



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 onlus (ANEMGI ONLUS)

Comitato Scientifico

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

Direttore Scientifico

Enrico S. Corazzari

Comitato Editoriale

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

Coordinamento Editoriale

Giancarlo Bausano

Redazione Scientifica

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

Direttore Responsabile

Enrico S. Corazzari

MESSAGGI Editore

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

Piazza Cinque Giornate, 6 - 20129 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)
© 2007 **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 a **MESSAGGI s.r.l.**

L'invio della rivista è gratuito per gli iscritti ANEMGI

5 NEL NOTIZIARIO... *IN THIS ISSUE...*

6 EDITORIALE

APPROCCIO AL PAZIENTE
CON STIPSI CRONICA
*APPROACH TO THE PATIENT
WITH CHRONIC CONSTIPATION*
E Corazzari

19 AGGIORNAMENTI

SINDROME DELL'INTESTINO IRRITABILE:
DALLA FISIOPATOLOGIA ALLA
NEUROFISIOPATOLOGIA
*IRRITABLE BOWEL SYNDROME:
FROM PATHOPHYSIOLOGY
TO NEUROPATHOPHYSIOLOGY*
MF Savarese, R Cuomo

22 ATTIVITÀ DELL'ANEMGI

GESTIONE TERAPEUTICA DEL PAZIENTE CON DISTURBI CRONICI GASTROINTESTINALI

ROMA, 12-13-14 SETTEMBRE 2007

Hotel CAVALIERI HILTON Via Cadlolo, 101

PRESIDENTE

Professor Enrico S. Corazziari

Coordinatore *Emanuela Crescini*



John Ratner, "Medicine Man", 1989

Numerose malattie e disturbi gastrointestinali (GI) sono cronici o ricorrenti, si manifestano con ricadute sintomatologiche e/o complicanze. Nella gestione di pazienti affetti da malattie e disturbi cronici GI, dopo la diagnosi e la terapia iniziale, nel successivo decorso, si presentano al medico diverse problematiche le più importanti delle quali riguardano **la definizione di ricaduta, la prevenzione delle complicanze, la condotta terapeutica.**

FACULTY

Altomare D, Alvaro D, Angelico M, Annibale B, Anti M, Ardizzone S, Attili AF, Badioli D, Baldi F, Barbara G, Basilisco G, Bassotti G, Bazzocchi G, Bazzoli F, Biondi M, Bonamico M, Campieri M, Caprilli R, Cervigni M, Chiarioni G, Cicala M, Corazza GR, Corazziari E, Corsetti M, Costamagna G, Cucchiara S, Cuomo R, De Giorgio R, Delle Fave G, Di Lorenzo C, Di Stefano M, Graziottin A, Habib FI, La Torre F, Montesani C, Müller-Lissner S, Neri M, Pace F, Pallone F, Pallotta N, Papi C, Pescatori M, Picarelli A, Piretta L, Prantero C, Ravelli AM, Ricci GL, Scarpignato C, Severi C, Staiano A, Stanghellini V, Tonelli F, Vantini I, Vecchi M, Vernia P, Whorwell PJ

Per informazioni

Programma, scheda e quote iscrizione, altre informazioni www.messaggiinternational.org/Roma2007

SEGRETERIA ORGANIZZATIVA

Messaggi International srl

Viale Piave 40/B - 20129 Milano

Tel +39 3497292510 +39 3336230140 Fax +39 027381635

info@messaggiinternational.org www.messaggi-events.org www.messaggiinternational.org

La sindrome dell'intestino irritabile (SII) è il disturbo gastrointestinale più frequente e più facilmente diagnosticabile ma i suoi meccanismi fisiopatologici non sono chiariti. La rubrica **"Aggiornamenti"** descrive l'evoluzione di come le nuove acquisizioni abbiano cambiato l'interpretazione della fisiopatologia della SII.

Fino al recente passato la SII è stata considerata una pura alterazione, motoria o sensitiva, della funzione intestinale. Si è visto invece che possono variamente concorrere condizioni organiche quali l'infiammazione mucosale di basso grado, l'alterata stimolazione dei neuromediatori e l'abnorme attivazione dei centri nervosi corticali.

La stipsi funzionale, nella maggior parte dei casi di grado lieve, è generalmente ben controllabile con la dieta e l'automedicazione. I pazienti con stipsi severa o con stipsi secondaria irreversibile presentano un quadro clinico complesso che altera lo stato di salute e richiede un approccio diagnostico terapeutico articolato delineato **nell'Editoriale**.

La stipsi funzionale associata a dolore addominale è mal distinguibile dalla sindrome dell'intestino irritabile, variante stipsi. Nella rubrica viene discussa la diagnosi differenziale tra, e le modalità di trattamento delle, due condizioni.

The irritable bowel syndrome (IBS) is the most frequent easily identifiable gastrointestinal condition but its pathophysiology is not known. **"Aggiornamenti"** is a state of the art report on the evolution of the interpretation of IBS pathophysiology according to the new evidences. Until recently IBS has been regarded as the expression of an altered motor or sensory function. Accumulating evidences indicate the relevant role of several organic factors such as low grade mucosal inflammation, altered stimulation of neuromediators, and the abnormal activation of cortical nervous centres.

Functional constipation is generally mild and well controlled with fibre and self-medication in the majority of patients. Patients with severe constipation and those with non reversible secondary constipation present a complex clinical syndrome that alter the health status and require a multistep diagnostic and therapeutic approach reported in the **Editorial**.

Functional constipation associated with abdominal pain is not easily differentiated from the constipation variant of the irritable bowel syndrome. In this issue the differential diagnosis between the two conditions and their treatment modalities are discussed.

Enrico Corazziari

Gastroenterologia A
Dipartimento di Scienze Cliniche
Università La Sapienza, Roma

APPROCCIO AL PAZIENTE CON STIPSI CRONICA

RIASSUNTO

Il paziente con stipsi cronica non soffre solo di un'alterazione dell'alvo ma anche di disturbi addominali e di quanto i sintomi intestinali influenzino ed interagiscano con le abitudini, l'attività giornaliera, il comportamento e lo stato psicologico.

La rilevanza clinica della stipsi cronica può variare da lieve a grave in relazione al grado di disagio e sofferenza.

Nella maggior parte dei casi la stipsi è lieve e controllabile con la dieta e l'automedicazione.

I casi gravi con disturbi persistenti richiedono scelte terapeutiche guidate dalle alterazioni fisiopatologiche ricercate sottoponendo il paziente alla valutazione funzionale del colon e/o dell'anoretto. Generalmente la terapia è seguita da una risposta soddisfacente nel 70-80% dei pazienti. I casi di più difficile gestione sono quelli con insoddisfacente risposta alla terapia che può avvenire per un trattamento inadeguato, ovvero, se adeguato, per la mancata normalizzazione dell'alvo o per la persistenza dei sintomi addominali o per gli effetti collaterali della terapia.

Ognuna di queste diverse forme di insoddisfacente risposta terapeutica richiede valutazione e trattamento specifici.

PAROLE CHIAVE

Biofeedback. Fibre. Lassativi.
Stipsi, cronica, funzionale, terapia.

PRESENTAZIONE CLINICA

Per stipsi cronica intendiamo la manifestazione sintomatica di un'alterazione dell'atto evacuatorio avvertito come difficile o insoddisfacente e/o una ridotta frequenza dell'alvo che perdura da almeno sei mesi¹.

Tuttavia il quadro clinico del paziente con stipsi può essere più complesso della definizione perché all'alterazione della defecazione si associano spesso altri sintomi quali distensione, gonfiore e dolore addominale, sensazione di malessere generale che possono essere altrettanto, se non addirittura più, invalidanti dei disturbi dell'alvo².

Inoltre le alterazioni dell'alvo e i disturbi intestinali interferiscono notevolmente sulle abitudini quotidiane, ritmi lavorativi, impegno sociale, alimentazione. Il 13% dei pazienti con stipsi dichiara di non aver potuto svolgere attività lavorative in media 22 giorni all'anno³.

In definitiva il quadro clinico della stipsi cronica non è soltanto determinato dalle caratteristiche dell'alvo ma anche da come queste ultime influenzano ed interagiscono con le abitudini, le attività giornaliere, il comportamento e le reazioni psicologiche del singolo paziente.

La rilevanza clinica della stipsi cronica sarà quindi espressione del grado di disagio e sofferenza del paziente e potrà variare da lieve a grave, ed essere, in alcuni casi, del tutto incapacitante.

Generalmente, se di grado lieve e/o con presentazione intermittente, la maggior parte di chi ne è affetto ricorre, traendone vantaggio, a variazione della dieta, aumentando il contenuto di fibre, e all'automedicazione con l'uso di lassativi al bisogno. In una percentuale minore di pazienti, tuttavia, per la persistenza nel tempo e il grado di severità, il disturbo può configurare di per sé una condizione cronica ed invalidante di sofferenza, che richiede l'intervento del medico e la necessità di un trattamento continuativo.

APPROCCIO DIAGNOSTICO

Prima visita

Dinanzi ad un paziente che giunge per la prima volta alla visita lamentando stitichezza sono almeno sei gli obiettivi che il medico si deve porre:

1. Stabilire un rapporto di fiducia medico-paziente;
2. determinare l'inizio e il successivo sviluppo della condizione clinica;
3. comprendere perché il paziente ha deciso di rivolgersi al medico, per una condizione che dura da molto tempo;
4. valutare tutti i possibili cofattori: psicologici, ambientali, dietetici, comportamentali, di comorbidità che di solito contribuiscono, da soli o in associazione, a determinare il quadro clinico complessivo;

5. ricercare la presenza di un eventuale fecaloma o di disordini ano-rettali;
6. accertare se i sintomi riferiti dal paziente sono compatibili con la definizione di stipsi cronica (Tab. 1) e richiedono ulteriori indagini diagnostiche³.

Tabella 1

CRITERI DIAGNOSTICI DI ROMA III

1. Presenti negli ultimi 3 mesi, ma con esordio da almeno 6 mesi, due o più delle seguenti caratteristiche:
 - a. Sforzo in almeno il 25% degli atti defecatori
 - b. Feci dure o ammassate in almeno il 25% degli atti defecatori
 - c. Sensazione di incompleto svuotamento rettale in almeno il 25% degli atti defecatori
 - d. Sensazione di ostruzione/ostacolo in almeno il 25% degli atti defecatori
 - e. Ricorso a manovre manuali per facilitare almeno il 25% degli atti defecatori (ad esempio evacuazione digitale, innalzamento manuale del pavimento pelvico)
 - f. Meno di 3 evacuazioni alla settimana
2. Le feci non formate sono raramente presenti in assenza dell'uso di lassativi
3. Non vi sono criteri sufficienti per la diagnosi di sindrome dell'intestino irritabile

Un'anamnesi circostanziata e dettagliata ed un esame obiettivo che include l'esplorazione rettale sono essenziali.

Valutazione dell'alvo e uso di lassativi e/o clisteri

L'assunzione prolungata, spesso sotto forma di automedicazione, di lassativi e clisteri da parte dei pazienti è un'evenienza frequente⁴ che spesso interferisce con la valutazione anamnestica del quadro clinico e il trattamento della stipsi. L'uso continuo di lassativi e/o di clisteri impedisce, infatti, al paziente di fornire informazioni attendibili sul suo alvo spontaneo, sulla consistenza delle feci e sull'eventuale difficoltà ad evacuare. Il medico può quindi avere difficoltà a valutare l'entità del disturbo e se il paziente possa gestire l'alvo con una dose minore o addirittura senza lassativi o se invece il paziente non ha alcuna alterazione dell'alvo ed il suo unico disturbo è rappresentato dalla mancanza di un normale stimolo alla defecazione, come conseguenza dello svuotamento artificioso indotto dai lassativi. Nei pazienti che hanno assunto o assumono lassativi, è opportuno indagare dettagliatamente sul loro impiego e sulla possibile comparsa di effetti collaterali. Per valutare più oggettivamente i disturbi può essere utile un diario⁵, nel quale il paziente riporta la frequenza dell'alvo, la consistenza delle feci, le caratteristiche dell'evacuazione ed eventuali sintomi significativi per un periodo nel quale si astiene da lassativi o clisteri.

SUMMARY

APPROACH TO THE PATIENT WITH CHRONIC CONSTIPATION

Patients with chronic constipation suffer for bowel alterations, abdominal symptoms and for how symptoms affect and interact with the patient's habits, daily activities, behavior and psychological status.

Clinical relevance of chronic constipation can vary from mild to severe according to the degree of illness. In the majority of patients constipation is mild and responding to diet modifications and selfmedication. Severe cases with persistent symptoms require treatments aimed to correct the underlying pathophysiological alterations to be identified by means of functional evaluation of the colon and/or anorectum. Treatment is usually followed by a satisfactory response in 70-80% of the patients.

The most difficult cases are those with non satisfactory response to treatment.

This event may occur for the choice of an inadequate therapy. Alternatively, in the presence of adequate therapy, it may occur for failure to normalize bowel alterations or, if normalized, for the persistence of abdominal symptoms or the occurrence of side effects. Each of these different unsatisfactory therapeutic outcomes require to be dealt with specific evaluation and treatment.

KEY WORDS

Biofeedback. Constipation, chronic, functional, therapy. Fibers. Laxatives.

Inquadramento iniziale della stipsi cronica

La stipsi cronica può essere, in una minoranza di casi, secondaria a ben identificabili fattori causali o predisponenti, quali alterazioni organiche e terapie con farmaci stiptizzanti, o, nella maggioranza dei casi, primitiva o funzionale. È importante individuare fattori causali e predisponenti (Tab. 2) in quanto, se reversibili, la stipsi cronica regredirà.

Una valutazione metabolica, lo studio morfologico dell'intestino crasso e un'anamnesi farmacologica sono utili in fase iniziale per identificare le più frequenti condizioni reversibili di stipsi.

In presenza di fattori causali e predisponenti non reversibili (Tab. 2) la stipsi dovrà essere gestita per il tempo necessario e in maniera compatibile con la condizione di base (vedi oltre).

Gestione del paziente con stipsi cronica

La gestione del paziente con stipsi cronica non è generalizzabile in maniera standard a tutti i pazienti, ma usualmente viene consigliato un percorso diagnostico-terapeutico che può comprendere tappe successive di approfondimento diagnostico e l'utilizzo, in sequenza o in associazione, di uno o più rimedi terapeutici. L'iter a tappe successive è motivato dal fatto che la maggior parte dei pazienti ottiene una risposta soddisfacente con una terapia iniziale sintomatica e non richiede approfondimenti diagnostici, mentre una minoranza, che non risponde soddisfacentemente, richiede una valutazione più approfondita. In questo ultimo gruppo di pazienti è opportuno di volta in volta valutare se il paziente non risponde ad una specifica tera-

pia, giovandosi ad esempio di una alternativa ovvero ha una buona risposta per alcune manifestazioni cliniche ma non per altre che potrebbero o persistere o aggravarsi o comparire *ex novo*.

APPROCCIO TERAPEUTICO INIZIALE DELLA STIPSI FUNZIONALE

Il trattamento iniziale della stipsi funzionale si basa su un buon rapporto medico-paziente e su una corretta informazione del disturbo da dare al paziente.

È importante valutare attentamente l'evoluzione nel tempo del disturbo, ricercando eventuali abitudini dietetiche o comportamentali potenzialmente responsabili di stipsi. Alcuni individui reprimono o rimandano lo stimolo della defecazione per mancanza di tempo e/o della disponibilità di una toilette.

In questo caso può essere utile ridurre l'alvo cercando di evacuare in un ambiente confortevole, possibilmente in condizioni di relax fisico e mentale e dopo un pasto, in modo da sfruttare al meglio il riflesso gastrocolico. Alcuni pazienti sono convinti che sia necessario evacuare tutti i giorni o più di una volta al giorno. Altri, pur avendo un alvo normale, ritengono che sintomi come il gonfiore o il dolore addominale, la nausea o il mal di testa siano dovuti ad uno svuotamento intestinale insufficiente e possano migliorare con evacuazioni più frequenti. Questi soggetti ricorrono abitualmente ai lassativi senza ottenere nessun vantaggio sui sintomi che, al contrario, possono peggiorare proprio a causa dei lassativi. È utile perciò spiegare a questi pazienti in che cosa consiste un alvo normale e qual

Tabella 2

PRINCIPALI FATTORI CAUSALI O PREDISPONENTI DI STIPSI CRONICA	
REVERSIBILI	
➤	IPOTIROIDISMO
➤	IPERCALCEMIA
➤	STENOSI COLORETTOANALI
➤	FARMACI STIPTIZZANTI
NON REVERSIBILI	
➤	MIOPATIE
➤	PATOLOGIE NEUROLOGICHE
	- CENTRALI
	- PERIFERICHE
➤	COLLAGENOPATIE
➤	DISTURBI COGNITIVO-COMPORTAMENTALI

Tabella 3

LASSATIVI * ED INTEGRATORI ALIMENTARI**DI CONTATTO**

- Bisacodil
- Cascara
- Dantron
- Glicosidi della senna
- Sodio picosolfato

DI CONTATTO IN ASSOCIAZIONE

- Acido colico/nicotinamide/boldo/cascara
- Boldina/aloina
- Cascara/frangula
- Fucus/rabarbaro/frangula
- Cassia/senna foglie
- Cascara/boldo
- Cascara/rabarbaro/boldo
- Idrossibutilossido/cascara/rabarbaro/boldo
- Rabarbaro estratto/cascara estratto/genziana tintura/boldo tintura

AGENTI DI VOLUME E FIBRE DIETETICHE ***

- Policarbofil calcico
- Sterculia
- Crusca
- Fibra d'acacia
- Fruttooligosaccaridi (FOS)
- Glucomannano
- Guar (galattomannani)
- Inulina
- Phgg (fibra di gomma guar parzialmente idrolizzata)
- Psyllium (Ispaghula, Plantago ovata)

OSMOTICI**Sali minerali *****

- Magnesio Ossido/Magnesio carbonato basico/Acido citrico anidro
- Sodio fosfato monobasico/Sodio fosfato bibasico

Zuccheri non assorbibili

- Lattulosio
- Lattitolo
- Sorbitolo

Macrogol**LUBRIFICANTI**

- Olio di vaselina

SUPPOSTE

- Glicerolo

CLISMI

- Docusato
- Glicerolo
- Sodio fosfato

ENTEROCINETICI

- Tegaserod **

AGONISTI CANALI DEL CLORO

- Lubiprostone **

SIMBIOTICI**(ASSOCIAZIONI DI PROBIOTICI E PREBIOTICI)**

- Bifidobacterium longum + Fruttooligosaccaridi (FOS)
- L. casei DG + Inulina
- L. paracasei + Arabinogalattano + Xilooligosaccaridi
- L. paracasei subsp paracasei F19 + Glucooligosaccaridi
- L. rhamnosus + B. bifidus + L. acidophilus + FOS
- L. rhamnosus + S.thermophilus + L. acidophilus + L. casei + FOS
- Inulina + Bifidobacterium sp. + S. thermophilus + L. acidophilus + L. casei subsp rhamnosus + L. plantarum + L. salivarius + L. gasseri + L. sporogenes
- Psyllium + alfa-galattosidasi

* Classificazione ATC, Codice A06 Prontuario Farmaceutico ** Non disponibili in Italia *** Prodotti disponibili anche in associazione

è l'origine dei loro sintomi, che non sono dovuti alla stitichezza. La quantità di fibre introdotte con la dieta è direttamente correlata al volume fecale ed al transito nell'intestino crasso. Un introito ridotto di fibre va corretto aumentandone la quantità nella dieta, in modo da raggiungere almeno 15-18 g di fibre dietetiche e/o aggiungendo agenti di volume (Tab. 3) insieme ad una quantità adeguata di acqua (1 litro e mezzo al giorno). Benché gli agenti di massa vengano generalmente raccomandati come primo approccio terapeutico nella stipsi cronica e siano utili nella maggior parte dei casi, accelerando il transito intestinale, non tutti i pazienti ne beneficiano (vedi oltre).

In mancanza di una soddisfacente risposta terapeutica alle norme dietetico-comportamentali e agli agenti formanti massa è indicato l'uso di lassativi da prescrivere nelle dosi minime efficaci e nei tempi di assunzione regolati dalle proprietà farmacologiche del tipo di preparato prescelto (Tab. 3). Nella maggior parte dei casi le suddette modalità di trattamento danno risposte soddisfacenti. L'uso cronico dei lassativi è stato negli ultimi cinquant'anni demonizzato per una serie di errate convinzioni e per reazione all'uso improprio che di questi farmaci si è spesso fatto. Per secoli si è infatti ritenuto che la ritenzione fecale causasse "autointossicazione" e quindi malattie e disturbi di vario genere, da contrastare con l'assunzione di lassativi⁶. L'automedicazione inoltre può causare effetti collaterali, anche gravi, in pazienti che li usano in maniera non corretta.

La melanosia coli, espressione dell'uso prolungato di antrachinonici, a lungo ritenuta un'espressione di danno, è priva di significato patologico⁷ e il c.d. "colon da catartici", ritenuto erroneamente una condizione irreversibile e grave dei plessi nervosi intramurali e della muscolatura del colon secondaria all'uso prolungato di lassativi, è in effetti espressione di una neuromiopia primitiva che precede l'uso dei lassativi e che, proprio per l'atonìa del colon, ne richiede l'uso continuo⁶. In definitiva non esistono evidenze che l'uso corretto, anche prolungato, di dosi adeguate di lassativi sia causa di danni o effetti collaterali gravi.

Nell'unico studio controllato riportato in letteratura che abbia valutato la risposta alla terapia con lassativi per un periodo di sei mesi la totale scomparsa dei sintomi avveniva nel 77% dei pazienti⁸. Una minoranza di pazienti, quindi, continuerà a lamentare difficoltà nell'evacuazione e/o disturbi addominali e/o anorettopelvici dopo la terapia iniziale.

APPROCCIO ALLA STIPSI FUNZIONALE NON RISPONDENTE ALLA TERAPIA INIZIALE

La risposta insoddisfacente alla terapia iniziale dietetico-comportamentale, con agenti di massa e/o lassativi, può riferirsi ad uno scarso o mancato effetto sull'alvo per insufficiente normalizzazione della frequenza o delle modalità della evacuazione ovvero per l'aggravarsi, il persistere o il comparire di altri sintomi associati alla stipsi quali ad es. dolore e distensione addominale, senso di peso gravativo in re-

gione pelvi-perineale, tenesmo. Ad esempio, l'aumento di fibre nella dieta o l'uso di lassativi può portare alla normalizzazione dell'alvo ma anche causare distensione o dolore addominale.

Approfondimento Diagnostico per mancata normalizzazione dell'alvo

I pazienti non rispondenti alla terapia iniziale meritano di essere sottoposti ad indagini diagnostiche più approfondite per distinguere i diversi meccanismi fisiopatologici e indirizzare conseguentemente ed in maniera più mirata la terapia. I principali meccanismi che possono causare stipsi funzionale sono riconducibili o a rallentato transito delle feci nel colon o ad un alterato atto defecatorio. L'espressione clinica dei due meccanismi non è peraltro differenziabile sulla base dei sintomi o dei riscontri obiettivi. Infatti, un rallentato transito attraverso il colon determina la disidratazione e quindi la formazione di feci dure caprine eliminabili con notevole sforzo evacuatorio ed incompleto svuotamento rettale. Viceversa le alterazioni ano-retto-pelviche, che non consentono una defecazione soddisfacente o che inducono a dilazionare l'atto defecatorio, possono causare rallentamento del transito colico. Il riscontro di feci nell'ampolla all'esplorazione rettale è sicuramente indizio di rallentamento rettale ma non dà indicazioni se sia o meno presente anche rallentamento colico. Infine possono coesistere nello stesso paziente sia le alterazioni del transito colico che dell'atto defecatorio. Poiché l'indirizzo terapeutico è guidato dal tipo di meccanismo fisiopatologico, il

primo importante passo diagnostico è di stabilire mediante lo studio del tempo di transito segmentario del crasso se il paziente presenta rallentamento o meno del transito a livello del colon e/o del retto. Dopo aver escluso cause organiche di stipsi cronica lo studio dei tempi di transito del grosso intestino è utile per identificare se, e in quale tratto del grosso intestino, si determina un rallentamento del contenuto fecale. In base ai reperti di questo esame, i pazienti possono presentare quattro modalità di transito:

1. transito intestinale normale;
2. rallentamento colico;
3. rallentamento rettale;
4. rallentamento retto-colico.

Pazienti con rallentato transito nel colon (Fig. 1)

I pazienti con rallentato transito nel colon beneficiano particolarmente delle fibre dietetiche e degli agenti di massa perché la loro azione di distensione intraluminali del colon accelera il transito intestinale stimolando le contrazioni propulsive e/o inibendo le contrazioni segmentanti. Nell'unico studio clinico controllato che abbia valutato la risposta terapeutica agli agenti di massa in funzione del tempo di transito, la crusca alla dose di 20 g/die, in aggiunta a 10 g/die di fibre dietetiche, è risultata efficace nei pazienti con rallentamento colico e non in quelli con rallentamento rettale⁹.

Nel sottogruppo di pazienti con rallentamento del transito nel colon che non risponde agli agenti formanti massa è opportuno aggiungere dosi progressivamente crescenti di lassativi per via orale.

Nei pazienti che riferiscono di

non avere evacuazioni, nonostante l'uso di lassativi ad alte dosi, è indicato valutare nuovamente il tempo di transito intestinale, e se sospettiamo che il paziente non sia affidabile, dopo somministrazione in cieco di indicatori radioopachi opportunamente celati in capsule¹⁰.

Il riscontro della eliminazione degli indicatori in un paziente che nega di aver evacuato indica l'opportunità di una consulenza psichiatrica.

Se, diversamente, gli indicatori non vengono evacuati, lo svuotamento intestinale e il transito degli indicatori andrebbero valutati dopo somministrazione orale di una dose catartica di lassativo pari, ad esempio, a quella usata nella preparazione intestinale per la colonscopia. Nei pazienti effettivamente non rispondenti ai tentativi di terapia conservativa andrebbe presa in considerazione la possibilità di un intervento chirurgico con colectomia ed ileo-retto anastomosi. Si tratta spesso di giovani donne con sindrome depressiva ed assenza di attività motoria nel colon; prima dell'intervento è necessario valutare se le anomalie motorie riguardano anche lo stomaco e/o l'intestino tenue e se è presente una grave condizione psicopatologica¹¹.

Pazienti con rallentato transito nel retto o con transito normale (Fig. 2)

I pazienti che, con dieta appropriata per contenuto di fibre, non hanno rallentamento del transito o presentano rallentamento del transito a livello rettale, hanno alterazioni dell'atto defecatorio di solito attribuibili ad uno o più dei seguenti fattori: alterata forma e consistenza del-

le feci, alterazioni ano-retto-pelviche, disturbi psicosociali.

In condizioni normali, l'evacuazione è il risultato della coordinazione fra la contrazione del diaframma, dei muscoli addominali ed una appropriata inibizione del pavimento pelvico innescata dall'arrivo di quantità adeguate di feci nel retto che evoca stimolo alla defecazione. La presenza di feci dure o caprine, di un deficit della sensibilità rettale e/o di un mancato rilasciamento o di una contrazione paradossa dello sfintere anale esterno e del puborettale e/o di un'insufficiente spinta del torchio addominale durante il pompiamento possono variamente alterare l'atto della defecazione.

Le feci dure e di piccolo volume, caprine, sono più difficili da evacuare perché obbligano ad esercitare un notevole sforzo del torchio addominale con insufficiente svuotamento del contenuto rettale. Nei pazienti con feci dure, caprine, l'uso di lassativi osmotici per via orale evita la disidratazione delle feci e si rivela utile nel rendere le feci normali o morbide e nel ridurre significativamente lo sforzo evacuativo¹².

Una particolare condizione conseguente all'accumulo di feci nell'ampolla rettale è la formazione di un fecaloma e la conseguente distensione delle pareti e megarecto¹³. In questa condizione, frequente sia nei bambini che negli anziani, il fecaloma deve essere innanzitutto eliminato mediante lavaggio con soluzione di macrogol per via orale¹⁴ oppure con clismi iperosmotici fino ad ottenere uno svuotamento soddisfacente di tutto il crasso; l'efficacia della procedura può essere potenziata

**ALGORITMO DIAGNOSTICO TERAPEUTICO
NEI PAZIENTI CON RALLENTATO TRANSITO NEL COLON**

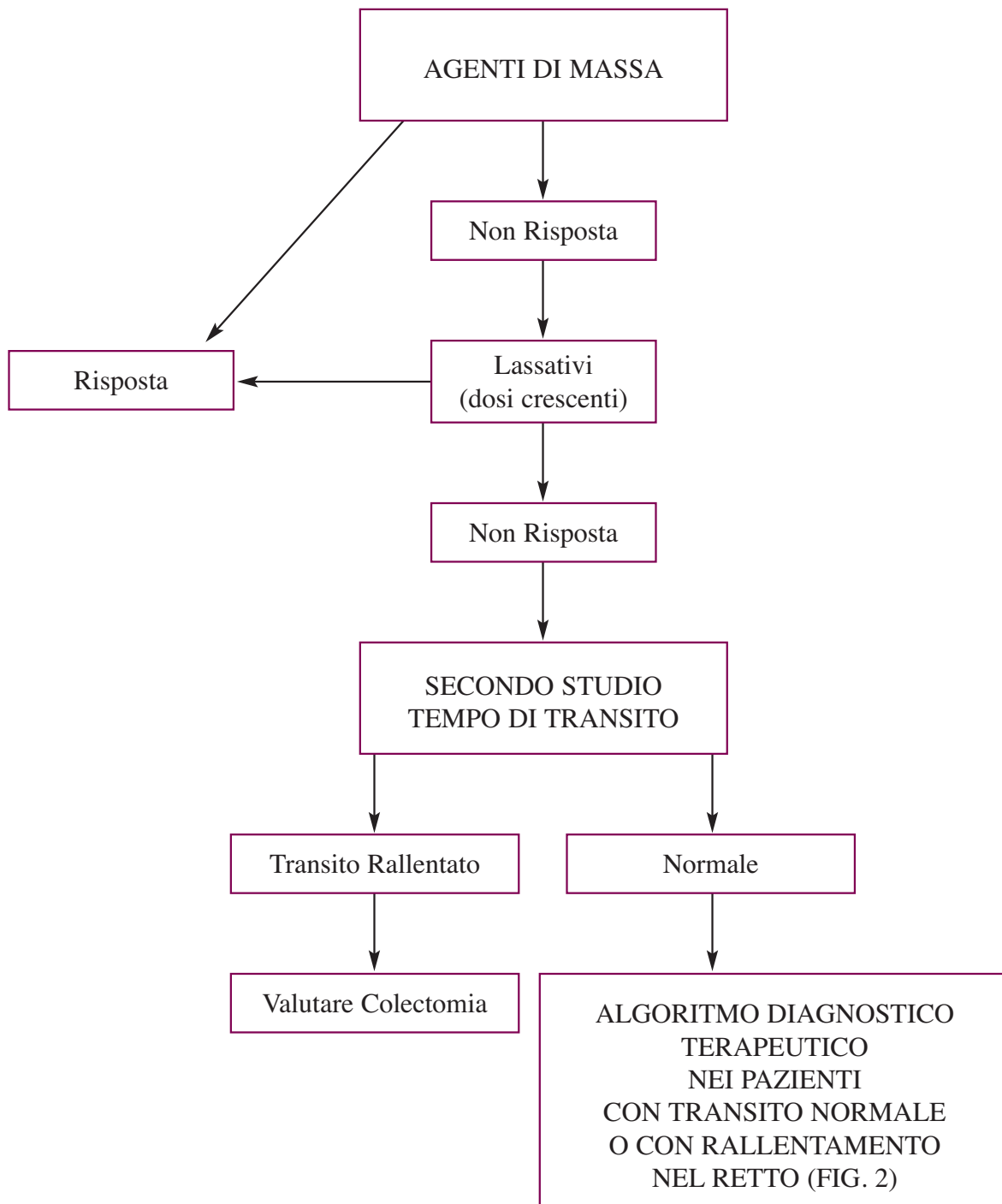
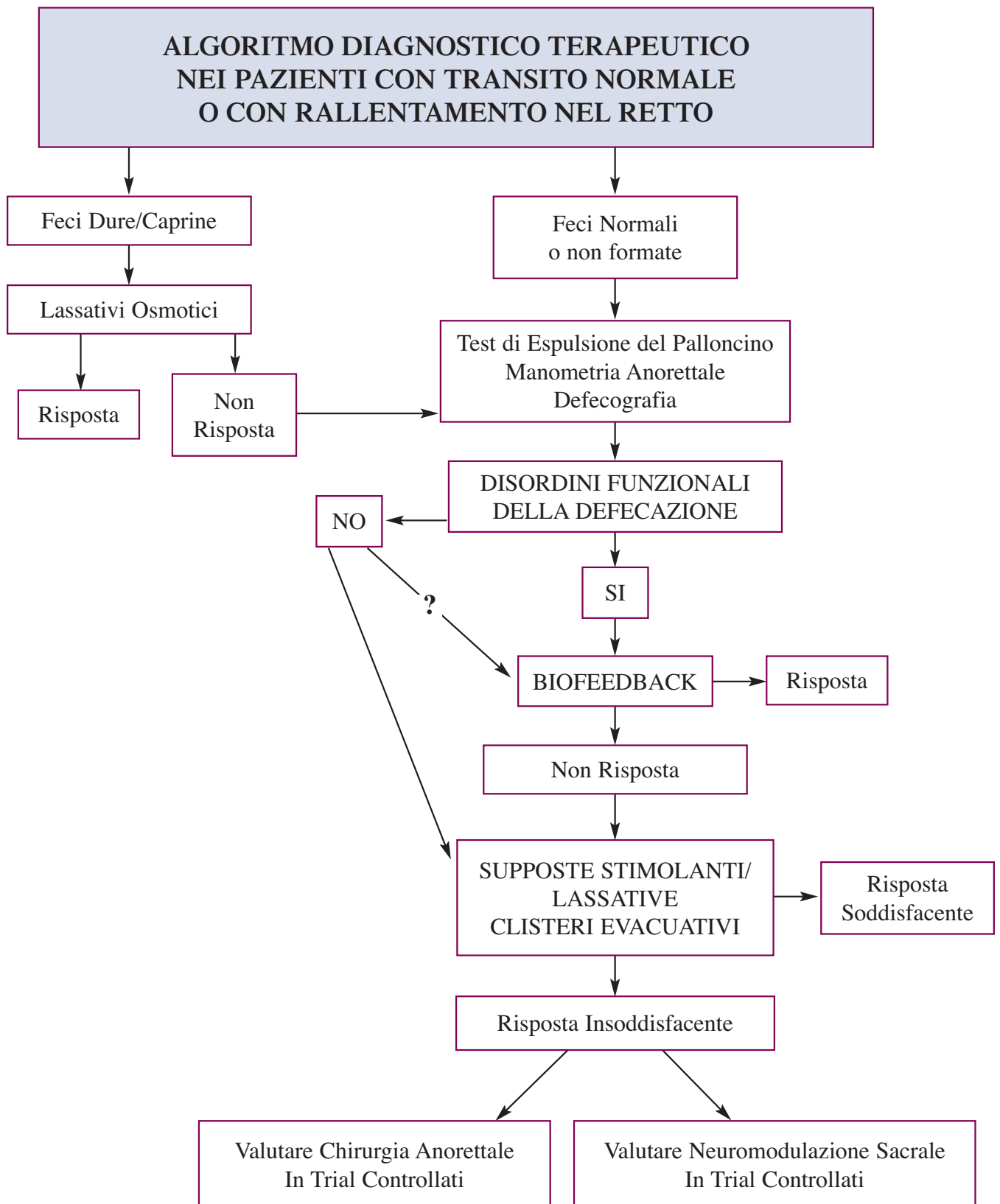


Figura 2



dalla preventiva somministrazione di olio minerale per via rettale.

Il trattamento si basa quindi su evacuazioni programmate, rieducazione dell'alvo con uso regolare di lassativi e/o la riabilitazione ano-rettale mediante biofeedback (vedi oltre). Nei bambini e nei pazienti che non sono in grado di cooperare, può essere consigliabile l'uso di alte dosi giornaliere di lassativi.

Nei pazienti che hanno feci normali o morbide e in quelli che riferiscono la persistenza dei disturbi evacuativi dopo normalizzazione della consistenza delle feci con lassativi, è indicato ricercare la presenza di eventuali disordini funzionali della defecazione caratterizzati dal riscontro di un'insufficiente capacità evacuativa per mancata inibizione della muscolatura ano-pelvica o insufficiente spinta propulsiva. Il test di espulsione del palloncino, la defecografia tradizionale o mediante RMN, la manometria ano-rettale e la elettromiografia del pavimento pelvico sono utili per eseguire una valutazione funzionale dell'atto defecatorio¹⁵. Le tecniche di imaging consentono anche di valutare l'eventuale presenza di alterazioni anatomiche. I pazienti con ridotta sensibilità rettale e con disordini funzionali della defecazione si giovano della rieducazione dell'alvo e delle tecniche di riabilitazione del pavimento pelvico dopo aver ripristinato la normale consistenza delle feci. La riabilitazione mediante biofeedback ed altre misure fisioterapiche si sono dimostrate efficaci nel migliorare la sensibilità rettale e il sinergismo tra la contrazione del diaframma, della parete ad-

dominale e il rilasciamento del pavimento pelvico. Esistono peraltro evidenze¹⁶ che il biofeedback anorettale sia utile anche in pazienti con stipsi da rallentamento colico e indipendentemente dalla presenza di alterazioni della defecazione consigliandone l'impiego in un più vasto numero di pazienti. Tali tecniche hanno dimostrato di determinare risoluzione della stipsi in circa il 70-80% dei pazienti¹⁷⁻¹⁸.

Per i pazienti che non rispondono alle tecniche di riabilitazione ano-retto-pelvica può essere impostato un trattamento con stimolazione bi-trisettimanale dell'evacuazione, ricercando tra i seguenti rimedi: supposte, clismi di glicerina o lassativi, clismi iperosmolari, clisteri semplici o medicati, quello che a parità di efficacia, sia il meno aggressivo e comporti il minor numero di effetti collaterali. La necessità di ricorrere continuamente alla stimolazione dell'evacuazione con clisteri è generalmente una condizione mal tollerata a lungo termine che suggerisce di prendere in considerazione l'opportunità della terapia chirurgica o della neuromodulazione sacrale. Tuttavia, prima di intraprendere forme di trattamenti invasivi e non privi di rischi è opportuno ricercare con attenzione la presenza di eventuali fattori psicologici e sociali.

Disturbi psicologici

I pazienti affetti da stipsi funzionale spesso presentano disturbi psicologici¹⁹⁻²⁰ ed alcuni studi indicano che la depressione può essere considerata un fattore di rischio indipendente per stitichezza³. Anche i disordini

del comportamento alimentare possono essere associati a stitichezza cronica.

Sono invece contrastanti i dati che riguardano il rapporto tra disordini psicologici e tipi diversi di stipsi. Secondo Wald et al²¹, solo i pazienti con transito gastrointestinale normale presentano disturbi psicologici mentre altrettanto non si verifica in quelli con transito prolungato. Qualora le manifestazioni cliniche della stipsi siano associate o riferibili a fattori psicosociali, può essere utile la consulenza ed il supporto psichiatrico. La presenza di un disordine psicologico andrebbe sospettata quando i pazienti negano le evacuazioni, quando i sintomi sono sproporzionati rispetto ai reperti obiettivi dei test funzionali, quando il dolore o il gonfiore addominale o i disturbi della defecazione sono continui, non legati allo svuotamento intestinale e non migliorano malgrado il trattamento. Un supporto psichiatrico è altresì necessario nei pazienti che si presentano con un disordine del comportamento alimentare.

Approccio chirurgico

La terapia chirurgica viene presa in considerazione nei pazienti con alterazioni anatomiche a livello ano-retto-pelvico non rispondenti soddisfacentemente alle terapie farmacologiche e che non abbiano manifestazioni cliniche della sindrome dell'intestino irritabile né gravi alterazioni psicologiche.

Rettocele e intussuscezione rettale sono spesso presenti in pazienti con disturbi della defecazione, ma essendo comunque frequenti nella popolazione generale, non esistono criteri obiettivi standardizzati, ma solo

giudizi clinici, da usare di volta in volta nel singolo paziente, per valutare il ruolo patogenetico svolto da queste alterazioni anatomiche nel causare disturbi defecatori. La terapia chirurgica è in grado di eliminare la intussuscezione rettale o prolasso interno, correggere il rettocele e ristabilire la continuità anatomica della parete rettale. Non è invece ancora del tutto dimostrato che possa migliorare la funzione defecatoria.

Inoltre non è priva di rischio per l'alto numero e la gravità delle possibili complicanze²². Poiché fino ad ora numerosi centri hanno applicato queste tecniche chirurgiche senza che fosse stata acquisita l'evidenza della loro efficacia, gli esperti del settore hanno recentemente esortato ad usare l'approccio chirurgico esclusivamente in ambito di studi clinici controllati²³.

Neuromodulazione sacrale

La diretta stimolazione elettrica delle radici sacrali, S₂ o S₃ o S₄, mediante elettrodi, già sperimentata con successo nel controllo della incontinenza anale, è stata usata con risultati favorevoli anche in casi di stipsi. L'applicazione definitiva per via chirurgica degli elettrodi sulle radici sacrali con impianto sottocutaneo dello stimolatore avviene solo dopo aver ottenuto una risposta positiva con un primo tentativo eseguito con elettrodi rimovibili inseriti per via transcutanea. Non sono stati ancora pubblicati risultati di studi controllati. Il ricorso a questa tecnica da eseguire presso centri di riferimento e nell'ambito di trial clinici, può essere considerato in pazienti non rispondenti alla terapia conservativa.

Pazienti con rallentato transito nel colon e nel retto

In questi pazienti è conveniente procedere, inizialmente, con l'algoritmo indicato per i pazienti con rallentato transito nel colon (Fig. 1) e, se i risultati sono insoddisfacenti, con l'algoritmo indicato per i pazienti con rallentato transito nel retto (Fig. 2).

Gestione del paziente con stipsi funzionale, normalizzazione dell'alvo e persistenza di altri disturbi

Non è infrequente che i rimedi terapeutici sopraccitati riescano a normalizzare l'alvo ma i pazienti continuano a lamentare o a presentare *ex novo* altri disturbi, talora per effetti collaterali dei farmaci. L'aumento delle fibre dietetiche o l'associazione di agenti di massa non è talvolta sopportabile per la comparsa/aggravamento di distensione addominale. Così, in pazienti che presentano anche disturbi dispeptici o malattia da reflusso gastroesofageo può non essere tollerata l'ingestione di fibre, agenti di massa o lassativi disciolti in soluzione. I lassativi di contatto possono accentuare o causare dolori addominali. È in questi casi consigliabile modificare la terapia scegliendo quei farmaci che evitino gli effetti indesiderati. I disturbi che più spesso perdurano dopo la normalizzazione dell'alvo sono il senso di gonfiore e distensione addominale e il dolore addominale. Può essere utile in tal caso proseguire con la terapia perché, in un'esperienza condotta con Macrogol, in circa il 75% dei pazienti il gonfiore e la distensione addominale regredivano 5-6 mesi dopo la normalizzazione dell'alvo⁸. Per la persistenza

dei disturbi addominali è indicato il ricorso agli antidepressivi triciclici a basso dosaggio giornaliero (6-50 mg die), che hanno dimostrato di essere efficaci nel 70% dei pazienti senza particolari effetti negativi sull'alvo²⁴.

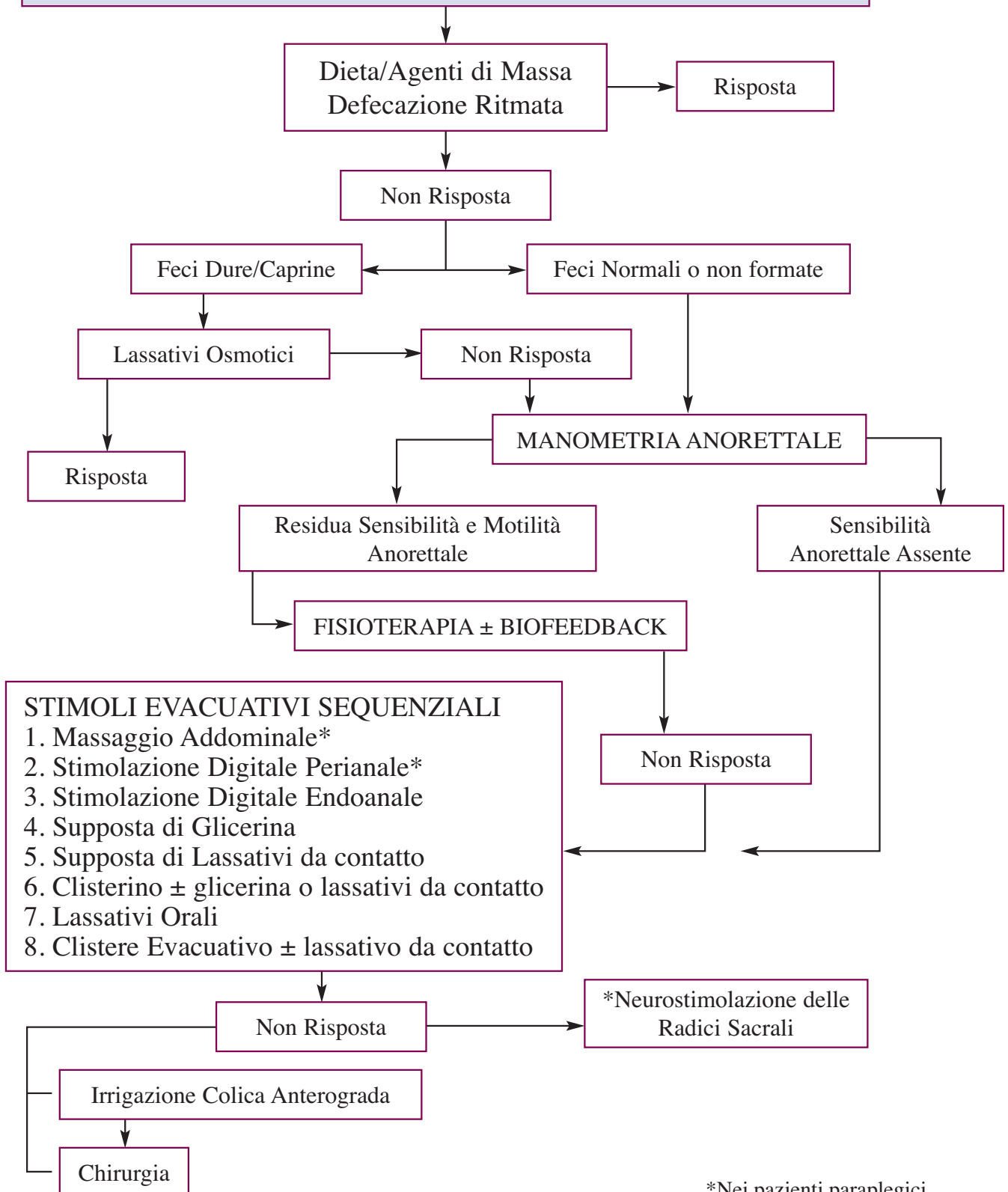
Pazienti con stipsi secondaria non reversibile (Fig. 3)

La stipsi secondaria irreversibile consegue a condizioni differenti (Tab. 2), che rendono inefficace la funzione motoria del colon e/o dell'anoretto, riconducibili o a alterazioni, centrali o periferiche, del sistema nervoso o a miopatie, o ad alterazioni cognitivo-comportamentali.

L'alterazione del transito coloretale nei pazienti con alterazioni neuromuscolari o la prolungata ritenzione di feci in quelli con deficit cognitivo-comportamentali favoriscono l'accumulo di feci e la formazione di fecalomi con rischio di episodi di occlusione e l'evoluzione verso il megarecto e/o megacolon.

Prima di impostare un qualsiasi regime terapeutico a lungo termine è quindi necessario accertarsi che il crasso non sia ingombro di feci e, in caso positivo, rimuoverle mediante l'ausilio di lassativi per via orale a dosi catartiche quali, ad esempio, quelle usate per la preparazione del colon per la colonscopia da associare nel caso, ed in funzione del grado di insufficiente risposta, con clisteri evacuativi, svuotamento manuale, o frammentazione dei fecalomi per via endoscopica o chirurgica. La fase successiva mira ad individuare il regime terapeutico più adatto a regolare nel lungo termine lo svuotamento intestinale avendo presente di preser-

ALGORITMO DIAGNOSTICO TERAPEUTICO PER PAZIENTI CON STIPSI SECONDARIA IRREVERSIBILE



vare massimalmente l'autonomia del paziente e di limitare gli effetti collaterali.

In questi pazienti possono essere presenti, in grado variabile relativamente alla condizione di base, sia alterazioni del transito colico che dell'atto defecatorio e pertanto il trattamento è mirato a correggere o migliorare queste alterazioni. Il primo passo è di facilitare il transito colico con una dieta che fornisca un'adeguata quantità di fibre e, se necessario, integrata con agenti di massa²⁵⁻²⁶. Molti di questi pazienti si giovano della terapia con lassativi. La dose e la frequenza di somministrazione sono regolati con l'intento di ottenere lo svuotamento completo del retto, di evitare l'impatto fecale e la formazione di fecalomi evitando di rendere le feci liquide che metterebbero a rischio la continenza anale.

Per ottimizzare l'atto defecatorio, ed evitare l'impatto fecale rettale e l'incontinenza da overflow, il trattamento deve prevedere di elicitare il riflesso evacuativo ad intervalli di tempo prefissati, solitamente bi-trisettimanali, per ottenere senza sforzo svuotamenti rettali prevedibili, soddisfacenti. Se la sensibilità rettoanale è del tutto assente è utile stimolare il riflesso evacuatorio quando le feci sono già nel retto. Per identificare nel singolo paziente lo stimolo che produce il massimo beneficio con la minore limitazione dell'autonomia è utile testarli in una sequenza di invasività progressivamente crescente²⁵ (Fig. 3). Questo approccio terapeutico si è dimostrato clinicamente utile in pazienti affetti da paraplegia²⁷.

La riabilitazione dell'atto defecatorio mediante biofeedback

può essere indicata nei pazienti cooperativi, nei quali residui almeno una minima sensibilità rettoanale e capacità di controllo della muscolatura ano-pelvica²⁸. Nei casi di totale atonia coloretale o incapacità di gestire pazienti con gravi deficit cognitivo-comportamentali la derivazione colostomica può essere considerata una soluzione accettabile²⁹, in particolare per ridurre la distensione addominale. La colectomia con ileorettoanastomosi può essere presa in considerazione nei pazienti con rallentato transito a livello del colon e non rispondenti alla terapia conservativa.

La irrigazione del colon prossimale per via anterograda³⁰ tramite stomie continenti è stata usata con risultati contrastanti³¹. È una tecnica che, in pazienti non autonomi, necessita di assistenza. Limitatamente ai pazienti paraplegici, la elettrostimolazione delle radici sacrali anteriori, dopo avere eseguito rizotomia di quelle posteriori, è stata utilizzata per stimolare la minzione e l'atto della defecazione con risultati moderatamente positivi, che ne sconsigliano l'uso per la sola stimolazione retto-ale³².

CONCLUSIONI

Considerare la stipsi cronica solo un'alterazione dell'alvo non tiene conto della complessità del quadro clinico che solitamente si configura nei casi non rispondenti alla terapia iniziale, coinvolgendo la sfera emozionale e cognitiva e modificando il comportamento e lo stato di salute dell'individuo. La diversa espressione clinica del disturbo, da lieve a severo, e i limiti dei diversi trattamenti che, presi singolarmente, non garantiscono

una risoluzione soddisfacente nel 20-30% dei pazienti, rende necessario percorrere, con i casi più difficili, tappe successive che comprendono sia indagini diagnostiche che tentativi terapeutici fino al raggiungimento del trattamento ottimale.

BIBLIOGRAFIA

- 1 Drossman D, Corazziari E, Delvaux M, et al. *Functional Gastrointestinal Disorders*. ROME III 2006. Degnon Ass Va. USA.
- 2 Corazziari E, Bausano G, Torsoli A, et al. *Italian cooperative study on chronic constipation*. In: Wienbeck M, editor. *Motility of digestive tract*. New York: Raven Press;1982:523-5.
- 3 Drossman DA, Li Z, Andruzzi E, et al. *U.S. householder survey of functional gastrointestinal disorders. Prevalence, sociodemography, and health impact*. *Dig Dis Sci* 1993;38:1569-80.
- 4 Whitehead WE, Chaussade S, Corazziari E, Kumar D. *Report of an international workshop on management of constipation*. *Gastroenterol Int* 1991;4:99-113.
- 5 Wald A, Whitehead WE. *AGA technical review on Anorectal testing techniques*. *Gastroenterology* 1999;116:735-60.
- 6 Müller-Lissner SA, Kamm M, Scarpignato C, Wald A. *Myths and misconceptions about chronic constipation*. *Am J Gastroenterol* 2005;100:232-242.
- 7 Badiali D, Marcheggiano A, Pallone F, et al. *Melanosis of the rectum in patients with chronic constipation*. *Dig Colon Rectum* 1985;28:241-5.
- 8 Corazziari E, Badiali D, Bazzocchi G, et al. *Long-term efficacy, safety and tolerability of low daily doses of isosmotic polyethylene glycol electrolyte solution (PMF-100) in the treatment of functional chronic constipation*. *Gut* 2000;46:522-6.
- 9 Badiali D, Corazziari E, Habib FI, et al. *The effect of wheat bran in the treatment of chronic non-organic constipation. A double-blind controlled trial*. *Dig Dis Sci* 1995;40:349-56.
- 10 Costa E, Biondi M, Badiali D, et al. *Stipsi cronica: reale, fittizia o simulata? Diagnosi con misurazione in cieco dei tempi di transito*. *NeUroGastroenterologia* 1997;3:114-7.
- 11 Wexner SD, Daniel N, Jagelman DG. *Colectomy for constipation: physiologic investigation is the key to success*. *Dis Colon Rectum* 1991;34:851-6.
- 12 Corazziari E, Badiali D, Habib FI, et al. *Small volume isosmotic PEG*

electrolyte balanced solution in the treatment of chronic non-organic constipation. *Dig Dis Sci* 1996;41: 1636-42.

13 Cucchiara S, Coremans G, Staiano A, et al. *Gastrointestinal transit time and anorectal manometry in children with fecal soiling*. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 1984;3:545-50.

14 Ferguson A, Culbert H, Gillet H, Barras N. *New PEG/electrolyte solution for the treatment of constipation and fecal impaction*. *Ital J Gastroenterol Hepatol* 1999;31(Suppl 3):S249-5.

15 Bharucha AE, Wald A, Enck P, Rao S. *Functional Anorectal disorders*. *Gastroenterology* 2006;130:1510-1518.

16 Chiotakakou-Faliakou E, Kamm MA, Roy AJ, Storrie JB, Turner I. *Biofeedback provides long-term benefit for patients with intractable, slow and normal transit constipation*. *Gut* 1998; 42:517-521.

17 Rao SSC, Kimberly DW, Retta EP. *Effects of biofeedback therapy on anorectal function in obstructive defecation*. *Dig Dis Sci* 1977;42:2197-205.

18 Chiaroni G, Whitehead WE, et al. *Biofeedback is superior to laxatives for normal transit constipation due to pelvic floor dyssynergia*. *Gastroenterology* 2006;130:657-664.

19 Whitehead WE, Drinkwater D, Cheskin LJ, et al. *Constipation in the elderly living at home. Definition, prevalence and relationship to life style and health status*. *J Am Geriatr Soc* 1989;37:423-9.

20 Everhart JE, Go VLW, Johannes RS, et al. *A longitudinal survey of self-reported bowel habits in the United States*. *Dig Dis Sci* 1989;34:1153-62.

21 Wald A, Hinds JP, Caruana B. *Psychological and physiological characteristics of patients with severe idiopathic constipation*. *Gastroenterology* 1983;97:932-7.

22 Dodi G, Pietroletti R, Milito G, et al. *Bleeding, incontinence, pain and constipation after STARR transanal double stapling rectotomy for obstructed defecation*. *Tech Coloproctol* 2003;7:148-153.

23 Corman ML, Carriero A, Hager T, et al. *Consensus conference on the stapled transanal rectal resection (STARR) for disordered defaecation*. *Colorectal Dis* 2006;8:98-101.

24 Cadau G, Pallotta N, Badiali E, Corazziari E. *L'impiego degli antidepressivi triciclici a basso dosaggio nel trattamento dei disturbi funzionali del tratto gastrointestinale superiore e inferiore*. *NeUroGastroenterologia* 1998; 4:16-20.

25 Corazziari E, Badiali D. *Management of lower gastrointestinal tract dysfunction*. *Seminars Neurol* 1996;16: 289-96.

26 Ashraf W, Pfeiffer RF, Park F et al. *Constipation in Parkinson's disease: objective assessment and response to psyllium*. *Mov Disord* 1997;12:946-51.

27 Badiali D, Bracci F, Castellano V, et al. *Sequential treatment of chronic constipation in paraplegic subjects*. *Spinal Cord* 1997;35:116-20.

28 Wald A. *Biofeedback for neurogenic fecal incontinence: rectal sensation is a determinant of outcome*. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 1983;2: 302-6.

29 Stone JM, Wolfe VA, Nino-Murcia M, et al. *Colostomy as treatment for complications of spinal cord injury*. *Arch Phys Med Rehabil* 1990; 71:514-8.

30 Malone PS, Ransley PG, Kiely EM. *Preliminary report: the antegrade continence enema*. *Lancet* 1990; 336:217-8.

31 Gerharz EW, Vik V, Webb G, et al. *The value of MACE (Malone antegrade colonic enema) procedure in adult patients*. *J Am Coll Surg* 1997; 185:544-7.

32 Binnie NR, Smith AN, Creasey GH et al. *Constipation associated with chronic spinal cord injury: the effect of pelvic parasympathetic stimulation by the Brindley stimulator*. *Paraplegia* 1991;29:463-9.

INDIRIZZO PER LA CORRISPONDENZA

Prof. E. Corazziari
Gastroenterologia A
Dipartimento di Scienze Cliniche
Policlinico Umberto I
Università "La Sapienza"
Viale del Policlinico 155
00161 Roma
Tel +39 0649978384
Fax +39 0649978385
E-mail enrico.corazziari@uniroma1.it

SINDROME DELL'INTESTINO IRRITABILE: DALLA FISIOPATOLOGIA ALLA NEUROFISIOPATOLOGIA

MF Savarese, R Cuomo

Dipartimento di Medicina Clinica e Sperimentale, Gastroenterologia, Università "Federico II", Napoli.

RIASSUNTO

La sindrome dell'intestino irritabile (SII) è un disturbo gastrointestinale cronico caratterizzato da dolore o fastidio addominale e da alterazioni dell'alvo. Le ricerche sulla patogenesi di questa sindrome, iniziate circa 50 anni fa, erano focalizzate soprattutto sulle alterazioni della motilità intestinale. Successivamente l'attenzione si è spostata sulla ipersensibilità viscerale le cui cause sono state individuate sia nel sistema nervoso centrale che in quello periferico. Questa causalità differenziata ha fatto nascere il concetto di asse cervello-intestino trasformando la fisiopatologia di questa sindrome in neurofisiopatologia. Inoltre è stato dimostrato che fenomeni infiammatori di basso grado sono coinvolti nella genesi dei sintomi della SII; tali evidenze stanno trasformando la definizione della SII, da sempre considerata disordine funzionale digestivo, in un disordine con marcata componente di organicità.

PAROLE CHIAVE

Asse cervello-intestino. Fisiopatologia. Ipersensibilità viscerale. Sindrome dell'intestino irritabile. Sistema nervoso enterico.

SUMMARY

IRRITABLE BOWEL SYNDROME: FROM PATHOPHYSIOLOGY TO NEUROPATHOPHYSIOLOGY

Irritable bowel syndrome (IBS) is a chronic gastrointestinal disorder characterized by abdominal pain or discomfort and change in bowel habit. The pathophysiologic studies, beginning about 50 years ago, have focused first the attention on the intestinal motility and subsequently on the visceral hypersensitivity. The mechanisms of visceral hypersensitivity include alterations in central nervous system and enteric nervous system. The interaction between these two areas has given birth to the concept of brain-gut axis and so the pathophysiology of this syndrome has become neuropathophysiology. Moreover it has been demonstrated that a low-grade inflammatory response of the colonic mucosa plays a role in the symptom generation. Therefore, IBS that has always known like functional gastrointestinal disorder, now may be considered as an organic disorder.

KEY WORDS

Brain-gut axis. Enteric nervous system. Irritable bowel syndrome. Neuropathophysiology. Pathophysiology. Visceral hypersensitivity.

La sindrome dell'intestino irritabile (SII) è un disturbo gastrointestinale cronico caratterizzato da dolore addominale continuo o ricorrente, meteorismo ed alterazioni dell'alvo. La ricerca su questa patologia digestiva ha individuato tre principa-

li meccanismi che contribuiscono all'insorgenza dei sintomi: i fattori psicosociali, le alterazioni della motilità intestinale e l'ipersensibilità viscerale.

I primi studi sulla fisiopatologia della SII risalgono agli anni '50, periodo in cui nascevano le pri-

me valutazioni degli effetti dello stress fisico e psicologico sulla funzione del colon. Studi successivi hanno dimostrato che lo stress e l'ansia accentuano la sintomatologia gastrointestinale sia nei controlli che nei pazienti affetti da SII¹; circa il 50% dei

pazienti affetti da SII manifesta alla diagnosi disturbi psichiatrici quali ipocondria, ansia, depressione, isteria, somatizzazione, schizofrenia e deviazione psicotica². Dagli anni '50 agli anni '70 i ricercatori hanno focalizzato l'attenzione sulle alterazioni della motilità intestinale. Circa il 25-75% dei pazienti affetti da SII mostrano alterazioni della motilità gastrointestinale³. I pazienti affetti dalla variante diarroica della SII presentano un'esaltata attività propulsiva ed un accelerato transito nel colon⁴. Al contrario, i pazienti con variante stitica della SII presentano un pattern mioelettrico, a livello di alcuni segmenti del colon, di tipo non propulsivo, conseguenza di un'esaltata attività segmentaria⁵. Nei pazienti affetti da SII che lamentano principalmente meteorismo addominale è stato osservato un aumento del transito colonico dei gas³. Dagli anni '70 agli anni '90 è stato riconosciuto il ruolo dell'ipersensibilità viscerale, proposta come marker biologico di malattia⁶. In corso di studi di distensione colonica⁷ e rettale⁶ mediante barostato, in soggetti con SII, è stata osservata frequentemente la presenza di unaipersensibilità viscerale. Alcuni autori hanno dimostrato che, nei soggetti con SII, l'ipersensibilità viscerale è un'alterazione biologica persistente che non correla con la severità dei sintomi⁸. Studi sulle varianti stitica e diarroica della SII hanno dimostrato che esistono differenti alterazioni sensitivomotorie nei due gruppi^{9,10}; il nostro gruppo, inoltre, ha dimostrato che pazienti affetti da SII, che lamentano principalmente meteorismo, presentano volumi di per-

cezione per l'urgenza defecatoria e valori di tono rettale significativamente più bassi in confronto rispettivamente ai pazienti affetti dalla variante stitica ed ai pazienti affetti dalla variante diarroica della SII¹¹.

L'ipersensibilità viscerale può scaturire da: alterazioni dei sistemi centrali sensitivi, ipereccitabilità dei neuroni dei gangli dorsali ed attivazione di nocicettori viscerali normalmente silenti. Nei soggetti con SII è stata dimostrata un'area di anomala attivazione a livello della corteccia prefrontale dorso-laterale in seguito alla distensione rettale. Naliboff et al hanno dimostrato, mediante metodiche neurofisiologiche, che in soggetti con SII esiste un'alterazione dei sistemi controregolatori della modulazione del dolore¹².

Anche il bilancio autonomico sembra essere coinvolto nella patogenesi dei sintomi nella SII. Disfunzioni del sistema vagale e del sistema simpatico sono state dimostrate rispettivamente in pazienti affetti dalla variante stitica ed in pazienti affetti dalla variante diarroica della SII¹³.

Un argomento di grande attualità nell'ambito delle ricerche sulla patogenesi della SII è la sindrome funzionale gastrointestinale post-infettiva. Studi sulla SII post-infettiva, ossia lo sviluppo della sindrome dopo un'episodio di gastroenterite, hanno suggerito il ruolo di meccanismi periferici nell'insorgenza dei sintomi. Sono stati descritti nel retto di pazienti con SII post-infettiva un aumento del numero di cellule enterocromaffini e delle mastcellule, un alto numero di cellule infiammatorie della lamina propria, infiltrati linfocitari nel plesso

mioenterico ed un incremento della i-NOS (*up regulation* del sistema immune)¹⁴.

La pregressa infezione intestinale interverrebbe nella patogenesi determinando distruzione epiteliale e nervosa conseguente alla grave infiammazione delle pareti intestinali. Studi su modelli animali hanno evidenziato che citochine e metaboliti dell'acido arachidonico sono capaci di alterare la funzione neuromuscolare in maniera persistente^{15, 16}. Il processo infiammatorio può esaltare la secrezione di mediatori chimici ed interleuchine che sono in grado di sensibilizzare le afferenze nocicettive primarie e di reclutare nocicettori precedentemente silenti. Ciò si manifesta clinicamente con uno stato di iperalgesia viscerale e con alterazioni della motilità intestinale. Tra i neuromediatori rilasciati durante i processi infiammatori, un ruolo di rilievo, nelle alterazioni sensitivo-motorie viscerali, sarebbe rivestito dalla serotonina (5-HT). Questa sostanza è il principale neurotrasmettitore secreto dalle cellule enterocromaffini in seguito a stimoli intraluminari, la cui azione si realizza direttamente a livello delle afferenze primarie intrinseche ed estrinseche. La sua attività sembra dipendere dal target recettoriale (recettori 5HT₃, 5HT₄ e 5HT_{1p}) e dal sistema di reuptake perirecettoriale (SERT)¹⁷.

Recenti studi hanno focalizzato l'attenzione su un'infiammazione mucosale di basso grado, che molto spesso viene rilevata nella SII indipendentemente da una storia di pregressa infezione, e sul ruolo delle cellule infiammatorie coinvolte in tale processo^{18, 19}. Barbara et al hanno dimostrato che la severità e

la frequenza degli episodi di dolore addominale sono correlate alla presenza di mastcellule attivate, che rilasciano istamina e triptasi (mediatori infiammatori che sono noti alterare le funzioni intestinali sensitivo-motorie), in prossimità delle terminazioni nervose della parete intestinale. Gli stessi Autori hanno anche ipotizzato che le alterazioni dell'alvo possano scaturire da un diverso target dei neuromediatrici rilasciati dalle mastcellule attivate: la diarrea dipenderebbe da una iperstimolazione delle funzioni secretivo-motorie e la stipsi da un'eccessiva attività motoria segmentaria. Infatti, sia stipsi che diarrea possono associarsi a fenomeni infiammatori come accade nelle malattie infiammatorie croniche intestinali e nella SII post-infettiva²⁰.

È stato, dunque, ipotizzato che processi infiammatori, seppure a livello microscopico, possano determinare alterazioni del sistema nervoso enterico contribuendo allo sviluppo della SII. L'assenza di iperalgesia viscerale nei periodi di remissione in soggetti con malattie infiammatorie croniche intestinali e l'evidenza che non tutti i pazienti con gastroenterite sviluppano SII supporta l'ipotesi che le modificazioni della mucosa intestinale cronicamente infiammata non sono un meccanismo plausibile per spiegare la presenza di dolore addominale cronico. Dunque, fattori psichici e fisici (infezioni) potrebbero essere degli elementi, rispettivamente centrali e periferici, il cui ruolo diversamente combinato, sarebbe responsabile dello sviluppo dei sintomi²¹.

In conclusione, alla luce delle conoscenze attuali nel campo

della Neurogastroenterologia, possiamo interpretare i sintomi della SII come il risultato di una disregolazione a multipli livelli dell'asse cervello-intestino. Queste interazioni, centrali e periferiche, aprono la strada ad una teoria patogenetica della SII comprensiva del ruolo del sistema nervoso centrale e del sistema nervoso enterico: la fisiopatologia sta diventando neurofisiopatologia. Inoltre il rilevamento di specifiche alterazioni strutturali ha spinto i ricercatori a considerare sempre di più il disordine funzionale digestivo come un disordine organico.

BIBLIOGRAFIA

- 1 Drossman D, McKee, DC, Sandler RS, et al. *Psychosocial factors in the irritable bowel syndrome. A multivariate study of patients and nonpatients with the irritable bowel syndrome*. Gastroenterology 1998;99:409-415.
- 2 Whitehead WE, Bosmajian L, Zonderman AB, Costa PT, Schuster MM. *Symptoms of psychologic distress associated with irritable bowel syndrome. Comparison of community and medical clinic samples*. Gastroenterology 1988; 95:709-714.
- 3 Drossman DA, Camilleri M, Mayer E, Whitehead WE. *AGA technical review on irritable bowel syndrome*. Gastroenterology 2002;123:2108-31.
- 4 Frexinos J, Fioravanti J, Bueno L. *Colonic myoelectrical activity in IBS painless diarrhoea*. Gut 1987;28:1613-8.
- 5 Bueno L, Fioramonti J, Frexinos J, Ruckebusch Y. *Colonic myoelectrical activity in diarrhea and constipation*. Hepatogastroenterology 1980;27:381-389.
- 6 Mertz H, Naliboff B, Munakata J, Niazi N, Mayer EA. *Altered rectal perception is a biological marker of patients with irritable bowel syndrome*. Gastroenterology 1995;109:40-52.
- 7 Bradette M, Delvaux M, Staumont G, Fioramonti J, Bueno L, Frexinos J. *Evaluation of colonic sensory thresholds in IBS patients using a barostat*. Dig Dis Sci 1994;39:449-457.
- 8 Poitras P, Riberdy Poitras M, Plourde V, Boivin M, Verrier P. *Evolution of visceral sensitivity in patients with irritable bowel syndrome*. Dig Dis Sci 2002;47:914-20.
- 9 Stennis J, Van Der Schaar PJ, Penning C, Brussee & Masclee AAM. *Compliance, tone and sensitivity in different subtypes of irritable bowel*

syndrome. Neurogastroenterol Mot 2002; 14:241-247.

- 10 Cuomo R, Savarese MF, Sarnelli G, Grasso R, Ciamarra P, Budillon G. *Rectal motor and sensory functions in irritable bowel syndrome subtypes*. Gastroenterology 2003;124:A685.
- 11 Savarese MF, Sarnelli G, Grasso R, et al. *Profilo delle alterazioni sensitivo-motorie nelle varianti cliniche della sindrome del colon irritabile*. XI Congresso Nazionale GISMAD, 7-9 Ottobre 2004.
- 12 Naliboff BD, Derbyshire SWG, Munakata J, et al. *Cerebral activation in irritable bowel syndrome patients and control subjects during rectosigmoid stimulation*. Psychosom Med 2001; 63:365-375.
- 13 Aggarwall A, Cutts TF, Abell TL, et al. *Predominant symptoms in irritable bowel syndrome correlate with specific autonomic nervous system abnormalities*. Gastroenterology 1994;106: 945-950.
- 14 Spiller RC. *Postinfectious irritable bowel syndrome*. Gastroenterology 2003;124:1662-71.
- 15 Wood J. *Enteric neuroimmunophysiology and pathophysiology*. Gastroenterology 2004;127:635-657.
- 16 Gao C, Liu S, Hu HZ, et al. *Serine protease excite myenteric neurons through protease-activated receptors in guinea pig small intestine*. Gastroenterology 2002; 123: 1554-1564.
- 17 Gershon MD. *Serotonin and its implication for the management of irritable bowel syndrome*. Rev Gastroenterol Disord 2003;3(suppl 2):S25-S34.
- 18 Chadwick VS, Chen W, Shu D, et al. *Activation of the mucosal immune system in irritable bowel syndrome*. Gastroenterology 2002;122:1778-83.
- 19 Tornblom, H, Lindberg G, Nyberg, B, et al. *Full-thickness biopsy of the jejunum reveals inflammation and enteric neuropathy in irritable bowel syndrome*. Gastroenterology 2002;123: 1972-9.
- 20 Barbara G, Stanghellini V, De Giorgio R, et al. *Activated mast cells in proximity to colonic nerves correlate with abdominal pain in irritable bowel syndrome*. Gastroenterology 2004;126: 693-702.
- 21 Black PH. *Stress and the inflammatory response: A review of neurogenic inflammation*. Brain Behav Immun 2002;16:622-53.

INDIRIZZO PER LA CORRISPONDENZA

Rosario Cuomo

Dipartimento di Medicina Clinica e Sperimentale, Gastroenterologia Azienda Universitaria Policlinico, Università "Federico II" Napoli
Via Sergio Pansini, 5
80131 Napoli, ITALIA
Tel +39 081 7463892
Fax +39 081 7462753
E-mail: r.cuomo@unina.it



ATTIVITÀ DELL'ANEMGI ONLUS

RICERCA

Premio ANEMGI 2007 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 2007 un premio di € 1.033,00 al lordo delle ritenute di legge per un ricercatore di età inferiore ai 35 anni (al 31 Dicembre 2007) 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 2007 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

È attivato su INTERNET il sito ANEMGI:

www.anemgi.org

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

