinburgh-New York: Churchill Livingstone, 1987.
- 2 Gershon MD, Kirchgessner AL, Wade PR. *Functional anatomy of the enteric nervous system*. In: Alpers DH, ed. *Physiology of the gastrointestinal tract*. Volume 1. New York: Raven Press, 1994:381-422.
- 3 Furness JB, Young HM, Pompolo S, et al. *Plurichemical transmission and chemical coding of neurons in the digestive tract*. *Gastroenterology* 1995; 108:554-63.
- 4 Furness JB, Bornstein JC. *The enteric nervous system and its extrinsic*

connections. In: Yamada T, ed. *Textbook of gastroenterology*. Volume 1. New York: Lippincott, 1991:2-24.

5 Giaroni C, De Ponti F, Cosentino M, et al. *Plasticity in the enteric nervous system*. *Gastroenterology* 1999;117: (abstract).

6 Goyal RK, Hirano I. *The enteric nervous system*. *N Engl J Med* 1996; 25:1106-15.

7 Stanghellini V, De Giorgio R, Corinaldesi R. *Neural control of intestinal motility*. In: Barbara L, Corinaldesi R, Gizzi G, et al, eds. *Chronic constipation*. London: WB Saunders Company, 1996:51-64.

8 Collins SM. *The immunomodulation of enteric neuromuscular function: implications for motility and inflammatory disorders*. *Gastroenterology* 1996; 111:1683-9.

9 Huizinga JD, Thuneberg L, Vanderwinden JM, et al. *Interstitial cells of Cajal as targets for pharmacological intervention in gastrointestinal motor disorders*. *Trends Pharmacol Sci* 1997; 18:393-403.

10 Krishnamurthy S, Schuffler MD. *Pathology of neuromuscular disorders of the small intestine and colon*. *Gastroenterology* 1987; 93: 610-39.

11 Wester T, O'Briain DS, Puri P. *Notable postnatal alterations in the myenteric plexus of normal human bowel*. *Gut* 1999; 44:666-74.

12 Gabella G. *Fall in the number of myenteric neurons in aging guinea-pigs*. *Gastroenterology* 1989; 96:1487-93.

13 Clouse RE, Diamant NE. *Motor physiology and motor disorders of the esophagus*. In: Feldman M, Sleisenger MH, Scharschmidt BF, eds. *Sleisenger & Fordtran's gastrointestinal and liver disease*. 6th ed. Philadelphia: WB Saunders Company, 1998:467-97.

14 Tullio-Pelet A, Salomon R, Hadj-Rabia S, et al. *Mutant WD-repeat protein in triple-A syndrome*. *Nature Genetics* 2000; 26:332-5.

15 Robertson CS, Martin BA, Atkinson M. *Varicella zoster virus DNA in the esophageal myenteric plexus in achalasia*. *Gut* 1993; 34:299-302.

16 Singaram C, Sweet MA, Belcaster GM, et al. *A novel autoantibody exists in patients with esophageal achalasia [abstract]*. *Gastroenterology* 1994; 106:A566.

17 Verne GN, Sallustio JE, Eaker EY. *Anti-myenteric neuronal antibodies in patients with achalasia: A prospective study [abstract]*. *Gastroenterology* 1995; 108:A705.

18 Howe S, Eaker EY, Sallustio JE, et al. *Antimyenteric neuronal antibodies in scleroderma*. *J Clin Invest* 1994; 94: 761-70.

19 Lennon VA, Sas DF, Busk MF, et al. *Enteric neuronal autoantibodies in pseudo-obstruction with small-cell lung carcinoma*. *Gastroenterology* 1991; 100: 137-42.

- 20 Stuckey BG, Mastaglia FL, Reed WD, et al. *Glucocorticoid insufficiency, achalasia, alacrima with autonomic motor neuropathy*. *Ann Intern Med* 1987; 106:61-3.
- 21 Murphy MS, Gardner-Medwin D, Eastham EJ. *Achalasia of the cardia associated with hereditary cerebellar ataxia*. *Am J Gastroenterol* 1989;84: 1329-30.
- 22 Monning PJ. *Familial achalasia in children*. *Ann Thor Surg* 1990; 49:1019-22.
- 23 Csendes A, Smok G, Braghetto I, et al. *Histological studies of Auerbach's plexuses of the oesophagus, stomach, jejunum, and colon in patients with achalasia of the oesophagus: correlation with gastric acid secretion, presence of parietal cells and gastric emptying of solids*. *Gut* 1992; 33:150-4.
- 24 Singaram C, Koch J, Gaumnitz EA, et al. *Nature of neuronal loss in human achalasia [abstract]*. *Gastroenterology* 1996; 110:A259.
- 25 Mearin F, Mourelle M, Guarner F, et al. *Patients with achalasia lack nitric oxide synthase in the gastro-esophageal junction*. *Eur J Clin Invest* 1993; 23:724-8.
- 26 Holloway RH, Dodds WJ, Helm JF, et al. *Integrity of cholinergic innervation to the lower esophageal sphincter in achalasia*. *Gastroenterology* 1986; 90: 924-9.
- 27 Konturek JW, Thor P, Lukaszuk A, et al. *Endogenous nitric oxide in the control of esophageal motility in humans*. *J Physiol Pharmacol* 1997;48: 201-9.
- 28 Annese V, Basciani M, Perri F, et al. *Controlled trial of botulinum toxin injection versus placebo and pneumatic dilatation in achalasia*. *Gastroenterology* 1996; 111:1418-24.
- 29 De Giorgio R, Di Simone MP, Stanghellini V, et al. *Esophageal and gastric nitric oxide synthesizing innervation in primary achalasia*. *Am J Gastroenterol* 1999; 94: 2357-62.
- 30 Tonini M, De Giorgio R, De Ponti F, et al. *Role of nitric oxide- and vasoactive intestinal polypeptide-containing neurones in human gastric fundus strip relaxations*. *Br J Pharmacol* 2000; 129:12-20
- 31 Mearin F, Papo M, Malagelada J-R. *Impaired gastric relaxation in patients with achalasia*. *Gut* 1995; 36:363-8.
- 32 Verhagen MATM, Samson M, Smout AJPM. *Gastric myoelectrical and antroduodenal motor activity in patients with achalasia*. *Neurogastroenterology and Motility* 1998; 10:211-8.
- 33 Cassella RR, Brown AL Jr, Sayre GP, et al. *Achalasia of the esophagus: Pathologic and etiologic considerations*. *Ann Surg* 1964; 160:474-85.
- 34 Vanderwinden J-M, Mailleux P, Schiffmann SN, et al. *Nitric oxide synthase activity in infantile hypertrophic pyloric stenosis*. *N Engl J Med* 1992; 327:511-5.
- 35 Huang PL, Dawson TM, Bredt DS, et al. *Targeted disruption of the neuronal nitric oxide synthase gene*. *Cell* 1993; 75:1273-86.
- 36 Stanghellini V, Corinaldesi R, Barbara L. *Pseudo-obstruction syndromes*. *Balliere's Clin Gastroenterol* 1988; 2:225-54.
- 37 Camilleri M, Phillips SF. *Disorders of small intestinal motility*. *Gastroent Clin North Am* 1989; 18:405-24.
- 38 Hall KE, Wiley JW. *Neural injury, repair and adaptation in the GI tract. I. New insights into neuronal injury: a cautionary tale*. *Am J Physiol* 1998; 274:G978-83.
- 39 De Giorgio R, Santini D, Ceccarelli, et al. *Defective expression of Bcl-2 in the enteric nervous system (ENS): A new potentially useful neuropathological marker for severe functional bowel disorders [abstract]*. *Ital J Gastroenterol* 1996; 28 Suppl 2:100.
- 40 Hockenbery D, Nunez G, Millman C, et al. *Bcl-2 is an inner mitochondrial membrane protein that blocks programmed cell death*. *Nature* 1990; 348:334-6.
- 41 Zhong LT, Sarafian T, Kane DJ, et al. *Bcl-2 inhibits death of central neural cells induced by multiple agents*. *Proc Natl Acad Sci USA* 1993; 90:4533-7.
- 42 Palo J, Haltia M, Carpenter S, et al. *Neurofilament subunit-related proteins in neuronal intranuclear inclusion*. *Ann Neurol* 1984; 15:316-21.
- 43 Monoz-Garcia D, Ludwin SK. *Adult-onset neuronal intranuclear hyaline inclusion disease*. *Neurology* 1986; 36:785-90.
- 44 Cockel R, Hill EE, Rushton DI, et al. *Familial steatorrhea with calcification of the basal ganglia and mental retardation*. *Quarterly J Med* 1973;168: 771-83.
- 45 Roy AD, Bharucha H, Nevin NC, et al. *Idiopathic intestinal pseudo-obstruction: A familial visceral neuropathy*. *Clinical Genetics* 1980; 18:291-7.
- 46 Mayer EA, Schuffler MD, Rotter JI, et al. *Familial visceral neuropathy with autosomal dominant transmission*. *Gastroenterology* 1986; 91:1528-35.
- 47 Auricchio A, Brancolini V, Cesari G, et al. *The locus for a novel syndromic form of neuronal intestinal pseudoobstruction maps to Xq28*. *Am J Hum Genet* 1996; 58:743-8.
- 48 Meneghelli UG. *Chagas' disease: a model of denervation in the study of digestive tract motility*. *Brazilian J Med Biol Res* 1985; 18:255-64.
- 49 Sonsino E, Mouy R, Foucaud P, et al. *Intestinal pseudo-obstruction related to cytomegalovirus infection of the myenteric plexus*. *N Engl J Med* 1984; 311:196-7.
- 50 Debinski HS, Kamm MA, Talbot IC, et al. *DNA viruses in the pathogenesis of sporadic chronic idiopathic intestinal pseudo-obstruction*. *Gut* 1997; 41:100-6.
- 51 Sodhi N, Camilleri M, Camoriano JK, et al. *Autonomic function and motility in intestinal pseudo-obstruction caused by paraneoplastic syndrome*. *Dig Dis Sci* 1989; 34:1937-42.
- 52 Jean WC, Dalmau J, Ho A, Posner JB. *Analysis of the IgG subclass distribution and inflammatory infiltrates in patients with anti-hu-associated paraneoplastic encephalomyelitis*. *Neurology* 1994; 44:140-7.
- 53 Altermatt HJ, Rodriguez M, Scheithauer BW, et al. *Paraneoplastic anti-Purkinje and type 1 antineuronal nuclear autoantibodies bind selectively to central, peripheral and autonomic nervous system cells*. *Lab Invest* 1991; 65:412-20.
- 54 Caras SD, McCallum RW, Brashear HR, et al. *The effect of human antineuronal antibodies on the ascending excitatory reflex and peristalsis in isolated guinea pig ileum: is the paraneoplastic syndrome a motor neuron disorder? [abstract]*. *Gastroenterology* 1996; 110: A643.
- 55 De Giorgio R, Bovara M, Barbara G, et al. *Anti-HuD-induced neuronal apoptosis underlying paraneoplastic gut dysmotility*. *Gastroenterology* 2003; 125:70-9.
- 56 De Giorgio R, Barbara G, Stanghellini V, et al. *Clinical and morphofunctional features of idiopathic myenteric ganglionitis underlying severe intestinal motor dysfunction: a study of three cases*. *Am J Gastroenterol* 2002; 97:2454-9.
- 57 Smith VV, Gregson N, Foggensteiner L, et al. *Acquired intestinal aganglionosis and circulating autoantibodies without neoplasia or other neural involvement*. *Gastroenterology* 1997; 112:1366-71.
- 58 Krishnamurthy S, Schuffler MD, Belic L, et al. *An inflammatory axonopathy of the myenteric plexus causing rapidly progressive intestinal pseudoobstruction*. *Gastroenterology* 1986; 90: 754-8.
- 59 Meier-Ruge W. *Hirschsprung's disease: its etiology, pathogenesis and differential diagnosis*. In: Grundmann E, Kirsten WH, eds. *Current topics in pathology*. Vol. 59. New York: Springer, 1974:131-79.
- 60 Meier-Ruge W. *Epidemiology of congenital innervation defects of the distal colon*. *Virch Arch Pathol Anat* 1992; 420:171-7.
- 61 Romeo G, Ronchetto P, Yin L, et al. *Point mutations affecting the tyrosine kinase domain of the RET proto-oncogene in Hirschsprung patients*. *Nature* 1994; 367:377-8.
- 62 Ederly P, Lyonnet S, Mulligan LM, et al. *Mutations of the RET proto-oncogene in Hirschsprung's disease*. *Nature* 1994; 367:378-80.
- 63 Schuchardt A, D'Agati V, Larson-Blomberg L, et al. *Defects in the kidney and enteric nervous system of mice lacking the tyrosine kinase receptor Ret*. *Nature* 1994; 367:380-3.

- 64 Hosoda K, Hammer RE, Richardson JA, et al. *Targeted and natural (piebald-lethal) mutations of the endothelin-B receptor gene produce megacolon associated with spotted coat color in mice.* Cell 1994; 79:1267-76.
- 65 Puffenberg EG, Hosoda K, Washington SS, et al. *A missense mutation of the endothelin-B receptor gene in multi-genic Hirschsprung's disease.* Cell 1994; 79:1257-66.
- 66 Seri M, Yin L, Barone V, et al. *Frequency of RET mutations in long- and short-segment Hirschsprung disease.* Hum Mut 1997; 9:243-9.
- 67 Buj-Bello A, Buchman VL, Horton A, et al. *GDNF is an age-specific factor for sensory and autonomic neurons.* Neuron 1995; 15:821-8.
- 68 Trupp M, Arenas E, Fainzilber M, et al. *Functional receptor for GDNF encoded by the c-ret proto-oncogene.* Nature 1996; 381:785-9.
- 69 Durbec P, Marcos-Gutierrez CV, Kilkenny C, et al. *GDNF signalling through the Ret receptor tyrosine kinase.* Nature 1996; 381:789-93.
- 70 Sanchez MP, Silos-Santiago I, Frisen J, et al. *Renal agenesis and the absence of enteric neurons in mice lacking GDNF.* Nature 1996; 382:70-3.
- 71 Mulligan LM, Eng C, Healey CS, et al. *A de novo mutation of the RET proto-oncogene in a patient with MEN 2A.* Human Mol Genet 1994; 6:1007-8.
- 72 Hofstra RMW, Landsvater RM, Ceccherini I, et al. *A mutation in the RET proto-oncogene associated with multiple endocrine neoplasia type B and sporadic medullary thyroid carcinoma.* Nature 1994; 367:375-6.
- 73 Baynash AG, Hosoda K, Giaid A. *Interaction of endothelin-3 with the endothelin-B receptor is essential for development of neural crest-derived melanocytes and enteric neurons: missense mutation in endothelin-3 gene in lethal spotting mice.* Cell 1994; 79:1277-85.
- 74 Qualman SJ, Murray R. *Aganglionosis and related disorders.* Hum Pathol 1994; 25:1141-9.
- 75 Faverdin C, Dornic C, Arhan P, et al. *Quantitative analysis of anorectal pressures in Hirschsprung's disease.* Dis Colon Rectum 1989; 24:422-7.
- 76 Vizi ES, Zséli J, Kontor E, et al. *Characteristics of cholinergic neuroeffector transmission of ganglionic and aganglionic colon in Hirschsprung's disease.* Gut 1990; 31:1046-50.
- 77 Vanderwindern JM, De Laet MH, Schiffman SN, et al. *Nitric oxide synthase distribution in the enteric nervous system of Hirschsprung's disease.* Gastroenterology 1993; 105:969-73.
- 78 Hryhorenko LM, Woskowska Z, Fox-Threlkeld JET. *Nitric oxide (NO) inhibits release of acetylcholine from nerves of isolated circular muscle of the canine ileum: relationship to motility and release of nitric oxide.* J Pharmacol Exp Ther 1994; 271:918-26.
- 79 Meier-Ruge WA, Brönnimann PB, Gambazzi F, et al. *Histopathological criteria for intestinal neuronal dysplasia of the submucosal plexus.* Virch Arch Pathol Anat 1995; 426:549-56.
- 80 Lake BD. *Intestinal neuronal dysplasia. Why does it occur in parts of Europe?* Virch Arch Pathol Anat 1995; 426:537-9.
- 81 Sacher P, Briner J, Hanimann B. *Is neuronal intestinal dysplasia (NID) a primary disease or a secondary phenomenon?* Eur J Pediatr Surg 1993; 3:228-30.
- 82 Krishnamurthy S, Schuffler MD, Rohrmann CA, et al. *Severe idiopathic constipation is associated with a distinctive abnormality of the colonic myenteric plexus.* Gastroenterology 1985; 88:26-34.
- 83 Schouten WR, ten Kate FJ, de Graaf EJ, et al. *Visceral neuropathy in slow transit constipation: an immunohistochemical investigation with monoclonal antibodies against neurofilament.* Dis Colon Rectum 1993; 36:1112-7.
- 84 Benson MJ, Kumar D, Roberts J, et al. *Colonic neural and smooth muscle abnormalities in slow transit constipation (STC) [abstract].* Gastroenterology 1992; 102:A424.
- 85 Park HJ, Kamm MA, Abbasi AM, et al. *Immunohistochemical study of the colonic muscle and innervation in idiopathic chronic constipation.* Dis Colon Rectum 1995; 38:509-13.
- 86 Koch TR, Carney JA, Go VLW. *Idiopathic chronic constipation is associated with decreased colonic vasoactive intestinal peptide.* Gastroenterology 1988; 94:300-10.
- 87 Lincoln J, Crowe R, Kamm MA, et al. *Serotonin and 5-hydroxyindolacetic acid are increased in the sigmoid colon in severe idiopathic constipation.* Gastroenterology 1990; 98:1219-25.
- 88 Cortesini C, Cianchi F, Infantino A, et al. *Nitric oxide synthase and VIP distribution in enteric nervous system in idiopathic chronic constipation.* Dig Dis Sci 1995; 40:2450-5.
- 89 Porter AJ, Wattoo DA, Hunter A, et al. *Abnormalities of nerve fibers in the circular muscle of patients with slow transit constipation.* Int J Colorectal Dis 1998; 13:208-16.
- 90 Ster HW, Colin-Jones DG. *Melanosis coli: studies of the toxic effects of irritant purgatives.* J Pathol 1975; 115:199-205.
- 91 Riemann JF, Schmidt H, Zimmermann W. *The fine structure of colonic submucosal nerves in patients with chronic laxative abuse.* Scand J Gastroenterol 1980; 15:761-8.
- 92 Muller-Lissner S. *What has happened to the cathartic colon?* Gut 1996; 89:486-8.
- 93 Riecken EO, Zeitz M, Emde C, et al. *The effect of an anthraquinone laxative on colonic nerve tissue: a controlled trial in constipated women.* Z Gastroenterol 1990; 28:660-4.
- 94 Edwards LL, Quigley EMM, Pfeiffer RF. *Gastrointestinal dysfunction in Parkinson's disease: frequency and pathophysiology.* Neurology 1992; 42:726-32.
- 95 Kupsky WJ, Grimes MM, Sweeting J, et al. *Parkinson's disease and megacolon: concentric hyaline inclusions (Lewy bodies) in enteric ganglion cells.* Neurology 1987; 37:1253-5.
- 96 Singaram C, Ashraf W, Gaumnitz EA, et al. *Dopaminergic defect of enteric nervous system in Parkinson's disease patients with chronic constipation.* Lancet 1995; 346:861-864.

INDIRIZZO PER LA CORRISPONDENZA

Dr. Roberto De Giorgio
 Dipartimento di Medicina Interna
 e Gastroenterologia
 Ospedale S. Orsola-Malpighi
 Via Massarenti, 9
 40138 Bologna
 Fax: 051345864

I numeri in corsivo indicano i riferimenti iconografici

A	
Acalasia,	53-54
peptide intestinale vasoattivo (VIP) nella,	54
Allgrove, sindrome di,	53
Alosetron,	19
nella sindrome dell'intestino irritabile	23
sensibilità duodenale e,	22
sensibilità gastrica e,	21
Amitriptilina, sensibilità gastrointestinale e,	21
sonno-REM e,	8
Anello mucoso esofageo, valutazione radiologica di,	26
muscolare esofageo, ernia iatale e,	26
Ansia, nella sindrome dell'intestino irritabile,	7
Antidepressivi triciclici nella sindrome dell'intestino irritabile	23
B	
Barostato, studio della accomodazione gastrica con,	39
BCL-2, nella pseudo-ostruzione intestinale idiopatica,	55
Buspirone,	19
sensibilità gastrica e,	22
C	
Capsaicina, effetti sul tratto gastrointestinale,	41
Chagas, malattia di,	56
Cibo, introito di, fase ingestiva,	39-41, 40
fase postingestiva,	41-43
fase preingestiva,	38-39, 40
motilità gastrointestinale e,	38-44
Cilansetron,	19
Ciproptadina,	19
Cisapride,	19
sensibilità gastrica e,	22
Citalopram, sensibilità esofagea e,	21
Colecistochinina, effetti sul tratto gastrointestinale,	41-42
Complessi motori migranti,	43
D	
Derivazione urinaria ortotopica, nelle neoplasie vescicali,	11-16
Digestione, eventi motori e secretori nella fase orale,	38
Dismotilità gastrica, neuropatie responsabili di,	54-55
Disordini funzionali gastrointestinali, terapia farmacologica dei,	17-25
Dispepsia funzionale, ipnosi nella,	28-29
Displasia neuronale intestinale	59
Dolore toracico non cardiaco, imipramina nel,	21
sertralina nel,	21
E	
Elettromiografia perineale, nella derivazione urinaria ortotopica,	13
Ergotamina,	19
Ernia iatale, anello di Schatzki e,	26-27
F	
Fase cefalica e orale della digestione, eventi motori e secretori,	38
Fenilchetonuria,	54
G	
Gastrin releasing peptide (GRP), effetto sull'introito di cibo,	40
Granisetron,	19
sensibilità duodenale e,	22
H	
H2-antagonisti, consumo nella NERD,	47, 48, 49
Hirschsprung, malattia di,	53, 57-59
gene RET nella,	57, 58
reperti anormali e possibili implicazioni funzionali,	58
His, angolo di, valutazione radiologica,	27
5-HT recettori, regolazione della sensibilità viscerale e,	17-25
sottotipi,	19, 20
I	
Imipramina, nel dolore toracico non cardiaco,	21
sensibilità esofagea e,	21
Inibitori della pompa protonica, consumo nella NERD,	47, 48
Inibitori non selettivi del reuptake della serotonina,	18, 19, 21
meccanismo d'azione,	20, 21
Ipnosi, dispepsia funzionale e,	28-29
K	
Ketanserina,	19
M	
Malattia da reflusso gastroesofageo, qualità della vita correlata alla salute nella,	46
senza esofagite (NERD), inibitori della pompa protonica nella,	47, 48
storia naturale,	45-50
Mianserina,	19
Minnesota Multiphasic Personality Inventory,	8
Motilità gastrointestinale, disordini della, da alterazioni primitive del SNE,	51-62
introito di cibo e,	38-44
N	
NERD. <i>Vedi</i> Malattia da reflusso gastroesofageo senza esofagite.	
Neovescica ileale, valutazione radiologica della,	13, 15
Neuropatie gastrointestinali, disfunzioni motorie associate a,	53
O	
Ondansetron,	19
sensibilità duodenale e,	22
sensibilità gastrica e,	21
Ormone rilasciante la gastrina (GRP), effetto sull'introito di cibo,	40
Ossido nitrico (NO), nella acalasia,	54
nel rilasciamento gastrico,	41
P	
Parkinson, malattia di,	60
Paroxetina, sensibilità gastrica e,	21
sensibilità intestinale e,	23
Peptide intestinale vasoattivo (VIP), nella acalasia,	54
Piloro, stenosi ipertrofica congenita del,	54
Pittsburgh sleep quality index,	9
Polisonnografia, nella sindrome dell'intestino irritabile,	8
Potenziali postsinaptici eccitatori, nel SNE,	18
Profile of Mood States,	8
Prucalopride,	19
nella sindrome dell'intestino irritabile,	23
Pseudo-ostruzione intestinale idiopatica,	55-57
Q	
Qualità della vita correlata alla salute, nella malattia da reflusso gastroesofageo,	46
R	
Reflusso vescico-ureterale, valutazione con videourodinamica digitale,	14
Renzapride,	19
RET, gene, nella malattia di Hirschsprung,	57, 58
Ritanserina,	19
Roma, criteri di, nella sindrome dell'intestino irritabile,	8
S	
Schatzki, anello di,	26-27
Sensibilità duodenale, modulazione serotoninergica della,	22
esofagea, modulazione serotoninergica della,	21
gastrica, modulazione serotoninergica della,	21-22
intestinale, modulazione serotoninergica della,	23
viscerale, 5-HT recettori nella regolazione della,	17-25
Serotonina, inibitori non selettivi del reuptake,	18, 19, 21
nei disordini funzionali gastrointestinali,	18
recettori intestinali della,	18, 19, 20
Sertralina, nel dolore toracico non cardiaco,	21
Sfintere esofageo inferiore,	26
Sindrome della tripla A,	53
Sindrome dell'intestino irritabile, alosetron nella,	23
ansia nella,	7
antidepressivi triciclici nella,	23
criteri di Roma,	8
depressione nella,	7, 8
disturbi del sonno e,	6-10
prucalopride nella,	23
serotonina nella,	23
sonno non-REM nella,	7, 8
sonno-REM nella,	7, 8
tegeserod nella,	23
terapie comportamentali nella,	28
Sipple, sindrome di,	57
Sistema nervoso enterico (SNE),	18
alterazioni primitive nei disordini della motilità gastrointestinale,	51-62
potenziali postsinaptici eccitatori nel,	18
sottoclassi del,	52
Somatostatina, effetto sull'introito di cibo,	40
Sonno, disturbi del, analisi oggettiva dei,	8-9
analisi soggettiva dei,	6-8
sindrome dell'intestino irritabile e,	6-10
Stenosi ipertrofica congenita del piloro,	54
Stipsi idiopatica severa,	59
Sumatriptan,	19
sensibilità gastrica e,	22
Symptom Check List-90,	8
T	
Tegaserod,	19
nella sindrome dell'intestino irritabile,	23
Tripla A, sindrome della,	53
Tropisetron,	19
Turner, sindrome di,	54
V	
Vescica, neoplasie della, derivazione urinaria ortotopica nelle,	16
Videourodinamica digitale fluorangiografica,	
nella derivazione urinaria ortotopica	11-16

Indice per AUTORI anno 2003

Alcini E	11
Andreoli A	6
Barbara G	51
Bianchi-Porro G	45
Bollani S	45
Bottiglieri ME	38
Carbone A	11
Corinaldesi R	51
Cuomo R	38
De Giorgi F	17
De Giorgio R	51
De Ponti F	51
Guerrini S	51
Lioce A	51
Molteni P	45
Pace F	45
Palleschi G	11
Parascani R	11
Pastore L	6
Pecis M	6
Racioppi M	11
Ricci R	26
Rizzi M	6
Sarnelli G	17, 38
Sergi M	6
Stanghellini V	51
Tonini M	51
Volta U	51