



## 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. Corazziari

### 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. Corazziari

### 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 - ISSN 1127 - 8617

Poste Italiane Spa - Spedizione in Abbonamento Postale - 70% - DCB Milano

Stampa: EverPrint - Via G. Rossa, 3 - Carugate (MI)

Finito di stampare nel mese di Marzo 2004

© 2004 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

## 7 NEL NOTIZIARIO... IN THIS ISSUE...

## 8 EDITORIALE

DISORDINI FUNZIONALI  
GASTROINTESTINALI O DISORDINI  
DELLA FUNZIONE GASTROINTESTINALE?

*FUNCTIONAL GASTROINTESTINAL  
DISORDERS (FGID) OR DISORDERS OF  
GASTROINTESTINAL FUNCTION (DGIF)?*

*E. Corazziari*

## 10 ARTICOLO ORIGINALE

ASPETTI CLINICI ED ANTICORPI  
ANTI-NEURONE NELLA MALATTIA  
CELIACA CON DISORDINI NEUROLOGICI

*CLINICAL FEATURES AND ANTI-NEURONAL  
ANTIBODIES IN COELIAC DISEASE WITH  
NEUROLOGICAL DISORDERS*

*U. Volta, N. Petrolini, G. Barbara,  
V. Stanghellini, A. Lioce, F. De Ponti,  
R. Corinaldesi, F.B. Bianchi, R. De Giorgio*

## 17 ARTICOLO ORIGINALE

IMPIEGO DELLA GABAPENTINA  
NEL TRATTAMENTO DELL'IPERATTIVITÀ  
DETRUSIONALE

UNA MODALITÀ DI MODULAZIONE  
FARMACOLOGICA DELLE AFFERENZE VESCICALI

*GABAPENTIN IN THE TREATMENT  
OF DETRUSOR HYPER-REFLEXIA  
A PHARMACOLOGICAL TOOL TO MODULATE  
BLADDER AFFERENCES*

*G. Palleschi, M. Inghilleri, C. Catalani,  
G. Bova, A. Carbone*

## 26 IMMAGINI

DIVERTICOLI ESOFAGEI  
DALLE IMMAGINI ALLA FISIOPATOLOGIA

*R. Ricci*

## 28 NOTE E COMMENTI

INFEZIONI INTESTINALI E SINDROME  
DELL'INTESTINO IRRITABILE  
IL VECCHIO ENIGMA DELL'UOVO E LA GALLINA

## 32 ATTIVITÀ DELL'ANEMGI

**L**a definizione di “Disordini Funzionali Gastrointestinali” risale al 1988. L’**Editoriale** rivisita criticamente questa definizione alla luce delle nuove conoscenze di fisiopatologia e delle relazioni tra disordini funzionali e le malattie organiche.

Le differenti e polimorfe manifestazioni cliniche in persone affette da malattia celiaca (MC) sono riconducibili a quattro condizioni principali (a) associazione casuale per l’elevata prevalenza della MC nella popolazione generale (b) la conseguenza del malassorbimento con deficit di nutrienti essenziali (c) meccanismo autoimmune mediato dalla risposta anticorpale alla gliadina (d) meccanismo autoimmune per predisposizione immunogenetica ad avere risposte anticorpali ad uno o più antigeni diversi dalla gliadina. L’**Articolo Originale** di Volta et al valuta la relazione tra disturbi neurologici e MC. L’otto per cento di una vasta popolazione di pazienti con MC presentava disturbi neurologici, anticorpi anti-neuroni diretti verso il sistema nervoso centrale in assenza di significativi deficit nutrizionali. Dopo dieta priva di glutine nella maggior parte dei pazienti gli anticorpi anti-neuroni si negatizzavano con miglioramento o scomparsa dei sintomi neurologici. Le osservazioni dello studio indicano che le alterazioni neurologiche nella MC possono derivare da un meccanismo autoimmune avviato dall’ingestione di gliadina e che la dieta priva di glutine può migliorare i disturbi neurologici.

La mancata conoscenza del meccanismo fisiopatologico dell’iperattività detrusoriale rende ragione del perché i farmaci non specifici attualmente in uso siano scarsamente efficaci nel trattamento dei disturbi causati dall’iperreflessia detrusoriale.

Verosimilmente diversi fattori concorrono a causare iperattività detrusoriale e un ruolo rilevante sembra esercitato da una alterata funzione del centro nervoso sacrale che controlla la continenza urinaria. È ipotizzabile quindi che farmaci con azioni modulatrici sul centro sacrale possano migliorare la contrattilità detrusoriale. La gabapentina, farmaco utilizzato nella terapia dell’epilessia e di numerosi disturbi dolorosi del pavimento pelvico, potrebbe regolare il centro sacrale modulando l’attività nervosa afferente al midollo spinale. L’**Articolo Originale** di Palleschi et al riporta i dati di uno studio pilota sull’efficacia della gabapentina nel trattamento dei disturbi e delle alterazioni cistomanometriche dell’iperreflessia detrusoriale. I risultati positivi del trattamento evidenziati sia a livello clinico che cistomanometrico fanno intravedere nuove forme di terapia farmacologica dell’iperattività detrusoriale.

**D**efinition of “Functional Gastrointestinal Disorders” has been proposed in 1988. The **Editorial** critically reassesses this definition taking into consideration the new advancement in the knowledge of pathophysiologic mechanisms and the relationship with organic disease.

*The different and heterogeneous clinical manifestations that can be present in celiac disease (CD) patients may be due to four main conditions (a) casual association for the high prevalence of CD in the community, (b) the consequence of malabsorption with deficiency of essential nutrients (c) autoimmune mechanism mediated by antibody response to gliadin (d) autoimmune mechanism due to immunogenetic predisposition to have antibody response to one or more antigen besides gliadin.*

*The **Original Article** by Volta et al assesses the relationship between neurological disorders and CD. Eight per cent of a wide population of CD patients presented neurological disorders and CNS anti-neuronal antibodies, in absence of any significant nutrient deficiency. After a gluten free diet anti-neuronal antibodies disappeared and neurological symptoms improved or went away in the majority of these patients. Observations of this study indicate that neurological alterations may be due to an autoimmune mechanism elicited by gliadin ingestion and that a gluten free diet may be useful to ameliorate neurological disturbances in CD patients.*

*The lack of knowledge about the pathophysiology of detrusor hyper-reflexia explains why the use of non specific drugs are relatively inefficient in the treatment of the disturbances caused by this condition.*

*It is likely that detrusor hyper-reflexia is caused by several factors, a relevant one of which appears to be a dysfunction of the nervous sacral center in the control of urinary continence.*

*It is thus possible that drugs with modulating effect on the sacral center can improve detrusor hypercontractility. Gabapentin that has been used in the treatment of epilepsy and chronic pelvic pain, could affect the sacral center modulating the nervous afferences to the spinal tract.*

*The **Original Article** by Palleschi et al reports the data of a pilot study on the efficacy of gabapentin in the treatment of symptoms and cystomanometric findings of detrusor hyper-reflexia. The observed favorable response on the symptomatology as well as on the bladder function support the possibility of using this new pharmacological approach with gabapentin in the treatment of detrusor hyper-reflexia.*

*E. Corazziari*

Dipartimento di Scienze Cliniche  
Università degli studi di Roma  
"La Sapienza" - Roma

## DISORDINI FUNZIONALI GASTROINTESTINALI O DISORDINI DELLA FUNZIONE GASTROINTESTINALE?

### RIASSUNTO

Il termine "Disordini Funzionali Gastrointestinali (DFGI)" viene usato universalmente per definire diverse e variabili combinazioni di sintomi gastrointestinali cronici o ricorrenti non spiegabili da alterazioni organiche, strutturali o biochimiche, né da un identificato meccanismo fisiopatologico.

Curiosamente, la definizione caratterizza i DFGI per quello che non sono, non si basa sulla presenza di una anormalità di funzione e include il termine "Funzionale" che non aggiunge alcuna specifica connotazione eziologica o patogenetica. Il termine funzionale è anche fuorviante perché usato per indicare l'assenza di lesioni organiche, mentre, diversamente, i DFGI possono coesistere con, o seguire i, o persistere dopo la risoluzione dei DFGI. Inoltre le metodiche disponibili non sono spesso in grado di identificare le alterazioni organiche e quelle di funzione ovvero di differenziare le une dalle altre.

Sembrerebbe quindi che la denominazione "DFGI" sia inadeguata; potrebbe essere più appropriato descrivere queste condizioni cliniche con il termine di "Disordini della Funzione Gastrointestinale".

### PAROLE CHIAVE

Definizione. Disordini della Funzione Gastrointestinale.  
Disordini Funzionali Gastrointestinali.

Il termine "Disordini Funzionali Gastrointestinali (DFGI)" viene usato universalmente per definire diverse e variabili combinazioni di sintomi gastrointestinali cronici o ricorrenti non spiegabili da alterazioni organiche, strutturali o biochimiche, né da un identificato meccanismo fisiopatologico <sup>1</sup>.

Questa definizione merita un commento dal momento che caratterizza i DFGI per quello che non sono ed include il termine "funzionale" che non aggiunge alcuna specifica connotazione eziologica o patogenetica. Curiosamente, inoltre, questa definizione non si basa sulla presenza di un'alterata funzione, anche se è verosimile che ogni manifestazione sintomatologica dei DFGI da essa derivi. Infatti, in alcuni DFGI non sono state identificate alterate funzioni; in altri sono state identificate, ma non coincidono temporalmente con la sintomatologia ovvero possono essere presenti nei periodi di remissione sintomatologica nell'ambito di disturbi intermittenti; infine in molti casi la relazione causale tra l'alterata funzione e i sintomi non è del tutto chiarita.

Il termine "funzionale" è anche fuorviante perché usato con l'intento di indicare "l'assenza di malattia organica" ovvero "condizioni che vengono così definite dopo avere escluso la presenza di malattia organica". In verità la definizione dei DFGI non esclude la presenza di alterazioni organiche ma solo quelle che causano i sintomi. È infatti possibile che le alterazioni biochimiche o strutturali siano presenti ma non siano causa dei sintomi come avviene, ad esempio, nei pazienti con dispepsia funzionale e la gastrite da *Helicobacter pylori*, o nei pazienti con sindrome dell'intestino irritabile e la malattia diverticolare del colon o i calcoli colecistici.

Inoltre è da tenere presente che per gli attuali limiti delle nostre conoscenze e delle metodiche disponibili non si è spesso in grado di identificare alterazioni strutturali o biochimiche o, se identificabili, di separare il loro ruolo da quello di una eventuale concomitante alterazione di funzione.

Queste limitazioni derivano ad esempio dall'impossibilità totale, o parziale, di potere accedere con metodiche non invasive a varie sedi dell'apparato digerente quali le vie biliari, il pancreas e la maggior parte dell'intestino tenue, ovvero dalla mancanza dei valori normali standard di riferimento per i riscontri delle indagini disponibili che non consente di interpretare le alterazioni microscopiche più lievi o le alterazioni immunoistochimiche, quali il tipo e la quantità delle cellule, di neurotrasmettitori o recettori. Esistono poi condizioni, come i disordini biliari, nelle quali non è possibile distinguere le pure alte-

razioni di funzione da quelle d'organo che concorrono a causare i sintomi in diverse situazioni <sup>2</sup>.

Inoltre i DFGI e le malattie organiche possono coesistere nello stesso soggetto ovvero i DFGI possono comparire, o se già presenti persistere, dopo la risoluzione di una malattia organica. Ad esempio la sindrome dell'intestino irritabile può presentarsi dopo una gastroenterite infettiva o nelle fasi di remissione della rettocolite ulcerosa; ovvero pazienti che sono stati trattati per ulcera peptica con eradicazione dell'infezione da *Helicobacter pylori* possono manifestare dispepsia funzionale in assenza di lesioni organiche.

In conclusione, il termine universalmente accettato ed usato di DFGI è inadatto perché non considera sufficientemente le molteplici caratteristiche e le nuove conoscenze che si stanno man mano acquisendo sugli aspetti fisiopatologici di questi disordini.

Forse la definizione di "Disordini della Funzione Gastrointestinale" sarebbe più appropriata per descrivere queste condizioni cliniche perché eviterebbe il termine "funzionale" e supererebbe la contrapposizione tra eziologia organica e non organica del disturbo.

## BIBLIOGRAFIA

**1** Drossman DA, Thompson, Talley NJ et al. *Identification of subgroups of functional bowel disorders*. *Gastroenterology International* 1990;3:159-72.

**2** Corazzari E, Shaffer EA, Hogan WJ, Sherman S, Toouli J. *Functional disorders of the biliary tract and pancreas*. In: Rome II Functional Gastrointestinal Disorders. Eds Drossman DA, Corazzari E, Talley NJ. et al. Degnon Ass, McLean Va 433-482; 2000.

## SUMMARY

FUNCTIONAL GASTROINTESTINAL DISORDERS (FGID) OR DISORDERS OF GASTROINTESTINAL FUNCTION (DGIF)?

*The term "Functional Gastrointestinal Disorders (FGID)" defines several variable combinations of chronic or recurrent gastrointestinal symptoms not explained by structural or biochemical abnormalities and that do not have an identified underlying pathophysiology. Interestingly the definition is not based on the presence of a physiologic abnormality, characterises FGID for what they are not, and includes the term "Functional" that does not add any specific etiological or pathogenetic connotations.*

*The term "functional" is also misleading since it is generally used to denote "the absence of organic disease". On the contrary FGID and organic diseases may coexist or FGID may follow, or persist after, the resolution of an organic disease. In addition available investigations are not always able to detect structural or biochemical alterations or to discriminate them from pure disorders of function. In conclusion, the widely accepted and used term of FGID is a misnomer and "Disorders of Gastrointestinal Function (DGIF)" would be a more appropriate definition to describe these conditions.*

## INDIRIZZO PER LA CORRISPONDENZA

### Prof. E. Corazzari

Dipartimento di Scienze Cliniche  
Policlinico Umberto I  
Università "La Sapienza"  
Viale del Policlinico  
00161 ROMA  
Tel +39 0649978384  
Fax +39 0649978385  
E-mail enrico.corazzari@uniroma1.it

## KEY WORDS

*Definition. Disorders of Gastrointestinal Function. Functional Gastrointestinal Disorders.*

# ASPETTI CLINICI ED ANTICORPI ANTI-NEURONE NELLA MALATTIA CELIACA CON DISORDINI NEUROLOGICI

U. Volta<sup>o</sup>, N. Petrolini<sup>o</sup>, \*G. Barbara, \*V. Stanghellini, \*A. Lioce, F. De Ponti<sup>^</sup>, R. Corinaldesi\*, F.B. Bianchi<sup>o</sup>, \*R. De Giorgio

<sup>o</sup>Dipartimento di Medicina Interna, Cardioangiologia, Epatologia; \*Dipartimento di Medicina Interna e Gastroenterologia; <sup>^</sup>Dipartimento di Farmacologia, Università di Bologna

## RIASSUNTO

Gli aspetti clinici ed immunologici dei pazienti celiaci con disturbi neurologici sono ancora scarsamente conosciuti. In una ampia serie di pazienti adulti con malattia celiaca abbiamo studiato la prevalenza di disturbi neurologici e il loro decorso clinico, unitamente all'identificazione di anticorpi anti-neurone. Sintomi neurologici sono stati indagati in 160 pazienti consecutivi (120 F, 40 M) con malattia celiaca istologicamente dimostrata. Anticorpi anti-neurone diretti contro il sistema nervoso centrale e/o enterico sono stati indagati in tutti i pazienti neurologici, in 20 pazienti celiaci senza patologia neurologica e in 20 controlli. Tredici (8%) pazienti avevano disturbi neurologici, comprendenti epilessia (n = 3), disturbi dell'attenzione e della memoria (n = 3), atassia cerebellare (n = 2), neuropatia periferica (n = 2), sclerosi multipla (n = 1), malattia di Moyamoya (n = 1), malattia di Steinert (n = 1). Non sono state identificate differenze significative, demografiche o cliniche (gastrointestinali o non gastrointestinali legate alla celiachia) tra pazienti con e senza coinvolgimento neurologico. In tutti i casi, eccetto due, i disturbi neurologici erano antecedenti la diagnosi di celiachia. I sintomi neurologici sono migliorati o scomparsi in 7 pazienti che hanno iniziato una dieta aglutinata entro 6 mesi dall'esordio neurologico e in nessuno dei 4 pazienti che l'hanno iniziata più tardi. La prevalenza di anticorpi anti-neurone diretti contro il sistema nervoso centrale era significativamente maggiore nei pazienti neurologici (61%) rispetto agli altri pazienti (5%) (P = 0.0007) e ai controlli (0%) (P = 0.00001). La malattia celiaca può a volte presentarsi con l'aspetto di un disturbo neurologico, che può notevolmente migliorare quando una dieta aglutinata è iniziata prontamente. Pertanto l'eventuale presenza di una malattia celiaca deve essere attentamente considerata in pazienti con atassia cerebellare, epilessia, disturbi dell'attenzione e della memoria o neuropatia periferica.

## PAROLE CHIAVE

Anticorpi anti-neurone. Malattia celiaca. Malattie del sistema nervoso centrale. Malattie del sistema nervoso periferico.

## SUMMARY

### CLINICAL FEATURES AND ANTI-NEURONAL ANTIBODIES IN COELIAC DISEASE WITH NEUROLOGICAL DISORDERS.

*Little is known about the clinical and immunological features of coeliac disease patients with neurological disorders. In a large series of adult coeliac disease patients, we investigated the prevalence of neurological disorders and anti-neuronal antibodies along with the clinical course. Neurological symptoms were investigated in 160 consecutive patients (120 F, 40 M) with biopsy-proven coeliac disease. Anti-neuronal antibodies to central/enteric nervous system were investigated in all neurological patients, 20 unaffected ones and 20 controls. Thirteen (8%) patients had neurological disorders, including epilepsy (n= 3), attention/memory impairment (n= 3), cerebellar ataxia (n= 2), peripheral neuropathy (n= 2), multiple sclerosis (n= 1), Moyamoya disease (n= 1) and Steinert's disease (n= 1). No significant demographic or clinical differences (gastrointestinal or other gluten-related signs) were found between patients with and without neurological involvement. In all but 2 of the 13 cases, the neurological disorder preceded diagnosis of coeliac disease. Neurological symptoms improved or disappeared in 7 patients who started a gluten-free diet within 6 months after neu-*

rological onset, and in none of 4 patients who began later. Prevalence of central nervous system anti-neuronal antibodies was significantly higher in neurological (61%) than in other patients (5%) ( $P=0.0007$ ) or controls (0%) ( $P=0.00001$ ). Coeliac disease can sometimes present in the guise of a neurological disorder, which may greatly improve when a gluten-free diet is started promptly. Therefore, the possible presence of coeliac disease needs to be carefully considered in patients with cerebellar ataxia, epilepsy, attention/memory impairment or peripheral neuropathy.

#### KEY WORDS

*Anti-neuronal antibody. Central nervous system diseases. Coeliac disease. Peripheral nervous system diseases.*

## INTRODUZIONE

La malattia celiaca (MC) può essere associata ad un'ampia varietà di disordini del sistema nervoso centrale e periferico (SNC e SNP), come epilessia, mioclono, atassia cerebellare, leucoencefalopatia multifocale, demenza e neuropatie periferiche assonali e demielinizzanti<sup>1-4</sup>.

I sintomi gastrointestinali spesso portano alla diagnosi di MC prima dell'esordio dei disordini neurologici<sup>5</sup>. Comunque, quando i sintomi neurologici appaiono precocemente nel decorso della MC, condizioni come l'epilessia (con o senza calcificazioni occipitali) o l'atassia cerebellare<sup>6,7</sup> possono fornire l'unico indizio per sospettare la presenza di un'enteropatia da glutine occulta. In molti casi il decorso del disturbo neurologico è estremamente grave e solo una minoranza dei pazienti epilettici e atassici con MC ha mostrato miglioramenti dopo l'introduzione di una dieta aglutinata<sup>6,8,9</sup>.

I dati riguardanti gli anticorpi anti-neurone nei pazienti con MC e disordini neurologici sono contrastanti. Anticorpi reagenti con le strutture vascolari del cervello umano, che erano stati rilevati nei sieri di pazienti con MC non trattata e coinvolgimen-

to neurologico, si riducevano significativamente a seguito della privazione di glutine<sup>10</sup>. Recentemente, comunque, alcuni gruppi non hanno confermato la presenza di anticorpi diretti contro il cervelletto di scimmia nella stessa categoria di pazienti con MC<sup>11,12</sup>.

In una ampia casistica non selezionata di pazienti adulti con MC, consecutivamente studiati presso il nostro Centro, abbiamo indagato la prevalenza di disordini neurologici identificati prima o dopo la diagnosi di MC. Abbiamo esaminato il decorso clinico del disordine neurologico, particolarmente in relazione ad un più o meno tempestivo inizio di una dieta aglutinata ed alla presenza di anticorpi anti-neurone. Abbiamo inoltre indagato la prevalenza degli anticorpi anti-neurone diretti contro il SNC (ovvero i neuroni della corteccia cerebellare) e contro il sistema nervoso enterico nei pazienti affetti da MC con e senza disordini neurologici prima e dopo la sottrazione di glutine.

## METODI

### *Pazienti*

Lo studio includeva 160 pazienti consecutivi con MC (120 F e 40 M; età media 37 anni, range 18-79 anni) diagnosticati nei

nostri due Dipartimenti dal Gennaio 1985 al Giugno 2001, con un periodo di follow-up medio di 6 anni (range da 3 mesi a 16 anni). La maggioranza di questi soggetti proveniva dalla regione Emilia Romagna, dove la prevalenza stimata della MC è di un caso su 174 abitanti<sup>13</sup>. Gli anticorpi legati alla MC [anti-gliadina (AGA), anti-endomisio (EmA) ed anti-transglutaminasi tissutale umana ricombinante (h-tTG)] sono stati determinati in tutti i pazienti<sup>14,15</sup>. La diagnosi di MC è stata confermata da biopsie duodenali endoscopiche. I rilievi istologici sono stati classificati secondo i criteri aggiornati di Marsh<sup>16,17</sup>. Una valutazione neurologica formale è stata eseguita routinariamente in tutti i pazienti con MC alla diagnosi, compresa l'analisi del periodo di insorgenza di ciascun sintomo neurologico in relazione alla diagnosi di MC. Interviste dietetiche periodiche sono state eseguite di routine in tutti i pazienti con MC per valutare l'aderenza alla dieta aglutinata. Tutti i pazienti hanno fornito il proprio consenso informato per partecipare al presente studio.

### *Anticorpi anti-neurone*

La presenza di anticorpi anti-neurone diretti contro il SNC ed

il sistema nervoso enterico (SNE) è stata indagata in tutti i pazienti con MC e coinvolgimento neurologico ed in un gruppo di pazienti con MC senza disfunzioni neurologiche (n = 20). I sieri provenienti da 20 pazienti con malattie intestinali ed autoimmuni (ovvero 10 con malattia infiammatoria intestinale e 10 con epatite autoimmune) e da 10 donatori di sangue sono serviti come controlli. Anticorpi anti-neurone sono stati rilevati mediante immunofluorescenza indiretta su sezioni di cervelletto di ratto e di scimmia così come di ileo e di colon di ratto (Medic, Torino, Italia). I sieri dei pazienti sono stati impiegati inizialmente diluiti 1:50 e, quando positivi, sono stati ulteriormente diluiti fino all'*end-point*. IgG ed IgA anti-uomo indotte nel coniglio (Dako, Copenhagen, Danimarca) sono state usate come anticorpi secondari alle diluizioni di 1:60 e 1:100 sul tessuto di ratto e di scimmia, rispettivamente.

#### Statistica

È stato utilizzato il test di Fisher per confrontare i rilievi clinici con la prevalenza di anticorpi anti-neurone nei pazienti affetti da MC con e senza disordini neurologici.

#### RISULTATI

Sintomi neurologici sono stati riscontrati in 13 dei 160 (8%) pazienti con MC (11 F e 2 M; età media alla diagnosi di MC 36 anni, range 19-56 anni). In 11/13 casi, il disturbo neurologico si era presentato prima della diagnosi di MC. I pazienti con disordini del SNC comprendevano casi di epilessia (n =

3), deficit dell'attenzione e della memoria (n = 3), atassia cerebellare (n = 2), sclerosi multipla (n = 1), e malattia di Moyamoya (malattia cerebrovascolare acuta) (n = 1). I rimanenti tre pazienti con disordini del SNP comprendevano casi di neuropatia periferica (n = 2) e distrofia miotonica (o malattia di Steinert) (n = 1) (Tab. 1).

#### Pazienti con MC e disordini del SNC

Nei tre pazienti con epilessia (tutte femmine), la MC è stata diagnosticata 6, 9 e 264 mesi dopo l'individuazione della disfunzione neurologica (Tab. 1). Queste pazienti erano state classificate come affette rispettivamente da crisi parziali complesse del lobo temporale all'età di 20 anni, crisi parziali semplici (con segni motori) all'età di 46 anni e crisi primarie generalizzate con assenze pure (*piccolo male*) all'età di 3 anni. Le scansioni alla tomografia computerizzata (TC) dell'encefalo erano normali in tutte e tre e non mostravano calcificazioni occipitali. Sintomi suggestivi di MC (stipsi severa ed anemia sideropenica) erano presenti in due pazienti, mentre la paziente con epilessia da lunga data mancava completamente di sintomi non neurologici. La dieta aglutinata ha ridotto le crisi nelle due pazienti con MC sintomatica, mentre non ha influenzato le crisi della terza paziente.

Dei due pazienti (entrambi femmine) con atassia cerebellare, una donna di 39 anni presentava un esordio neurologico caratterizzato da debolezza muscolare e dolore associato a parestesie alle braccia ed alle gambe. Dopo alcuni mesi la paziente aveva

cominciato a lamentare disturbi dell'equilibrio. Una biopsia muscolare mostrava un'ipotrofia delle fibre di tipo 2. Nonostante l'assenza di segni gastrointestinali o extraintestinali indicativi di MC, la paziente era stata sottoposta ad un ampio screening laboratoristico che aveva rilevato una positività per gli EmA di tipo IgA. La successiva biopsia duodenale, eseguita solo 3 mesi dopo l'esordio neurologico, dimostrava la presenza di MC. Questa paziente ha mostrato una sorprendente risposta alla dieta aglutinata con completa risoluzione dei sintomi neurologici. Al contrario, l'esito clinico dell'altra paziente che presentava atassia cerebellare non è stato altrettanto favorevole. Questa era una donna di 37 anni con atassia severa, disartria e disfagia. I suoi sintomi hanno avuto una rapida progressione, così che essa ha avuto bisogno di supporto per la deambulazione e più tardi della sedia a rotelle. La MC, che era stata ipotizzata per il riscontro di una severa anemia sideropenica e di una tiroidite autoimmune, è stata diagnosticata solo 24 mesi dopo l'esordio dei disturbi neurologici. La dieta aglutinata associata ad un trattamento con alte dosi di vitamina E è stata completamente inutile, così come la terapia con prednisolone ed azatioprina.

Tre pazienti (1 M e 2 F) presentavano una sindrome neurologica caratterizzata da perdita della concentrazione e deficit dell'attenzione e della memoria, iniziata 4-6 mesi prima della diagnosi di MC. La valutazione dei deficit mnemonici e dell'attenzione è stata attentamente eseguita mediante un completo esame neuropsicologico, prima e dopo

Tabella 1

ASPETTI CLINICI, IMMUNOLOGICI ED ISTOLOGICI DI 13 PAZIENTI CON MC E DISORDINI NEUROLOGICI ASSOCIATI									
Casi	Età (anni)	Sesso	Malattia neurologica (MN)	Relazione temporale tra MN e diagnosi di MC (prima o dopo)	Segni gastrointestinali o altri segni legati alla MC	IgA AGA >1:10	IgA EmA >1:5	IgA h-tTGA >7AU	Istologia duodenale
1	24	F	Sclerosi multipla	48 mesi dopo	Assenti	1:40	1:80	15AU	3a
2	21	F	Epilessia	6 mesi prima	Stipsi	1:160	1:160	>20AU	3b
3	28	F	Epilessia	264 mesi prima	Assenti	1:80	1:160	18AU	3b
4	47	F	Epilessia	6 mesi prima	Anemia ferro-privata	1:20	1:80	12AU	3b
5	37	F	Atassia cerebellare	24 mesi prima	Anemia ferro-privata	1:160	1:320	>20AU	3c
6	39	F	Atassia cerebellare	3 mesi prima	Assenti	1:10	1:20	8AU	2
7	36	M	Disturbi attenzione e memoria	4 mesi prima	Ipertransaminasemia	1:20	1:160	>20AU	3b
8	32	F	Disturbi attenzione e memoria	5 mesi prima	Stipsi	1:80	1:160	>20AU	3b
9	34	F	Disturbi attenzione e memoria	6 mesi prima	Assenti	1:10	1:10	9AU	1
10	19	F	Moyamoya	120 mesi dopo	Diarrea	1:80	1:160	14AU	3b
11	56	M	Steinert	36 mesi prima	Diarrea	1:10	1:20	9AU	3a
12	38	F	Neurop. periferica	4 mesi prima	Assenti	1:10	1:80	16AU	3b
13	46	F	Neurop. periferica	10 mesi prima	Assenti	1:40	1:80	11AU	3b

**MC** = malattia celiaca; **AGA** = anti-gliadina; **EmA** = anti-endomisio; **h-tTGA** = anti-transglutaminasi; **AU** = unità arbitrarie; **Istologia duodenale** classificazione aggiornata di Marsh: **1** aumento della conta dei linfociti intraepiteliali (LIE), **2** aumento dei LIE ed iperplasia delle cripte, **3a** lieve **3b** subtotale **3c** totale atrofia dei villi.

dieta aglutinata<sup>1</sup>. Tutti e tre i pazienti avevano scansioni normali alla TC cerebrale ed alla risonanza magnetica (RM). In uno di essi (un uomo di 36 anni), la MC era stata sospettata per via di aumentati livelli delle transaminasi sieriche di origine ignota e in un altro (una donna di 32 anni) per via di una stipsi severa. Il terzo paziente era affetto da una MC potenziale, caratterizzata dalla positività di EmA e tTG a basso titolo e lievi lesioni istologiche (aumentato numero di linfociti intraepiteliali)<sup>16, 17</sup>. La dieta aglutinata ha indotto un sostanziale miglioramento dei sintomi neurologici in tutti e tre i pazienti entro 1 anno. In due pazienti con disordini del

SNC, la diagnosi di MC ha preceduto l'insorgenza dei sintomi neurologici. Una donna di 24 anni era stata identificata come affetta da MC durante un programma di screening su parenti di primo grado. Essa non presentava segni gastrointestinali ed i parametri biochimici erano tutti nella norma. La sua aderenza alla dieta aglutinata era scarsa, considerata la sua condizione asintomatica. Quattro anni dopo aveva sviluppato diplopia, disfunzioni del primo motoneurone (debolezza e spasticità della mano destra) e lesioni dei cordoni posteriori (parestesie e senso di oppressione alle estremità). La RM mostrava lesioni demielinizzanti multifocali della

sostanza bianca a livello del tronco encefalico e del midollo spinale. La paziente ha iniziato ad aderire al trattamento dietetico aglutinato, ma senza alcun miglioramento della malattia neurologica, che più tardi ha risposto parzialmente ad un trattamento con alte dosi di steroidi e  $\beta$ -interferone. L'altra paziente era stata identificata come affetta da MC all'età di 19 anni. Dieci anni dopo era stata colpita da infarto cerebrale con una emiplegia transitoria sinistra. La TC e la RM dell'encefalo mostravano una vasta area ischemica fronto-rolandica destra e piccole lesioni ischemiche nell'emisfero sinistro. L'angiografia cerebrale portava alla diagnosi di malattia

di Moyamoya, basata sulla tipica immagine a “sbuffo di fumo” indicante un circolo collaterale attorno alla lesione occlusiva dell’arteria cerebrale media destra. Durante i 12 anni seguenti, la paziente aveva strettamente aderito alla dieta aglutinata (in associazione con l’acido salicilico) e non aveva avuto recidive di malattia cerebrovascolare acuta.

#### *Pazienti con MC e disordini del SNP*

Due dei tre pazienti con danni al SNP erano donne. Avevano 38 e 46 anni all’esordio della disfunzione neurologica, che aveva preceduto la diagnosi di MC di 4 e 10 mesi rispettivamente (Tab. 1). Nessuno di essi presentava segni gastrointestinali né di altro tipo legati alla MC. La donna più giovane lamentava dolori muscolari e parestesie alle gambe. Sebbene l’elettromiografia fosse normale, la valutazione neurologica ha portato ad una diagnosi di neuropatia radicolare delle piccole fibre, e i sintomi neurologici sono significativamente migliorati dopo un anno di astensione dal glutine. Nella donna più anziana una assonopatia distale era stata dia-

gnosticata in base ai sintomi clinici (ovvero intense parestesie alle gambe, intorpidimento ed iporeflessia) ed ai risultati elettromiografici. La dieta aglutinata non ha influenzato i sintomi neurologici. Nell’unico paziente con miopatia la distrofia miotonica di Steinert era stata diagnosticata all’età di 53 anni. L’aspetto clinico era caratterizzato da debolezza delle palpebre, dei muscoli flessori della faccia e del collo e dei muscoli distali delle estremità. La miotonia era dimostrabile nella presa delle mani. La MC è stata diagnosticata più tardi per via di una sindrome da malassorbimento. In questo caso una dieta aglutinata non ha migliorato l’aspetto neurologico.

#### *Anticorpi anti-neurone*

Anticorpi anti-neurone diretti contro il SNC sono stati individuati in 8 dei 13 (61%) pazienti con coinvolgimento neurologico (1 con sclerosi multipla, 2 con epilessia, 2 con deficit dell’attenzione e della memoria, 2 con atassia cerebellare ed 1 con distrofia miotonica) e soltanto in 1 dei 20 (5%) pazienti senza sintomi neurologici. Nessuna immunopositività è stata trovata

nei soggetti di controllo. La prevalenza di anticorpi anti-neurone diretti contro il SNC era significativamente più alta nei pazienti con sintomi neurologici rispetto a quelli senza sintomi neurologici ( $P = 0.0007$ ) o ai controlli ( $P = 0.00001$ ) (Tab. 2). Tutti i casi positivi appartenevano alla classe IgG (associata ad IgA in 2 pazienti) con titoli anticorpali compresi tra 1:50 e 1:200. Il pattern degli anticorpi anti-neurone era caratterizzato da positività nucleare e citoplasmatica delle cellule del Purkinje e da marcatura del nucleo dei neuroni dello strato dei granuli del cervelletto sia di ratto che di scimmia. Nessuna immunopositività si visualizzava attorno ai vasi sanguigni. In 6 degli 8 pazienti neurologici positivi, gli anticorpi anti-neurone diretti contro il SNC scomparivano dopo 1 anno di stretta dieta aglutinata; in 5 di questi 6 casi ciò era accompagnato da miglioramento o scomparsa dei sintomi neurologici. Nessuna differenza significativa è stata osservata nella prevalenza di anticorpi anti-neurone diretti contro il SNE nei pazienti e nei controlli (Tab. 2). Questi anticorpi sono stati individuati

Tabella 2

PREVALENZA DI ANTICORPI ANTI-NEURONE (AN) IN PAZIENTI CON MC (CON E SENZA DISORDINI NEUROLOGICI) E NEI CONTROLLI			
	Casi	AN contro il sistema nervoso centrale (SNC) (%)	AN contro il sistema nervoso enterico (SNE) (%)
A – Malattia celiaca con disfunzioni neurologiche	13	61	15
B – Malattia celiaca senza disfunzioni neurologiche	20	5	5
C – Epatite autoimmune	10	0	0
D – Malattie infiammatorie intestinali	10	0	10
E – Donatori di sangue	10	0	0

AN contro il SNC in A rispetto a B:  $P = 0.000009$

AN contro il SNE in A rispetto a B e in A rispetto a C+D+E:  $P = ns$  (test di Fisher)

in due pazienti con MC e sintomi neurologici (uno con epilessia ed uno con deficit dell'attenzione e della memoria), in un paziente senza disturbi neurologici, ed in un paziente con malattia di Crohn. I tre pazienti positivi con MC lamentavano tutti stipsi severa. Il modello anticorpale era caratterizzato da una fluorescenza citoplasmatica intensa evidenziabile nei corpi delle cellule gangliari del plesso mienterico (di Auerbach) e sottomucoso (di Meissner).

## DISCUSSIONE

Dati sempre più convincenti indicano che le malattie del SNC e del SNP possono essere strettamente associate alla MC<sup>1-9</sup> e che i sintomi neurologici sono talvolta l'unico indizio clinico di una MC occulta<sup>18, 19</sup>. Il nostro studio mette in luce alcuni aspetti clinici ed immunologici della MC con coinvolgimento neurologico. Infatti, abbiamo trovato che tra 160 pazienti con MC, 13 (8%) avevano disturbi neurologici. La disfunzione neurologica comprendeva una ampia varietà di condizioni, inclusa l'epilessia, la perdita della concentrazione ed i deficit di attenzione e memoria, l'atassia cerebellare, la neuropatia periferica, la sclerosi multipla, la distrofia miotonica di Steinert e la malattia cerebrovascolare acuta (ovvero la malattia di Moyamoya). Precedenti studi avevano già stabilito una stretta associazione della MC con l'epilessia (più frequentemente con crisi parziali complesse)<sup>5, 6</sup>, l'atassia cerebellare<sup>7, 9, 12, 19</sup>, le alterazioni della memoria<sup>1</sup> e la neuropatia periferica<sup>18</sup>. Un'associazione con la sclerosi multipla era stata

documentata solo in sporadici case-reports<sup>20-22</sup>. Nel presente lavoro descriviamo anche un'associazione con la distrofia miotonica di Steinert e con la malattia di Moyamoya. Anche se clinicamente rilevante, la presenza di questi due rari disturbi nei nostri pazienti con MC potrebbe essere stata casuale. Pertanto il significato di queste associazioni con la MC richiede ulteriori indagini.

Dal punto di vista clinico-epidemiologico, nessuna differenza significativa è stata osservata tra pazienti affetti da MC con e senza coinvolgimento neurologico. Entrambi i gruppi hanno mostrato un'età media simile alla diagnosi ed una più alta prevalenza del sesso femminile. Segni gastrointestinali o di altro tipo legati alla MC, come l'anemia ferro-privata, erano assenti in circa la metà dei pazienti con MC sia neurologici che non neurologici. In tutti i casi, eccetto due, che avevano sviluppato sclerosi multipla e malattia di Moyamoya durante la dieta aglutinata, la diagnosi di alterazione neurologica ha preceduto l'identificazione della MC.

I nostri dati confermano l'importanza di un riconoscimento precoce della MC, poiché una dieta aglutinata, iniziata prontamente all'apparire della disfunzione neurologica, può produrre un miglioramento significativo o anche una completa risoluzione dei sintomi neurologici<sup>8, 9</sup>. Questo è stato osservato in 7 pazienti (2 con epilessia, 3 con deficit mnesici, 1 con atassia cerebellare ed 1 con neuropatia periferica) che hanno cominciato la restrizione di glutine entro 6 mesi dall'esordio neurologico. Al contrario, quattro pazienti

con disturbi neurologici di vecchia data (uno con epilessia, uno con atassia cerebellare, uno con malattia di Steinert ed uno con neuropatia periferica) non hanno mostrato alcuna risposta alla privazione di glutine.

La fisiopatologia della disfunzione neurologica nella MC è ancora poco chiara. Una ipotesi riguarda un malassorbimento evidente o subclinico che causa deficit di nutrienti (acido folico e vit. B<sub>12</sub>) notoriamente dotati di effetto neurotrofico e neuroprotettivo<sup>23</sup>. Tuttavia, solo una minoranza dei nostri pazienti neurologici (2 su 13) aveva un'evidente sindrome da malassorbimento. Un'altra causa potenziale di complicazioni neurologiche della MC potrebbe essere il deficit selettivo di vitamina E<sup>24</sup>, sebbene la somministrazione di alte dosi di questa vitamina nei pazienti con MC ed atassia non abbia migliorato il quadro clinico<sup>25</sup>. Il coinvolgimento neurologico nella MC potrebbe essere conseguenza di un meccanismo autoimmune mediato dagli AGA<sup>7, 26</sup>. A tale riguardo, la MC può essere considerata una malattia autoimmune in cui, insolitamente, diversi fattori patogenetici sono ben conosciuti, ovvero lo stimolo estrinseco (la gliadina), uno stretto substrato genetico (HLA-DQ2 o -DQ8) ed una risposta immune altamente specifica diretta contro un autoantigene ben caratterizzato (la transglutaminasi tissutale). I nostri dati sulla presenza di anticorpi anti-neurone diretti contro il SNC forniscono un ulteriore supporto all'ipotesi autoimmune delle disfunzioni neurologiche nei pazienti con MC. Nei nostri pazienti con MC la presenza di questi anticorpi era strettamente

associata all'interessamento del SNC. Inoltre, gli anticorpi sono scomparsi molto spesso (in 6 casi su 8) entro un anno dall'inizio della dieta agglutinata e la loro scomparsa era frequentemente (in 5 casi su 6) accompagnata da miglioramento o scomparsa dei sintomi neurologici. Gli anticorpi anti-neurone non sono specifici per i disordini neurologici associati alla MC, dal momento che essi sono stati descritti in un'ampia varietà di disordini del SNC e del sistema nervoso autonomo, come l'ataxia cerebellare, la neuropatia periferica subacuta sensoriale-motoria, ed altre patologie<sup>27</sup>. Il reale significato patogenetico di questi autoanticorpi è tuttora ignoto. Studi *in vitro* volti a testare l'effetto indotto dagli anticorpi anti-neurone su colture tissutali di cellule cerebrali potrebbero chiarire se questi anticorpi possono giocare un ruolo diretto nel produrre un danno neurologico. I rilievi neuropatologici nei pazienti con MC, fra cui gli infiltrati linfocitari cerebellari, la perdita di cellule del Purkinje ed il danno ai cordoni posteriori, forniscono un'ulteriore evidenza di un meccanismo immuno-mediato alla base della disfunzione neurologica in questi pazienti<sup>2, 9, 23</sup>.

In conclusione, il presente studio ribadisce fortemente il concetto che la MC può a volte presentarsi sotto forma di un disordine neurologico. I nostri rilievi suggeriscono che in questi casi la presentazione neurologica può migliorare notevolmente iniziando tempestivamente la dieta agglutinata. Una più stretta collaborazione tra neurologi e gastroenterologi potrebbe facilitare una più precoce identifica-

zione di una MC in pazienti con disordini neurologici centrali e/o periferici. Pertanto, la possibile presenza di MC deve essere attentamente valutata nei pazienti con atassia cerebellare, epilessia, deficit dell'attenzione e della memoria e/o neuropatia periferica.

## BIBLIOGRAFIA

- 1 Luorostainen L, Pirttila T, Collin P. *Coeliac disease presenting with neurological disorders*. Eur Neurol 1999;42:132-5.
- 2 Wills AJ. *The neurology and neuropathology of celiac disease*. Neuropat Appl Neurobiol 2000;26:493-6.
- 3 Maki L, Collin P. *Coeliac disease*. Lancet 1997;349:1755-9.
- 4 Ciclitira PJ. *AGA technical review on celiac sprue*. Gastroenterology 2001;120:1526-40.
- 5 Holmes GKT. *Neurological and psychiatric complications in coeliac disease*. In: Gobbi G, Andermann F, Naccarato S, et al, eds. *Epilepsy and other neurological disorders in coeliac disease*. London: John Libbey; 1997 p. 251-64.
- 6 Gobbi G, Bouquet F, Greco L, et al. *Coeliac disease, epilepsy and cerebral calcifications*. Lancet 1992;340:439-43.
- 7 Hadjivassiliou M, Gibson A, Davies-Jones GAB, et al. *Does cryptic gluten sensitivity play a part in neurological illness?* Lancet 1996;347:369-71.
- 8 Wills A, Hovell CJ. *Neurological complications of enteric disease*. Gut 1996;39:501-4.
- 9 Hadjivassiliou M, Grunewald RA, Chattopadhyay AK, et al. *Clinical, radiological, neurophysiological and neuropathological characteristics of gluten ataxia*. Lancet 1998;352:1582-5.
- 10 Pratesi R, Gandolfi L, Friedman H, et al. *Serum IgA antibodies from patients with coeliac disease strongly react with human brain blood-vessel structures*. Scand J Gastroenterol 1998;33:817-22.
- 11 Pellecchia MT, Scala R, Filla A, et al. *Idiopathic cerebellar ataxia associated with celiac disease: lack of distinctive neurological features*. J Neurol Neurosurg Psychiatry 1999;66:32-5.
- 12 Salur R, Uibo O, Talvik I, et al. *The high frequency of coeliac disease among children with neurological disorders*. Eur J Neurol 2000;7:707-11.
- 13 Volta U, Bellentani S, Bianchi FB, et al. *High prevalence of celiac disease in the Italian general population*. Dig Dis Sci 2001;46:1500-5.
- 14 Volta U, Molinaro N, De Franceschi L, et al. *IgA anti-endomysial antibodies*

*on human umbilical cord tissue for celiac disease screening: save both money and monkeys*. Dig Dis Sci 1995;40:1902-5.

- 15 Sblattero D, Berti I, Trevisiol C, et al. *Human recombinant tissue transglutaminase ELISA: an innovative diagnostic assay for celiac disease*. Am J Gastroenterol 2000;95:1253-7.
- 16 Marsh MN. *Gluten, major histocompatibility complex and the small intestine*. Gastroenterology 1992;102:330-54.
- 17 Oberhuber G, Granditsch G, Vogelsang H. *The histopathology of coeliac disease: time for a standardized report scheme for pathologists*. Eur J Gastroenterol Hepatol 1999;11:1185-94.
- 18 Hadjivassiliou M, Chattopadhyay AK, Davies-Jones GAB, et al. *Neuromuscular disorder as a presenting feature of celiac disease*. J Neurol Neurosurg Psychiatry 1997;63:770-5.
- 19 Burk K, Bosch S, Muller A, et al. *Sporadic cerebellar ataxia associated with gluten sensitivity*. Brain 2001;124:1013-9.
- 20 Lange LS, Shiner M. *Jejunal morphology in multiple sclerosis*. Lancet 1979;i:1300-1.
- 21 Cook AW, Gupta JK, Pertschuk LP, et al. *Multiple sclerosis and malabsorption*. Lancet 1978;i:1366.
- 22 Fantelli FJ, Mitsumoto H, Sebek BA. *Multiple sclerosis and malabsorption*. Lancet 1978;i:1039-40.
- 23 Cooke WT, Smith WT. *Neurological disorders associated with coeliac disease*. Brain 1966;89:683-722.
- 24 Mauro A, Orsi L, Mortara P, et al. *Cerebellar syndrome in adult coeliac disease with vitamin E deficiency*. Acta Neurol Scand 1991;84:167-70.
- 25 Ackerman Z, Eliashiv S, Reches A, et al. *Neurological manifestation in celiac disease and vitamin E deficiency*. J Clin Gastroenterol 1989;11:603-5.
- 26 Collin P, Pirttila T, Nurmiikko T, et al. *Celiac disease, brain atrophy and dementia*. Neurology 1991;41:372-5.
- 27 King PH, Redden D, Palmgren JS, et al. *Hu antigen specificities of ANNA-1 autoantibodies in paraneoplastic neurological diseases*. J Autoimmun 1999;13:435-43.

## INDIRIZZO PER LA CORRISPONDENZA

**Dr. Roberto De Giorgio**  
 Dipartimento di Medicina Interna  
 e Gastroenterologia  
 Policlinico S.Orsola-Malpighi  
 Via Massarenti, 9  
 40138 Bologna  
 Fax +39 051345864

# IMPIEGO DELLA GABAPENTINA NEL TRATTAMENTO DELL'IPERATTIVITÀ DETRUSORIALE UNA MODALITÀ DI MODULAZIONE FARMACOLOGICA DELLE AFFERENZE VESCICALI

G. Palleschi<sup>o</sup>, M. Inghilleri<sup>\*</sup>, C. Catalani, G. Bova, A. Carbone

Dipartimento di Urologia, U.O.C. di Urologia Ospedale S. Andrea<sup>o</sup>, Dipartimento di Scienze Neurologiche<sup>\*</sup> -  
Università degli Studi di Roma "La Sapienza"

## RIASSUNTO

**Introduzione.** L'iperattività del detrusore è una condizione patologica invalidante che colpisce entrambi i sessi, con una discreta prevalenza nella popolazione, caratterizzata dai cosiddetti disturbi irritativi, ovvero da incremento della frequenza minzionale e urgenza minzionale associata o meno ad incontinenza urinaria. Sono stati sviluppati diversi agenti farmacologici per il trattamento dell'iperattività del detrusore, anche se in molti casi i risultati in termini di efficacia e di tollerabilità sono risultati insoddisfacenti.

**Obiettivo.** Scopo di questo studio preliminare è stato quello di valutare l'efficacia della Gabapentina, un agente anticonvulsivante diffusamente utilizzato dai neurologi nel trattamento dell'epilessia e del dolore pelvico cronico, in pazienti affetti da iperattività del detrusore di origine neurogena.

**Materiali e metodi.** Sono stati arruolati nello studio 16 pazienti (15 M) di età compresa tra 45 e 76 anni (media  $61,6 \pm 10,7$ ) con diagnosi urodinamica di iperattività del detrusore. Tutti i pazienti hanno assunto una dose orale di gabapentina (300 mg/die, inizialmente, fino a un massimo di 900 mg/die) per 30 giorni. La valutazione dei risultati clinici è stata effettuata mediante il questionario sintomatologico IPSS (International Prostatic Symptom Score) e lo studio urodinamico condotto con elettromiografia ad ago del piano perineale.

**Risultati.** I risultati preliminari hanno evidenziato significative modificazioni dei parametri urodinamici considerati, particolarmente in relazione all'iperattività del detrusore, mentre il questionario sintomatologico ha dimostrato una significativa riduzione dei sintomi irritativi. Inoltre, non sono stati osservati eventi avversi significativi correlati all'assunzione del farmaco e nessun paziente ha interrotto il trattamento.

**Conclusioni.** I dati ottenuti supportano il razionale di questo approccio terapeutico nel trattamento dell'iperattività detrusoriale, mediante modulazione farmacologica dell'input afferente dalla vescica e dell'eccitabilità del centro riflesso sacrale, suggerendo un nuovo metodo per il trattamento dei pazienti affetti da vescica iperattiva.

## PAROLE CHIAVE

Gabapentina. Iperattività detrusoriale. Urodinamica.

## SUMMARY

**GABAPENTIN IN THE TREATMENT OF DETRUSOR HYPER-REFLEXIA. A PHARMACOLOGICAL TOOL TO MODULATE BLADDER AFFERENCES.**

**Background.** Detrusor hyper-reflexia (DH) is a high prevalent condition that affects both sexes. It is characterized by increased frequency of micturition, urgency and, sometimes, incontinence. Several drugs are available for the treatment of DH but their efficacy is far from satisfactory.

**AIM.** To assess the efficacy of gabapentin, an antiepileptic drug used also for chronic pelvic pain, in the treatment of DH caused by neurological disorders.

**Patients and Methods.** Sixteen patients (15 M; age: mean 61.6 years, range: 45-76 years) with DH diagnosed at urodynamics were investigated. Oral gabapentin was administered for 30 days, starting with the dose of 300 mg/day, increasing to 600 and then 900 mg/day.

The International Prostatic Symptom Score was used to assess symptomatology and urodynamic investigation with electromyography of the pelvic floor was used to assess the bladder response.

**Results.** After therapy urodynamic variables and symptoms of DH were markedly improved. No significant adverse events were reported by the patients and none discontinued the treatment.

**Conclusions.** These preliminary observations indicate that gabapentin may have a role in the treatment of DH. Gabapentin appears to exert its effect by modulating the neural afferents from the bladder and the excitability of the sacral reflex center.

#### KEY WORDS

Detrusor hyper-reflexia. Gabapentin. Urodynamics.

## INTRODUZIONE

La vescica iperattiva è una condizione patologica cronica e relativamente frequente, caratterizzata da sintomi quali incremento della frequenza minzionale, urgenza minzionale con o senza incontinenza urinaria da urgenza <sup>1</sup>. La realizzazione di studi epidemiologici che permettano una stima esatta della sua incidenza e prevalenza non è agevole, pertanto le reali caratteristiche della diffusione di tale disturbo nella popolazione non sono ben conosciute. Tuttavia, emerge chiaramente dai dati presenti in letteratura che l'incidenza della vescica iperattiva aumenta con l'età e che l'iperattività del detrusore è la più comune causa di incontinenza urinaria nell'uomo adulto. Negli Stati Uniti, l'iperattività del detrusore colpisce circa 17 milioni di individui, mentre i più recenti studi condotti in Europa riferiscono una prevalenza superiore al 17% nei soggetti di età superiore ai 40 anni <sup>2,3</sup>. In realtà, l'incidenza dell'iperattività del detrusore tra i soggetti dai 20 ai 60 anni viene stimata pari a circa il

10% <sup>4</sup>, e tale condizione è molto più frequente nell'età senile, con una prevalenza del 50% nei soggetti maschi asintomatici oltre i 70 anni e del 30% nelle femmine della stessa fascia di età <sup>5</sup>. Nei soggetti anziani sintomatici, invece, tale incidenza aumenta sino all'80% nelle donne e sino al 90% nei soggetti oltre i 75 anni <sup>6</sup>. I sintomi caratteristici della vescica iperattiva sono presenti in molti soggetti affetti da patologie del sistema nervoso. Tali sintomi sono responsabili di disagio, vergogna e, in casi severi, di perdita dell'autostima del soggetto che ne è affetto, e nei soggetti neurologici peggiorano criticamente la loro qualità di vita limitando ulteriormente la loro autonomia sino a determinare esclusione dalla vita di relazione <sup>1,3</sup>.

Inoltre, molti di questi individui necessitano di assistenza domiciliare, talvolta gravata da spese sostenute (utilizzo di cateteri, pannoloni, prodotti per l'igiene intima ed altri presidi sanitari). In molti Paesi, specialmente negli Stati Uniti, i disturbi minzionali dei soggetti neurologici sono responsabili del 40-60% delle richieste di assistenza medico-in-

fermieristica domiciliare, con un importante impatto sulla spesa della sanità pubblica.

Sebbene i sintomi riferiti dal paziente inducano il sospetto clinico di vescica iperattiva, la diagnosi di iperattività del detrusore è possibile esclusivamente con l'impiego dell'esame urodinamico, un test mini-invasivo che prevede l'impiego di cateteri vescicali e rettali per la registrazione, mediante trasduttori di pressione e registratori di flusso, della dinamica vescicale durante la fase di riempimento e svuotamento. Nei soggetti affetti da iperattività detrusoriale, infatti, durante il suddetto test, si osserva nella fase di riempimento vescicale l'insorgenza di contrazioni involontarie del detrusore, di ampiezza variabile, responsabili della sintomatologia da urgenza, della riduzione della capacità cistometrica e, a volte, di fughe urinarie involontarie. L'iperattività detrusoriale neurogena mostra alcune particolari caratteristiche che ne permettono l'identificazione: insorge solitamente a modesti volumi di riempimento vescicale, è ricorrente durante la fase di riempimento,

ha un'ampiezza elevata, si presenta con le stesse modalità in test ripetuti nello stesso soggetto, è sovente associata a fuga urinaria incontrollata.

Al giorno d'oggi, diversi farmaci sono impiegati nel trattamento della vescica iperattiva. Tuttavia, gli agenti antimuscarinici sono quelli più impiegati, anche se essi possono essere causa di diversi effetti collaterali (secchezza delle fauci, stipsi). Negli anni passati, soprattutto nello scorso decennio, il farmaco più frequentemente prescritto è stato l'ossibutinina, una molecola con proprietà antimuscariniche ed antispastiche. Più recentemente (risale al 1997 la sua prima somministrazione nei soggetti volontari sani), è stata introdotta la tolterodina. Quest'ultima è un agente antimuscarinico potente e competitivo sviluppato appositamente per il trattamento dell'iperattività detrusoriale, dimostratosi superiore rispetto alla ossibutinina soprattutto per la tollerabilità e la minore incidenza di eventi avversi, pur mantenendo una buona efficacia.

Comunque, in un discreto numero di pazienti, i risultati clinici ottenuti con gli agenti antimuscarinici sono spesso insoddisfacenti, con una risposta clinica parziale, oppure gli effetti collaterali correlati al loro impiego causano la sospensione del trattamento (drop-out).

La variabilità dei risultati ottenuti con tali agenti farmacologici potrebbe essere secondaria alle differenti condizioni fisiopatologiche che possono determinare l'iperattività del detrusore ed i cui aspetti eziopatogenetici e fisiopatologici sono tutt'oggi non completamente chiariti.

Questi dati evidenziano la neces-

sità della ricerca di un approccio terapeutico provvisto di efficacia e tollerabilità a lungo termine. Ciò spinge molti autori alla ricerca di nuove strategie terapeutiche per il trattamento dei soggetti affetti dall'iperattività del detrusore.

Recenti studi di fisiologia e farmacologia <sup>7,8,9</sup>, hanno suggerito che i recettori della parete vescicale, le vie afferenti vescicali, nonché gli interneuroni spinali, possano essere coinvolti nei meccanismi fisiopatogenetici dell'iperattività del detrusore. Sulla base di questa ipotesi, sono stati presi in considerazione meccanismi patogenetici diversi rispetto a quelli postulati in passato, spingendo molti ricercatori a sviluppare nuovi modelli di trattamento di questa disfunzione.

L'iperstimolazione delle afferenze vescicali, mediata dalle fibre C ed A-delta, ed il conseguente incremento dell'attività dell'input afferente al midollo spinale, dove è localizzato il centro riflesso sacrale preposto al controllo della muscolatura detrusoriale, sono quindi stati considerati un possibile meccanismo patogenetico dell'iperattività del detrusore.

Conseguentemente, è stato ipotizzato che la modulazione dell'attività dei recettori vescicali e/o dell'attività del centro riflesso sacrale possa rappresentare un possibile approccio terapeutico per il controllo delle contrazioni detrusoriali iperattive (CDI).

Diversi farmaci utilizzati dai neurologi nel trattamento dell'epilessia, del dolore neurogeno e della spasticità, hanno un meccanismo di azione in grado di controllare l'eccitabilità delle fibre nervose sensitive agendo sui canali del calcio e del sodio, op-

pure sono in grado di modulare l'attività dei centri riflessi spinali grazie alla loro attività GABAergica. Alcuni di essi possono avere applicazione in ambito urologico.

Lo scopo di questo studio preliminare è stato quello di valutare l'efficacia della Gabapentina nel trattamento dell'iperattività del detrusore. Questo farmaco è un agente anticonvulsivante ampiamente utilizzato in neurologia per il trattamento dell'epilessia e del dolore neurogeno (in particolare nel trattamento della nevralgia del trigemino). Sul piano strutturale molecolare è un analogo dell'acido gamma-amino-butyrico (GABA) che non interagisce con i recettori gabaergici. Questo farmaco presenta differenti meccanismi di azione, ma il principale è probabilmente correlato alla sua alta affinità per la subunità alfa-2-delta dei canali del calcio. Inoltre, la gabapentina sembra modulare l'attività neuronale afferente al midollo spinale agendo sugli interneuroni di tipo "wide-dynamic", responsabili della persistenza dell'input afferente a livello del sistema nervoso centrale, diminuendo inoltre il rilascio di glutammato modulando l'effetto facilitatorio della sostanza P.

La posologia della gabapentina nelle indicazioni neurologiche è di 900 mg al dì, somministrati per via orale. Tuttavia il farmaco presenta buona tollerabilità sino ad un dosaggio di 1800 mg al dì. Solitamente la somministrazione iniziale è di 300 mg/die con un incremento di 300 mg ogni 72 ore sino al dosaggio ottimale. La gabapentina è usualmente ben tollerata ma può causare a volte senso di sbandamento, dispepsia, sonnolenza, affaticamento,

atassia ed un effetto euforizzante. L'associazione con gli alcolici ne può amplificare gli effetti.

## METODI

Previa firma del consenso informato, tutti i pazienti arruolati in questo studio preliminare sono stati sottoposti al seguente iter diagnostico, comprensivo di: anamnesi, esame obiettivo generale, urologico e neurologico, compilazione del diario minzionale, compilazione del questionario minzionale IPSS (International Prostate Symptom Score), esame delle urine ed urinocoltura, ecografia renale, vescicale e prostatica, uroflussometria ed esame urodinamico con studio

pressione/flusso eseguito in ogni paziente in due test successivi con un intervallo temporale di 45 minuti, associato ad elettromiografia ad ago del piano perineale.

Il riempimento vescicale è stato effettuato mediante somministrazione di soluzione fisiologica a temperatura ambiente alla velocità infusoriale di 30 ml/min. Durante la fase di riempimento (cistomanometria) sono stati considerati ai fini della valutazione dei successivi risultati terapeutici: il volume di riempimento vescicale al primo stimolo minzionale, il volume di riempimento vescicale alla comparsa del prima contrazione detrusoriale iperattiva (CDI), l'ampiezza massima della contrazio-

ne detrusoriale iperattiva (max amp), ed il massimo volume di riempimento vescicale (capacità cistometrica o CC). Durante la fase di svuotamento (studio pressione/flusso), sono state registrate le pressioni detrusoriali al flusso massimo (PdetQmax) ed il profilo elettromiografico del piano perineale.

## DISEGNO DELLO STUDIO

Secondo la metodologia descritta, tutti i pazienti sono stati valutati prima e dopo trattamento con gabapentina della durata di 30 giorni. Ogni paziente ha assunto una dose orale di gabapentina di 300 mg per i primi 3 giorni, seguita dal quarto a sesto giorno dall'assunzione di 600

Tabella 1

ETÀ, DIAGNOSI NEUROLOGICA E CARATTERISTICHE NEUROCLINICHE DEI PAZIENTI ARRUOLATI NELLO STUDIO					
PAZIENTI	ETÀ	Diagnosi	Anno di diagnosi	Esordio sintomi neurologici	Carratteri neuroclinici
1	73	MIE	1994	2000	Iperreflessia Paraplegia
2	69	MIE	2000	2000	Iperreflessia Paraplegia
3	75	MIE	1998	2000	Iperreflessia Paraplegia
4	70	MIE	2001	2002	Iperreflessia Paraplegia
5	76	MIE	1998	1999	Iperreflessia Paraplegia
6	69	PD	1990	2000	Rigidità Tremore
7	66	PD	1992	1999	Rigidità Tremore
8	59	PD	1998	2002	Rigidità Tremore
9	47	MSA	2001	2001	Segni extrapiramidali
10	55	MSA	2001	2001	Segni extrapiramidali e cerebellari
11	56	SM	1999	2002	Iperreflessia Paraparesi
12	48	SM	1992	2002	Iperreflessia Paraparesi
13	45	IM	2000	2000	Iperreflessia Paraparesi
14	72	IM	1998	1998	Iperreflessia Paraparesi
15	56	IM	1995	1995	Iperreflessia Paraparesi
16	51	FS	Surgery:1993	1993	Iperreflessia Atassia

*Abbreviazioni*  
**MIE** encefalopatia multi-infartuale    **PD** Morbo di Parkinson    **MSA** atrofia multi-sistemica  
**SM** sclerosi multipla    **IM** mielite post-infettiva    **FS** sindrome frontale

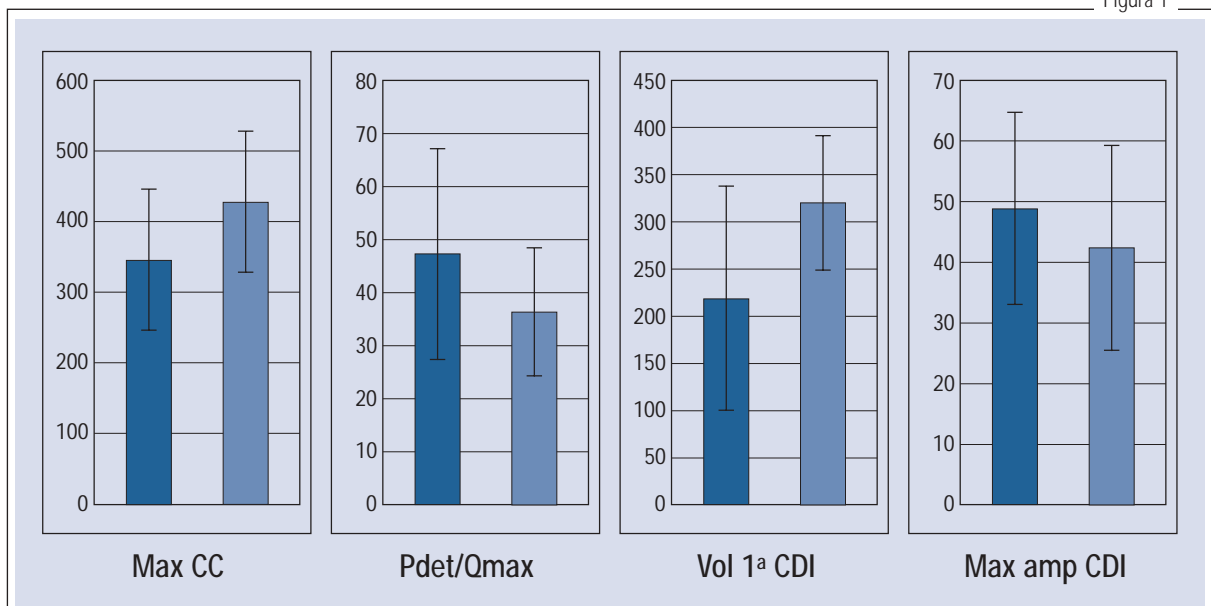
Tabella 2

VARIAZIONE DEI PARAMETRI STUDIATI PRIMA E DOPO TRATTAMENTO CON GABAPENTINA PER 30 GIORNI			
	Pre-trattamento	Post-trattamento	*P
Punteggio IPSS	14,8	8,8	0,023
Numero pz con CDI	16/16	12/16	
Numero pz con fuga urinaria	8/16	2/16	0,05
Volume al 1° stimolo	121,25 ± 25,9	140,19 ± 35,2	0,021
Volume alla prima CDI**	217,2 ± 120	318,7 ± 70,5	0,05
Ampiezza massima CDI (cmH <sub>2</sub> O)**	49 ± 16	42,4 ± 17	n.s.
Capacità Cistometrica (ml)	342 ± 99	430 ± 98	0,05
PdetQmax (cmH <sub>2</sub> O)	47,74 ± 20	36 ± 12	0,05
Numero pz con dissinergia	6/16	4/16	n.s.

\* Test di Student \*\* valori medi calcolati negli 11 pazienti con CDI dopo trattamento con Gabapentina

Abbreviazioni  
**PdetQmax** pressioni detrusoriali al flusso massimo **CDI** contrazione detrusoriale iperattiva **IPSS** International Prostatic Symptom Score

Figura 1



Variation of some parameters evaluated during the study in patients treated with gabapentin (blue column: pre-treatment; light blue column: post-treatment)

Abbreviazioni

**CC** capacità cistometrica

**Pdet/Qmax** pressioni detrusoriali al flusso massimo

**Vol 1ª CDI** volume di riempimento vescicale alla comparsa della prima contrazione detrusoriale iperattiva

**Max amp CDI** ampiezza massima della contrazione detrusoriale iperattiva

mg e, infine, dal settimo giorno in poi, dall'assunzione di 900 mg al dì in tre dosi refratte.

Al termine del trattamento tutti i pazienti sono stati rivalutati mediante questionario sintoma-

tologico IPSS, flussometria ed esame urodinamico con elettromiografia del piano perineale.

L'analisi statistica è stata effettuata mediante il test di Student.

## PAZIENTI

Sono stati arruolati nello studio 16 pazienti (15 maschi ed 1 femmina), di età compresa tra 45 e 76 anni (media 61,6 ± 10,7) con

diagnosi urodinamica di iperattività del detrusore. Le diagnosi neurologiche sono risultate le seguenti: 5 pazienti affetti da encefalopatia multi-infartuale (MIE), 3 pazienti affetti da morbo di Parkinson (PD), 2 pazienti affetti da atrofia multisistemica (MSA), 2 pazienti affetti da sclerosi multipla in assenza di segni clinici o radiologici di coinvolgimento spinale (SM), 3 pazienti affetti da mielite post-infettiva (IM), 1 paziente affetto da sindrome frontale in seguito a rimozione chirurgica di meningioma.

Le caratteristiche neurocliniche dei pazienti sono riportate nella tabella 1.

## RISULTATI

Una schematizzazione dei risultati è riportata nella tabella 2 e nella figura 1.

Dopo 30 giorni di trattamento tutti i pazienti hanno riferito un significativo decremento dei sintomi riportati nel corso della prima valutazione anamnestica. In particolare, hanno presentato una riduzione dell'urgenza, della frequenza minzionale e dell'incontinenza da urgenza. Questi dati, puramente soggettivi, sono stati quindi confermati dalla valutazione effettuata mediante il questionario IPSS (Tab. 2). Il test urodinamico ha dimostrato, nella valutazione di controllo, un significativo incremento, durante la fase di riempimento, del volume di comparsa del primo stimolo minzionale e della capacità cistometrica; 4/16 pazienti hanno dimostrato, al controllo post-trattamento, la completa scomparsa delle contrazioni detrusoriali iperattive evidenziate al test di arruolamento. Nei rimanenti 11/16 pazienti, è

stato documentato un netto incremento del volume di comparsa della prima contrazione detrusoriale iperattiva durante la fase di riempimento ed una riduzione modesta dell'ampiezza massima di essa. Inoltre, nello studio pressione/ flusso, è stato osservato un decremento delle pressioni detrusoriali di svuotamento senza una significativa variazione degli indici di flusso. Sei pazienti su 8 non hanno presentato episodi di fuga urinaria incontrollata al test urodinamico di controllo. Solo in 2 dei 6 pazienti che presentavano dissinergia alla valutazione elettromiografica, tale reperto non è stato verificato al controllo post-trattamento. Tutti i pazienti hanno mostrato una compliance ottimale nei confronti del trattamento prescritto. Nessuno di essi ha riferito effetti collaterali rilevanti correlabili all'assunzione del farmaco. Nessun paziente ha interrotto il trattamento.

## DISCUSSIONE

La fisiopatologia dell'iperattività del detrusore non è ancora completamente chiarita. Ciò determina, attualmente, la mancanza di approcci di trattamento diversi dall'impiego di farmaci antimuscarinici che agiscono specificamente sulle vie efferenti vescicali e sui recettori muscarinici con una azione che prescinde dalle differenti, numerose, condizioni patogenetiche che possono determinare un detrusore iperattivo.

Storicamente, i primi studi di ricerca di base hanno proposto due principali teorie per spiegare l'origine dell'iperattività del detrusore: teoria miogenica e teoria neurogenica. Le teorie miogeni-

che indicano in alcune alterazioni delle proprietà della muscolatura liscia detrusoriale, confermate da analisi di microscopia elettronica a scansione e trasmissione, il principale substrato strutturale alla base dell'iperattività del detrusore <sup>9</sup>. Le teorie neurogeniche sono basate su numerose evidenze che dimostrano alterazioni dei meccanismi di controllo della dinamica del riempimento e dello svuotamento vescicale su base neurogenica. Tuttavia, questi meccanismi di controllo sono particolarmente complessi e interessano numerose regioni del sistema nervoso centrale e periferico la cui interrelazione non è ancora completamente compresa. È dimostrato che il riempimento vescicale e la continenza sono la conseguenza dei meccanismi riflessi spinali che attivano neuroni simpatici e somatici incrementando il tono uretrale e l'attività dei neuroni dei circuiti inibitori centrali che sopprimono l'attività parasimpatica eccitatoria alle fibre detrusoriali <sup>8,10</sup>. La fase di svuotamento, invece, è la conseguenza dell'inibizione dell'attività delle vie simpatiche e somatiche e della simultanea attivazione delle vie riflesse parasimpatiche attraverso la modulazione del centro minzionale situato nel ponte <sup>8</sup>. Il centro minzionale pontino, modulato dai centri di controllo corticali (lobo frontale), è in grado di regolare la capacità vescicale e di coordinare l'attività della vescica e dello sfintere uretrale durante la minzione (sinergia detruso-sfinterica) <sup>10,11</sup>. La sua attivazione è determinata da un livello critico di attività afferente indotta dai tensocettori della parete vescicale <sup>12</sup>. Tutte queste conoscenze acqui-

site negli anni passati mediante studi di base e di neurofisiologia, sono state recentemente estese da approfondimenti che permettono una migliore spiegazione della fisiologia minzionale e consentono di postulare nuove possibili ipotesi per comprendere le basi fisiopatologiche della vescica iperattiva <sup>13</sup>.

Ad esempio, prove sperimentali recenti di tipo elettrofisiologico hanno dimostrato che la stimolazione delle regioni anteriori e laterali dell'ipotalamo induce negli animali la contrazione vescicale, mentre la stimolazione delle regioni posteriore e mediale causa l'inibizione dell'attività vescicale <sup>13,14,15</sup>. Inoltre, studi effettuati con la tomografia ad emissione di positroni (PET) negli uomini hanno dimostrato fisiologici cambiamenti della perfusione della corteccia dorsolaterale prefrontale e del giro cingolato anteriore durante lo svuotamento vescicale <sup>16,17,18</sup>; in questi stessi studi è stato osservato che queste regioni del sistema nervoso centrale sono ipoperfuse nei pazienti con iperattività del detrusore (ad esempio pazienti affetti da encefalopatia micro-multi-infartuale).

Sembrano, inoltre, essere ancora più rilevanti le recenti scoperte effettuate sulle vie afferenti vescicali, in relazione alle loro possibili applicazioni clinico-terapeutiche. Le afferenze vescicali sono prevalentemente rappresentate da fibre C e A-delta che possono essere attivate mediante lo stiramento della parete vescicale e conseguentemente dei tensocettori localizzati nella sottomucosa e nel detrusore. L'input afferente determinato dalla distensione vescicale (che aumenta all'aumentare del volu-

me di riempimento), è un fattore determinante nell'attività del centro riflesso sacrale integrato a livello dei neuromeri S3-S4 <sup>8,9,10,18</sup>.

Recenti studi avvalorano l'ipotesi che l'iperattività del detrusore neurogena sia indotta da una iperattivazione del centro riflesso spinale mediata dalle fibre afferenti vescicali. È stato quindi postulato che la modulazione dell'attività dei recettori della parete vescicale e del centro riflesso sacrale possa causare la riduzione dell'iperattività vescicale <sup>19</sup>. Più recentemente, alcuni Autori hanno descritto la loro esperienza nell'impiego di farmaci con azione specifica sulle vie afferenti vescicali. Dasgupta <sup>20</sup> ha dimostrato la riduzione dell'iperattività del detrusore mediata dalla instillazione di capsaicina endovescicale, secondaria alla riduzione della densità neuronale suburoteliale della vescica. Il dato è stato confermato da studi effettuati sia sugli animali che sugli uomini, che hanno inoltre dimostrato la riduzione dell'iperattività del detrusore attraverso l'inibizione farmacologica delle fibre C <sup>21,22</sup>. Successivamente, altri studi, anche italiani, hanno dimostrato la riduzione dell'iperattività del detrusore in soggetti neuropatici mediante somministrazione endovescicale sia di capsaicina che di resiniferatossina, una molecola che presenta un meccanismo di azione simile alla capsaicina, ma con una migliore efficacia clinico-urodinamica ed una migliore tollerabilità <sup>23</sup>.

Inoltre, l'iperattività del detrusore nelle pazienti affette da prolasso vescicale è stata messa in relazione allo stiramento dei recettori siti nella sottomucosa ve-

scicale a causa della dislocazione vescicale. Questa ipotesi potrebbe, quindi, giustificare perché la restituzione della corretta anatomia cervico-uretrale operata dal trattamento chirurgico di queste pazienti, determina in molti casi la scomparsa, al controllo urodinamico postoperatorio, dell'iperattività rilevata preoperatoriamente.

Negli ultimi anni, i neurologi hanno riportato un utilizzo frequente della gabapentina, un nuovo agente anticonvulsivante, nel trattamento del dolore neurogenico e dei pazienti affetti da epilessia. Altri studi dimostrano la riduzione del dolore genitourinario (inclusa l'orchialgia cronica, la cistite interstiziale, il dolore secondario alla colpospensione, quello associato alle prostatiti croniche ed alla neuropatia lombosacrale) con la somministrazione di gabapentina <sup>24</sup>. La gabapentina presenta differenti meccanismi di azione ed il più importante è probabilmente legato alla sua elevata affinità per la subunità alfa-2-delta dei canali del calcio, tale da renderla in grado di ridurre le correnti di trasmissione dei canali del calcio di tipo L <sup>25,26,27</sup>, presenti sia nelle fibre A-delta che nelle fibre C. Inoltre, la gabapentina causa una modificazione dell'input afferente dalle fibre periferiche, agendo in particolare sugli interneuroni di tipo wide dynamic, localizzati a livello del midollo spinale e responsabili dell'intensità della trasmissione afferente in sede midollare con un ruolo di tipo modulatore, e diminuendo il rilascio del glutammato modulato dall'effetto facilitatorio della sostanza P <sup>28</sup>. In particolare, Maneuf <sup>29</sup> ha osservato come la gabapentina possa

inibire il rilascio della sostanza P dal nucleo del nervo trigemino nel ratto, meccanismo che è responsabile di un effetto anti-iperalgiesico addizionale ed allodinicico del farmaco<sup>30</sup>. L'effetto anti-allodinicico della gabapentina è stato inoltre descritto e dimostrato da Hwang nel 1997<sup>31</sup>.

Il razionale che induce lo studio del ruolo della gabapentina nel trattamento dell'iperattività detrusoriale neurogena e, più in generale, dell'impiego di sostanze in grado di modulare l'attività delle afferenze vescicali, è legato alla azione del farmaco sui differenti livelli delle afferenze vescicali (recettori, fibre afferenti C e A-delta, interneuroni del midollo spinale) e sembra essere confermato dai risultati di questo studio pilota. Infatti, la diminuzione dell'attività afferente e la modulazione dell'attività del centro riflesso sacrale indotte dalla gabapentina, potrebbero essere responsabili delle modificazioni osservate nei pazienti arruolati.

## CONCLUSIONI

I risultati di questo studio dimostrano un significativo miglioramento dei parametri urodinamici nei pazienti affetti da iperattività detrusoriale neurogena sottoposti al trattamento con gabapentina. In particolare, i risultati evidenziano l'efficacia di questo trattamento nel ridurre l'iperattività del detrusore e nell'incrementare la capacità cistometrica ed il volume vescicale. Inoltre, i risultati clinici (IPSS) sottolineano il netto miglioramento in relazione alla frequenza minzionale, urgenza ed incontinenza da urgenza.

I dati sembrano confermare l'i-

potesi che l'iperattività del detrusore possa essere controllata attraverso la modulazione delle vie afferenti vescicali e modulando l'attività e l'eccitabilità del centro riflesso sacrale, e suggeriscono un nuovo approccio al trattamento della vescica iperattiva.

Per confermare i risultati di questo studio pilota, saranno necessarie successive valutazioni su di un numero più ampio di pazienti e con una adeguata stratificazione in base alla diagnosi, con valutazioni di tipo randomizzato, con protocolli a lungo termine, includendo anche soggetti con iperattività del detrusore non neurogena (secondaria, ad esempio, ad ostruzione cervico-uretrale cronica).

Inoltre, per meglio saggiare l'effetto della gabapentina sulle dinamiche fisiopatologiche della minzione, potrebbe essere utile associare a tali protocolli lo studio dei riflessi viscerosomatici (riflesso H).

## BIBLIOGRAFIA

- Abrams P, Wein A. *The overactive bladder: A widespread and treatable condition*. Stockholm, Erik Sparre Medical AB, 1998.
- Jackson S. *The patient with overactive bladder – symptoms and quality of life issues*. Urology 1997;50(6A Suppl.):18-22.
- Johannesson M, O' Connor RM, Kobelt G, et al. *Willingness to pay for reduced incontinence symptoms*. Br J Urol 1997;80:557-562.
- Turner-Warwick R. *Observations on the function and dysfunction of the sphincter and detrusor mechanism*. Urol Clin North Am 1979;6:23-29.
- Abrams P, Wein AJ. *The overactive bladder and incontinence: definitions and a plea for discussion*. Neurourol Urodyn 1999;18:413-416.
- Malone-Lee JG. *New data on urodynamics in the symptomatic elderly*. Neurourol Urodyn 1988;7:119-222.
- Andersson K-E. *Advances in the pharmacological control of the bladder*. Exp Physiol 1999;84:195-213.
- Chancellor MB, de Groat WC. *Intravesical capsaicin and resiniferatoxin therapy: spicing up the ways to treat the overactive bladder*. J Urol 1999;162: 3.
- Elbadawi A, Yalla SV, Resnick NM. *Structural basis of geriatric voiding dysfunction 3. Detrusor overactivity*. J Urol 1993a;150:1668-1680.
- Barrington, F J F. *The component reflexes of micturition in the cat, Parts I and II*. Brain 54:177,1931.
- Mahoni DT, Laferte RO, Blais DJ. *Integral storage and voiding reflexes*. Urology 1977;9:95.
- Mallory BS, Roppolo JR, de Groat WC. *Pharmacological modulation of the pontine micturition centre*. Brain Res 1991;546:310-320.
- Bulmer P, Abrams P. *The overactive bladder*. Rev Contemp Pharmacother 2000;11:1-11.
- de Groat WC, Booth AM, Yoshimura N. *Neurophysiology of micturition and its modification in animal models of human disease*. In: Maggi CA, ed. *The autonomic nervous system, vol. 3, nervous control of the urogenital system*. London: Harwood Academic Publishers, 1993; pp 222-290.
- Van Arsdalen K, Wein AJ. *Physiology of micturition and continence*. In: Krane RD, Siroky M, eds. *Clinical neuro-urology*. New York: Little Brown, 1991; pp.25-82.
- de Groat WC. *Nervous control of the urinary bladder of the cat*. Brain Res 1975; 87:201-211.
- Torrens MJ, Morrison JFB. *The physiology of lower urinary tract*. Berlin: Springer-Verlag, 1987.
- Block BFM, Willemsen ATM, Holstege G. *A PET study on the brain control of micturition in humans*. Brain 1997;20:111-121.
- Cruz F. *Desensitization of bladder sensory fibers by intravesical capsaicin or capsaicin analogs. A new strategy for treatment of urge incontinence in patients with spinal detrusor hyperreflexia or bladder hyperactivity disorders*. Int Urogynec J 1998;9:214-230.
- Fowler CJ. *Bladder afferents and their role in the overactive bladder*. Urology 2002;59( suppl 1):37-42.
- Dasgupta P, Chandrimani VA, Beckett A, Scaravalli F, Fowler CJ. *The effect of intravesical capsaicin on the suburothelial innervation in patients with detrusor hyper-reflexia*. BJU Int 2000;85:238-245.
- Klingler HC, Pycha A, Schmidbauer J, Marberger M. *Use of peripheral neuromodulation of the S3 region for treatment of detrusor overactivity: a urodynamic-based study*. Urology 2000; 56:766-71.
- Giannantoni A, Di Stasi SM, Stephen RL, et al. *Intravesical capsaicin versus resiniferatoxin in patients with detrusor hyperreflexia: a prospective randomized study*. J Urol 2002; 167:1710-4.
- Caviedes BE, Henanz JL. *Use of*

*antiepileptic drugs in non epileptic disorders.* Rev Neurol 2000; 33:241-9.

**25** Marais E, Klugbauer N, Hofmann F. *Calcium channel alpha(2)delta subunits-structure and Gabapentin binding.* Mol Pharmacol 2001; 59:1243-8.

**26** Taylor CP. *Mechanisms of action of gabapentin.* Rev Neurol (Paris) 1997; 153 Suppl 1:s39-45.

**27** McLean MG. *Gabapentin.* Epilepsia 1995; 36 Suppl 2: S73-86.

**28** Stanfa LC, Singh L, Williams RG, Dickenson AH. *Gabapentin, ineffective in normal rats, markedly reduces C evoked responses after inflammation.* Neuroreport 1997; 8:587-90.

**29** Maneuf YP, Hughes J, McKnight AT. *Gabapentin inhibits the substance P-facilitated K(+)-evoked release of (3H)glutamate from rat caudial trigeminal nucleus slices.* Pain 2001; 93:191-6.

**30** Sasaki K, Smith CP, Chuang YC, Lee JY, Kim JC, Chancellor MB. *Oral gabapentin (neurontin) treatment of refractory genitourinary tract pain.* Tech Urol 2001;7:47-9.

**31** Hwang JH, Yaksh TL. *Effect of subarachnoid gabapentin on tactile-evoked allodynia in a surgically induced neuropathic pain model in the rat.* Reg Anesth 1997; 22:249-256.

INDIRIZZO PER LA CORRISPONDENZA

**Dr. Giovanni Palleschi**

Via Gregorio XI, 157

00166 Roma

Fax +39 0666411501

e-mail [giovannipalleschi@libero.it](mailto:giovannipalleschi@libero.it)

## DIVERTICOLI ESOFAGEI DALLE IMMAGINI ALLA FISIOPATOLOGIA

R. Ricci

Reparto di Diagnostica per Immagini  
Casa di Cura Nuova Itor, ASL RM B, Roma

*I diverticoli esofagei vengono classicamente divisi in diverticoli da pulsione, determinati da un aumento della pressione intraluminale esofagea secondaria ad una alterazione motoria del viscere, e diverticoli da trazione, in cui la parete del viscere è interessata da un processo infiammatorio cronico, generalmente tubercolare, a partenza dai linfonodi mediastinici con conseguente fibrosi e trazione sulla parete esofagea<sup>1</sup>. Molto meno frequenti sono i diverticoli congeniti<sup>1</sup>. A differenza dei diverticoli del colon, che sono in realtà pseudo-diverticoli poiché l'erniazione riguarda solo la mucosa e la sottomucosa, le tasche diverticolari dell'esofago interessano tutta la parete del viscere.*

**I** diverticoli *da pulsione* sono localizzati di solito al di sopra dello sfintere esofageo superiore (diverticolo di Zenker) o immediatamente sopra lo sfintere esofageo inferiore (diverticoli epifrenici) perché in tali sedi agiscono maggiormente le forze secondarie alle alterazioni motorie esofagee. I diverticoli *da trazione* sono invece tipicamente localizzati nel terzo medio dell'esofago dove la parete del viscere viene a contatto diretto con i linfonodi mediastinici. Talune evidenze indicano tuttavia che anche i diverticoli medio-esofagei possano essere legati a discinesie dell'esofago<sup>2,3</sup>. Nella figura 1 è possibile vedere un diverticolo epifrenico a cui si associano alcune contrazioni

anulari dell'esofago soprastante, ad indicare l'esistenza più che probabile di un nesso causale tra alterazioni motorie e formazione del diverticolo.

La figura 2 pone invece maggiori problemi diagnostici: si notano infatti un diverticolo medio-esofageo e, al di sotto di esso, alcune contrazioni anulari dell'esofago che suggeriscono la presenza di fenomeni discinetici associati. Non è possibile dire con certezza se tali fenomeni siano primitivi o secondari alla formazione di questo diverticolo, anche se i caratteri morfologici del diverticolo fanno propendere per la seconda ipotesi, poiché la parete del diverticolo appare lineare e squadrata come sarebbe logico attendersi dalla

presenza di fenomeni aderenziali all'origine del diverticolo.

I sintomi dei diverticoli esofagei possono essere legati a fenomeni di ristagno e reflusso di residui alimentari o di liquido, specie nelle ore notturne, oppure alla ostruzione determinata da un eccessivo riempimento del diverticolo. Non infrequentemente, tuttavia, il diverticolo resta asintomatico e viene scoperto casualmente<sup>3-5</sup>. La presenza di disfagia è legata probabilmente non alla presenza del diverticolo ma ai disturbi motori associati. L'esofagogramma con bario resta l'esame diagnostico di prima scelta perché può dimostrare sia il diverticolo che la presenza di eventuali disturbi motori esofagei<sup>3,4</sup>.

Figura 1



#### Diverticolo epifrenico.

A livello dell'esofago terminale è chiaramente visibile un diverticolo (freccia) mentre nell'esofago soprastante si osservano alcune contrazioni anulari che indicano la presenza di alterazioni motorie probabilmente all'origine della formazione del diverticolo (da pulsione).

Figura 2



#### Diverticolo medio-esofageo da trazione.

Il diverticolo rappresentato nella figura (freccia) è un diverticolo medio-esofageo da trazione. L'aspetto lineare squadrato delle pareti del diverticolo lascia ipotizzare una patogenesi fibroadesiva da trazione.

#### BIBLIOGRAFIA

- 1 Morson BC, Dawson IMP. *Gastrointestinal Pathology*. Blackwell Scientific Publications. Oxford 1979.
- 2 Kaye MD. *Oesophageal motor dysfunction in patients with diverticula of the mid-thoracic oesophagus*. Thorax 1974; 29:666.
- 3 Rice TW, Baker ME. *Midthoracic*

*esophageal diverticula*. Semin Thorac Cardiovasc Surg 1999;11:352-357.

4 Baker ME, Zuccaro G, Achkar E, Rice TW. *Esophageal diverticula: patient assessment*. Semin Thorac Cardiovasc Surg 1999;11:326-336.

5 Nehra D, Lord RV, De Meester TR et al. *Physiologic basis for the treatment of epiphrenic diverticulum*. Ann Surg 2002;235:346-354.

#### INDIRIZZO PER LA CORRISPONDENZA

#### Dr. Riccardo Ricci

Reparto di Diagnostica per Immagini  
Casa di Cura Nuova ITOR  
Via di Pietralata 162  
00158 Roma  
E-mail riccir@tiscali.it

## INFEZIONI INTESTINALI E SINDROME DELL'INTESTINO IRRITABILE IL VECCHIO ENIGMA DELL'UOVO E LA GALLINA

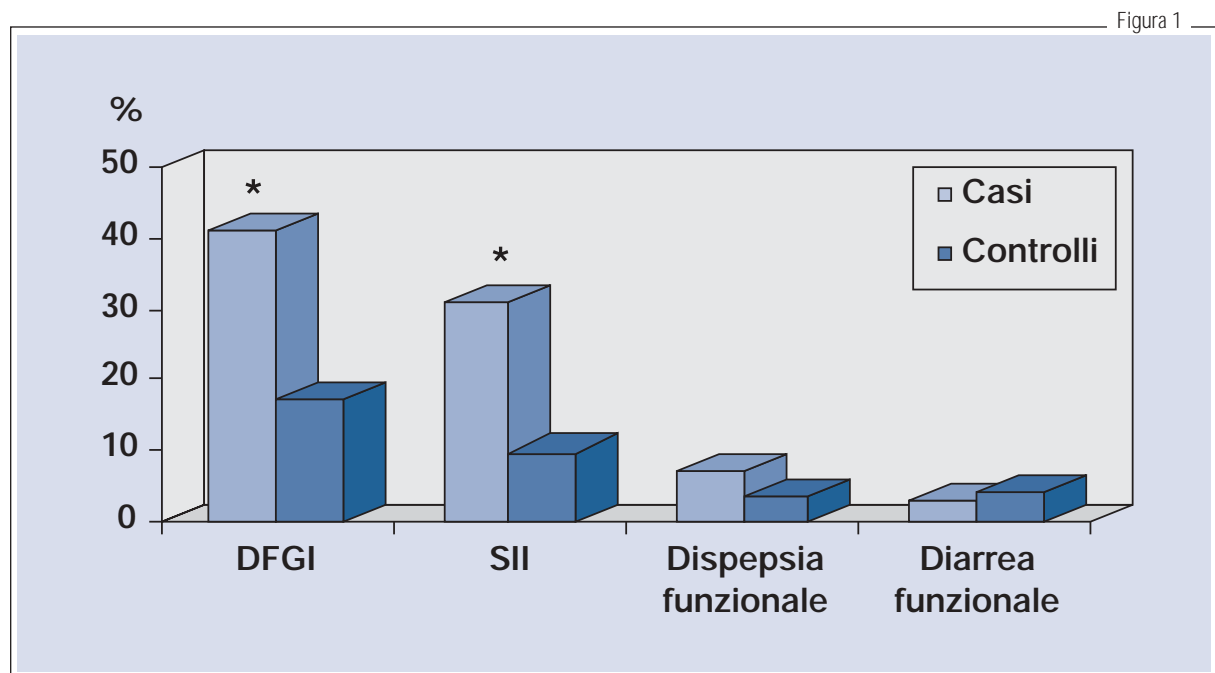
**D**iversi studi effettuati negli ultimi 4-5 anni, pur indagando popolazioni eterogenee e utilizzando differenti metodologie, sono pervenuti a conclusioni simili, suggerendo che i pazienti andati incontro ad un episodio di diarrea infettiva hanno una elevata probabilità (fra il 4 e il 32%) di sviluppare a breve distanza di tempo una sindrome dell'intestino irritabile (SII) <sup>1-3</sup>. Confrontati con idonei gruppi di controllo, i pazienti reclutati hanno mostrato un rischio aumentato fino a 12 volte di sviluppare la sindrome, generalmente entro sei mesi dall'episodio infettivo. E' stato possibile in tal modo stimare che, su una popolazione non selezionata, la SII post-infettiva interessa circa 1 paziente ogni 10 colpiti da questo disturbo funzionale <sup>4</sup>. Ulteriori caratterizzazioni nosologiche hanno permesso di deli-

neare ulteriormente questa forma di SII che, rispetto alla variante *non* post-infettiva, sarebbe caratterizzata da una prevalenza assai maggiore di diarrea, da una minore presenza di disturbi di tipo ansioso-depressivo e da un numero significativamente elevato, nelle biopsie intestinali, di cellule enterocromaffini contenenti serotonina, mediatore chimico implicato sia nella patogenesi della diarrea che - probabilmente - dell'iperalgisia riscontrata in un sottogruppo consistente di pazienti affetti da SII. Quest'ultimo reperto potrebbe costituire il *trait d'union* ideale fra l'infezione e la comparsa di alterazioni sensitivo-motorie responsabili della SII <sup>5</sup>. La sintomatologia, come pure le alterazioni istologiche osservate, tendono a protrarsi a lungo, tanto è vero che a distanza di 6 anni dall'esordio clinico la mag-

gioranza dei pazienti ha ancora bisogno di cure e solo il 40% afferma di essere guarito <sup>4</sup>.

La mancanza di gruppi di controllo in alcuni studi e la selezione dei pazienti solo fra coloro che erano ricoverati in reparti ospedalieri hanno tuttavia sollevato alcune perplessità di ordine metodologico, così come non sempre è stata esclusa con sufficiente accuratezza la possibilità che una parte dei pazienti fosse in realtà affetta da SII o da altri disturbi digestivi funzionali *prima* della comparsa dell'infezione intestinale.

Un contributo molto interessante in questo senso viene ora fornito dalla pubblicazione dei risultati preliminari di un ampio studio prospettivo caso-controllo <sup>5</sup> il cui obiettivo principale consisteva nel valutare, a distanza di 6 mesi, l'incidenza di disturbi funzionali gastrointestinali in un cam-



Percentuali di disturbi funzionali digestivi (DFGI) ricavate dall'anamnesi dei pazienti con infezione gastrointestinale e dei controlli. Per i disturbi digestivi funzionali (valutati complessivamente) e la SII le differenze sono statisticamente significative (contrassegnate con asterisco).

pione di pazienti visitati dal medico di medicina generale per una presunta infezione intestinale confermata successivamente da una coprocoltura positiva. I soggetti sono stati valutati immediatamente attraverso un questionario standardizzato in base ai criteri di Roma II per individuare preliminarmente l'esistenza di sintomi riferibili a SII, dispepsia funzionale o diarrea funzionale insorti *prima* della diagnosi di gastroenterite. Ebbene, se il numero di disordini funzionali digestivi precedenti la malattia infettiva è risultato quasi raddoppiato nei pazienti, una analisi più dettagliata ha chiarito che questa superiorità era da ascrivere in larga misura alla presenza di una SII pre-infettiva (31% vs 10% dei controlli) (figura 1). Sebbene il fatto che solo il 43% degli interpellati abbia restituito il questionario potrebbe avere introdotto un bias nei risultati, selezionando

in tal modo solo i pazienti particolarmente sensibili ai propri disturbi (e quelli affetti da SII lo sono in modo particolare!), il dato emerso sembra comunque indiscutibile e potrebbe essere variamente interpretato, non potendosi escludere in linea teorica un'ipotesi del tutto speculare a quella originaria, vale a dire che la presenza di una SII primitiva possa favorire l'insorgenza di una infezione gastrointestinale in individui già predisposti.

Quello che tuttavia preme sottolineare in questa sede è che, volendo valutare l'incidenza effettiva della SII post-infettiva in una popolazione di pazienti, non si può prescindere da una anamnesi accurata della sintomatologia preesistente, nella consapevolezza che, per le caratteristiche cliniche intrinseche della SII, per gli inevitabili errori legati alla memoria di eventi passati e per il diverso peso che ogni pa-

ziente attribuisce ai propri sintomi funzionali, l'individuazione di questa sindrome può sfuggire anche ad un esame accurato.

## BIBLIOGRAFIA

- 1 McKendrick MW, Read NW. *Irritable bowel syndrome - post salmonella infection*. J Infect 1994;29:1-3.
- 2 Neal KR, Hebden J, Spiller R. *Prevalence of gastrointestinal symptoms six months after bacterial gastroenteritis and risk factors for development of the irritable bowel syndrome. Postal survey of patients*. BMJ 1997; 314:779-82.
- 3 Rodriguez LA, Ruigomez A. *Increased risk of irritable bowel syndrome after bacterial gastroenteritis. Cohort study*. BMJ 1999; 318: 565-6.
- 4 Neal KR, Barker L, Spiller RC. *Prognosis in post-infective irritable bowel syndrome: a six year follow-up study*. Gut 2002; 51:410-413.
- 5 Dunlop SP, Jenkins D, Spiller RC. *Distinctive clinical, psychological and histological features of postinfective irritable bowel syndrome*. Am J Gastroenterol 2003; 98:1578-83.
- 6 Parry SD, Stanfield R, Jelley D et al. *Is irritable bowel syndrome more common in patients presenting with bacterial gastroenteritis? A community-based, case-control study*. Am J Gastroenterol 2003; 98:327-331.

# ISTRUZIONI PER GLI AUTORI

## INDIRIZZO PER I TESTI

Due copie del testo e delle illustrazioni debbono essere inviate su dischetto più supporto cartaceo al Direttore Scientifico Prof. Enrico Corazziari - Dipartimento di Scienze Cliniche - Università "La Sapienza" - Policlinico Umberto I - Viale del Policlinico - 00161 Roma

## DATILOSCRITTI E DISCHETTI PER COMPUTER

Il testo dell'articolo e la bibliografia devono essere forniti su supporto cartaceo e su dischetto rigido 3,5" scritti con programmi computer IBM compatibili, es. Word per Windows.

## ARTICOLI

1. I dattiloscritti devono avere spaziatura doppia e ampi margini laterali e le pagine numerate consecutivamente. 2. Sulla prima pagina vanno indicati: il titolo dell'articolo; i nomi degli Autori; le istituzioni di appartenenza; il titolo corrente (max 40 battute); il nome, indirizzo e numero telefonico dell'Autore responsabile dei rapporti con la rivista, al quale inviare le bozze e gli eventuali estratti richiesti. 3. Un breve riassunto di 200 parole corredato di parole chiave, entrambi in italiano e in inglese, deve precedere l'articolo. 4. Gli articoli originali prevedono uno schema costituito da: a) Riassunto; b) Introduzione; c) Materiali e Metodi; d) Risultati; e) Discussione; f) Eventuali ringraziamenti; g) Bibliografia. 5. Articoli e materiali illustrativi non pubblicati non saranno restituiti.

## BIBLIOGRAFIA

Le voci bibliografiche sono numerate consecutivamente nell'ordine di citazione riportato nel testo. I titoli delle riviste vanno abbreviati secondo l'Index Medicus. Esempi...

1. Phillips SF, Pemberton JH. *Mega-colon: congenital and acquired*. In *Gastrointestinal disease: pathophysiology, diagnosis, management*, ed. MH Sleisenger and JS Fordtran; WB Saunders Company, 1993; pag. 888.
2. Staiano A, Del Giudice E. *Colonic transit and anorectal manometry in children with severe brain damage*. *Pediatrics* 1994; 94: 169-173.

## TABELLE E ILLUSTRAZIONI

Le tabelle vanno numerate consecutivamente con numeri arabi. Le figure e le illustrazioni debbono essere presentate sotto forma di stampe professionali in bianco e nero, nitide, riportando a parte le relative didascalie.

## BOZZE DI STAMPA

Le bozze devono essere corrette e rispedite entro 7 giorni dalla data di ricevimento all'Editore, *MESSAGGI srl* - Via Sismondi, 44 - 20133 Milano - Tel. 02 76110205 - Fax 02 7381635. Le bozze non restituite entro il termine stabilito saranno considerate approvate dall'Autore per la pubblicazione. Ogni primo Autore riceverà 10 copie gratuite del numero della rivista su cui è apparso il Suo articolo. Altre copie della rivista a pagamento potranno essere richieste alla Casa Editrice al momento della correzione delle bozze.

## RESPONSABILITÀ DEGLI AUTORI

Il contenuto di ciascun articolo viene pubblicato sotto l'integrale responsabilità degli Autori.

## COPYRIGHT

I testi originali ed il materiale illustrativo rimangono di proprietà del giornale. All'atto dell'invio dei manoscritti deve essere allegata la dichiarazione firmata da tutti gli Autori di "trasferimento del copyright".

Esempio: "I sottoscritti Autori cedono il copyright del manoscritto dal titolo (indicare il titolo dell'articolo) allo Editore *MESSAGGI srl* - Milano. Si dichiara inoltre che l'articolo non è stato precedentemente pubblicato né fino ad ora sottomesso ad altre riviste per la pubblicazione".

Eventuali disegni, tabelle, figure, illustrazioni, ecc. pubblicati precedentemente su altre riviste/libri devono essere, a cura dell'Autore, corredate dalla "citazione della fonte" e dall'autorizzazione scritta alla riproduzione rilasciata dall'Editore/Autore originario.

## LEGGE PRIVACY (comunicazione al Lettore)

I Suoi dati, raccolti e trattati nel rispetto degli Articoli 10 e 13 della Legge 675/1996 per la Tutela dei Dati Personali, vengono utilizzati per l'invio della rivista "NeUroGastroenterologia, Notiziario ANEMGI", di materiale informativo e/o promozionale. In qualsiasi momento, ai sensi dell'Articolo 13 della Legge 675/1996, Lei potrà gratuitamente consultare, modificare, cancellare i Suoi dati od opporsi al loro utilizzo scrivendo al titolare responsabile del trattamento:

*MESSAGGI srl* - Via Sismondi, 44 - 20133 Milano



## ATTIVITÀ DELL'ANEMGI ONLUS

### RICERCA

#### Premio ANEMGI 2004 per giovani ricercatori

Allo scopo di promuovere la ricerca scientifica interdisciplinare nell'area della NeUroGastroenterologia, l'ANEMGI ha il piacere di mettere a disposizione per il 2004 un premio di € 1.033,00 al lordo delle ritenute di legge per un ricercatore di età inferiore ai 35 anni (al 31 Dicembre 2004) che abbia pubblicato ricerche riguardanti le relazioni tra sistema nervoso ed apparato urogenitale e/o gastroenterico e che abbia in corso progetti di ricerca nello stesso ambito. Per concorrere al premio il candidato dovrà inviare la domanda entro il 1 Dicembre 2004 ad:

#### ANEMGI ONLUS

V.le M. Pilsudski, 118 - 00197 Roma  
Tel. - Fax 068078303

allegando curriculum vitae, copie delle pubblicazioni pertinenti all'argomento NeUroGastroenterologico e programma di ricerca. Si dovrà anche indicare la sede dove si intende svolgere il programma di ricerca.

### RINGRAZIAMENTI

Si ringraziano i volontari e i soci che con il loro lavoro contribuiscono all'attività dell'ANEMGI.

**L'attività dell'ANEMGI è resa possibile anche grazie alla sottoscrizione di soci sostenitori: la quota annuale associativa socio sostenitore ANEMGI è di € 52,00 da versarsi sul c/c postale n. 44134005 intestato ad ANEMGI, Viale M. Pilsudski, 118 - 00197 Roma, specificando nome e indirizzo.**

### ANEMGI IN INTERNET

e-mail: [anemgi@anemgi.org](mailto:anemgi@anemgi.org)

È attivato su INTERNET il sito ANEMGI:

**[www.anemgi.org](http://www.anemgi.org)**

e.g. {Home} {Nug shell} {Coordinating activities} {Journal} {Educational activities} {Subscription} {Forum}

