



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

*Danilo 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.**

Via 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)
© 2008 **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

PROCEEDINGS QUARTA PARTE

Congresso ANEMGI ONLUS

Stipsi e...

ROMA, 26-27 NOVEMBRE 2008
Atahotel VILLA PAMPHILI - Via della Nocetta, 105

Indice of contents

Programma

Informazioni Generali

100

Lecture

I testi e le figure delle lecture sono riprodotti così come pervenuti dai singoli Autori.

103

Indice Autori

133

ATTIVITÀ DELL'ANEMGI ONLUS

136

PROCEEDINGS PRIMA PARTE, NeUroGastroenterologia vol. 14 - n. 1 - marzo 2008
PROCEEDINGS SECONDA PARTE, NeUroGastroenterologia vol. 14 - n. 2 - giugno 2008
PROCEEDINGS TERZA PARTE, NeUroGastroenterologia vol. 14 - n. 3 - settembre 2008

Stipsi e...

Roma, 26-27 Novembre 2008

Atahotel **VILLA PAMPHILI** Via della Nocetta 105, Roma

PRESIDENTE

Professor Enrico S. Corazziari

Coordinatore *Emanuela Crescini*



John Ratner

La stipsi può presentarsi isolata o, quando associata al dolore addominale, come sindrome dell'intestino irritabile.

La rilevanza clinica della stipsi può variare, da lieve a grave, in relazione a quanto i disturbi intestinali, spesso associati a sintomi addominali, causino sofferenza ed impediscano l'attività giornaliera.

Quando lieve e limitata alla sola alterazione dell'alvo la stipsi è solitamente controllabile con norme dietetiche, comportamentali e di automedicazione.

Quando grave, persistente e/o associata ad altre condizioni cliniche richiede scelte terapeutiche mirate e guidate da una valutazione diagnostica della condizione fisiopatologica o causale sottostante. Ancora diversa e più articolata la gestione del paziente con sindrome dell'intestino irritabile.

FACULTY

Alvaro D, Angelico M, Attili AF, Badiali D, Baldi F, Barbara G, Basilisco G, Bassotti G, Bazzocchi G, Biondi M, Candeloro L, Cervigni M, Chiarioni G, Corazziari ES, Corsetti M, Cucchiara S, Cuomo R, D'Amato M, De Giorgio R, De Masi E, Donelli G, Guslandi M, Habib FI, Indinnimeo M, Inghilleri M, La Torre F, Pace F, Pallone F, Pescatori M, Scarpignato C, Staiano A, Stanghellini V, Vantini I

Per informazioni

www.messagginternational.org/Roma2008

SEGRETERIA ORGANIZZATIVA

Messaggi International srl - Milano

Tel +39 **3497292510** +39 **3336230140** Fax +39 **027381635**

info@messagginternational.org messaggi_srl@tin.it www.messagginternational.org

PROGRAMMA

26 NOVEMBRE 2008 ore 12.30 - 14.00 REGISTRAZIONE PARTECIPANTI

ore 14.00 - 20.30 SESSIONI SCIENTIFICHE

ore 14.00 - 15.00

➤ **PRESENTAZIONE DI CASI CLINICI** *Corazziari ES - Badiali D, Roma*

ore 15.00 - 15.20

➤ **DEFINIZIONI E TIPI DI STIPSI**

➤ Stipsi acuta, occasionale, cronica primitiva funzionale, secondaria *Corazziari ES, Roma*

➤ **FISIOPATOLOGIA**

ore 15.20 - 16.45

➤ **STIPSI FUNZIONALE E INTESTINO IRRITABILE CON STIPSI**

Moderatore Attili AF, Roma

◆ Stipsi cronica

Da rallentato transito colico *Candeloro L, Roma*

Da alterazioni dell'atto defecatorio *Habib FI, Roma*

L'alterata sensibilità *Basilisco G, Milano*

◆ Intestino irritabile con stipsi *Barbara G, Bologna*

ore 17.15 - 19.00

➤ **STIPSI SECONDARIA** da cause

Moderatore Alvaro D, Roma

◆ Neurologiche *Inghilleri M, Roma*

◆ Neurocristopatiche *Cucchiara S, Roma*

◆ Pseudo ostruttive *De Giorgio R, Bologna*

◆ Psicologico-comportamentali *Biondi M, Roma*

◆ Farmacologiche *Scarpignato C, Parma*

ore 19.00 - 20.30

➤ **DISCUSSIONE DI CASI CLINICI** *Faculty*

27 NOVEMBRE 2008 ore 8.30 - 19.00

ore 8.30 - 9.50

➤ **STIPSI e...**

Moderatore De Masi E, Roma

◆ Comorbidità urologica/ginecologica e gravidanza *Cervigni M, Roma*

◆ Dolore addominale *Bassotti G, Perugia*

◆ Malattia da reflusso gastroesofageo e dispepsia *Corsetti M, Milano*

◆ Comorbidità colo-retto- anale *Pescatori M, Roma*

PROGRAMMA

27 NOVEMBRE 2008 ore 8.30 - 19.00

► **TERAPIA ore 9.50 - 12.30**

Moderatore Baldi F, Bologna

- ◆ Acqua *Cuomo R, Napoli*

Tavola rotonda sui lassativi

- ◆ Fibre, Simbiotici (Probiotici, Prebiotici), Lassativi di contatto, Osmotici, Macrogol, Enterocinetici
Stanghellini V, Bologna - Bazzocchi G, Imola - Corazziari ES, Roma - Scarpignato C, Parma

Nuove molecole per la Sindrome dell'Intestino Irritabile

- ◆ Antagonisti dei recettori CCK₁: pronti per l'impiego clinico? *D'Amato M, Monza*

ore 12.30 - 13.30

Moderatore Corazziari ES, Roma

Tavola rotonda

- ◆ I Probiotici nella Sindrome dell'Intestino Irritabile *Donelli G, Roma - Guslandi M, Milano*

► **TERAPIA ore 14.45 - 16.30**

Moderatore Pallone F, Roma

- ◆ Fisioterapia e biofeedback *Chiarioni G, Verona*
- ◆ Trattamento neuropsicologico *Biondi M, Roma*
- ◆ Ipnosi *Pace F, Milano*
- ◆ Neuromodulazione sacrale *Indinnimeo M, Roma*
- ◆ Chirurgia *La Torre F, Roma*

ore 17.00 - 18.20

► **APPROCCIO E GESTIONE CLINICA**

Moderatore Angelico M, Roma

- ◆ Nei bambini *Staiano A, Napoli*
- ◆ Nell'anziano *Vantini I, Verona*
- ◆ Nell'adulto *Corazziari ES, Roma*
- ◆ Stipsi secondaria irreversibile *Badiali D, Roma*

ore 18.20 - 19.00

► **CONCLUSIONI** *Corazziari ES, Roma*

Lecture

- *Sommario*
- *Lecture*

➤ TERAPIA

I PROBIOTICI NELLA SINDROME DELL'INTESTINO IRRITABILE

19 • SACCHAROMYCES BOULARDII:

MECCANISMI DI AZIONE E EFFETTI BIOTERAPICI NELLE DISBIOSI INTESTINALI

G. DONELLI

Dipartimento di Tecnologie e Salute, Istituto Superiore di Sanità, Roma

107

20 • I PROBIOTICI NELLA SINDROME DELL'INTESTINO IRRITABILE

M. GUSLANDI, A. CELLA

U.O. Gastroenterologia, Istituto Scientifico H. San Raffaele- Milano

110

➤ TERAPIA

21 • FISIOTERAPIA E BIOFEEDBACK

G. CHIARIONI

*Divisione di Riabilitazione Gastroenterologica dell'Università di Verona,
Azienda Ospedaliera di Verona, Ospedale di Valeggio s/M, Verona*

112

22 • TRATTAMENTO NEUROPSICOLOGICO

M. BIONDI, D. PIACENTINO

*UOC Psichiatria e Psicofarmacologia Clinica, Dipartimento di Scienze Psichiatriche
e Medicina Psicologica, Policlinico Umberto I°, Università degli Studi Sapienza di Roma*

115

23 • L'IPNOSI NELLA TERAPIA DELLA STIPSI FUNZIONALE E DELL'INTESTINO IRRITABILE CON STIPSI DOMINANTE

F. PACE

Dipartimento di Scienze cliniche "L. Sacco", Università di Milano

119

24 • LA NEUROMODULAZIONE SACRALE NELLA STIPSI CRONICA

M. INDINNIMEO

Dipartimento di Chirurgia P. Valdoni, Università degli Studi Sapienza di Roma

121

25 • TRATTAMENTO CHIRURGICO DELLA STIPSI

F. LA TORRE, D. CROCETTI

Dip. Emergenza Urgenza, Università degli Studi Sapienza di Roma

124

105

Sommario

Pagina

➤ **APPROCCIO E GESTIONE CLINICA**

26 • APPROCCIO E GESTIONE CLINICA NEI BAMBINI

A. STAIANO

Dipartimento di Pediatria, Università degli Studi di Napoli "Federico II"

127

27 • STIPSI CRONICA NELL'ANZIANO

I. VANTINI

*Dipartimento di Scienze Biomediche e Chirurgiche, Unità Complessa di Gastroenterologia
Università degli Studi di Verona*

128

28 • STIPSI CRONICA SECONDARIA IRREVERSIBILE

D. BADIALI, I. BIVIANO

Dipartimento Scienze Cliniche, Università degli Studi Sapienza di Roma

130

SACCHAROMYCES BOULARDII MECCANISMI DI AZIONE E EFFETTI BIOTERAPICI NELLE DISBIOSI INTESTINALI

G. DONELLI

Dipartimento di Tecnologie e Salute
Istituto Superiore di Sanità, Roma

Introduzione

L'apparato intestinale umano è colonizzato da una popolazione microbica estremamente ampia ed eterogenea che si ritiene comprendere oltre 500 specie aerobie, microaerofile e anaerobie metabolicamente e strutturalmente diverse. Sotto il profilo quantitativo, si stima che in un soggetto sano, su un totale di circa 10^{14} microrganismi, la componente anaerobia della flora intraluminale superi di 2-4 unità logaritmiche quella aerobia. Ciò è dovuto al fatto che la quantità di ossigeno a disposizione dei microrganismi diminuisce progressivamente passando dall'ambiente gastrico a quello intestinale, il pH diventa sempre più alcalino e la carica microbica totale aumenta progressivamente dallo stomaco al colon.

Questa enorme quantità di microrganismi di specie diverse riesce a convivere in equilibrio nell'intestino svolgendo funzioni essenziali per il benessere dell'organismo sia a livello metabolico che costituendo una efficace barriera microbica nei confronti di patogeni transienti.

Con il termine di disbiosi intestinale si indica un insieme di sintomi (colite, stitichezza, gonfiore addominale, meteorismo, flatulenza, diarrea, etc.) che riconoscono come origine comune una situazione di alterazione dell'ecosistema intestinale, caratterizzata dalla graduale distruzione della normale flora batterica con la sua sostituzione da parte di batteri anaerobi che, moltiplicandosi, inducono fermentazione, putrefazione, produzione di aria e sostanze tossiche.

L'equilibrio dell'ecosistema intestinale può tuttavia essere non solo mantenuto ma, ove necessario, ripristinato attraverso la somministrazione di idonei microrganismi probiotici.

Effetto bioterapico di *S. boulardii*

Il *Saccharomyces boulardii* è un lievito non patogeno largamente utilizzato in forma liofilizzata come agente bioterapico¹ per la prevenzione e il trattamento di patologie intestinali sia di moderata che di grave entità quali la diarrea associata ad antibiotici, l'infezione ricorrente da *Clostridium difficile*, la diarrea del viaggiatore, la diarrea associata alla sindrome da immunodeficienza acquisita, la malattia di Crohn, la colite ulcerosa e la sindrome dell'intestino irritabile.

Saccharomyces boulardii è resistente all'acidità gastrica, alla proteolisi e, trattandosi di un eucariote, intrinsecamente resistente agli antibiotici.

Alla sua somministrazione orale in forma liofilizzata fa seguito il rapido raggiungimento a livello intestinale di concentrazioni elevate di cellule vitali che, quando il trattamento viene interrotto, scompaiono in pochi giorni. *Saccharomyces boulardii* è in grado quindi di instaurare, a livello intestinale, una flora temporanea capace di ripristinare l'equilibrio dell'ecosistema intestinale senza alterarne la flora residente.

Studi condotti, sia in sistemi cellulari in vitro che in modelli animali, hanno permesso di mettere in evidenza i principali meccanismi di azione che sembrano essere alla base delle proprietà preventive e terapeutiche di *Saccharomyces boulardii*.

Effetti di *S. boulardii* sui patogeni enterici

Numerosi studi indicano come *S. boulardii* sia in grado di esercitare un effetto antagonista nei confronti di patogeni enterici quali *Clostridium difficile*, *Escherichia coli*, *Salmonella typhimurium*, *Shigella flexneri* e *Vibrio cholerae*². Tale effetto sembra riferibile a tre meccanismi principali: (i) inibizione dell'adesione dei batteri patogeni (ii) produzione di fattori che neutralizzano le tossine batteriche e (iii) modulazione dei fenomeni di segnalazione della cellula ospite coinvolti nella risposta pro-infiammatoria durante l'infezione batterica.

S. boulardii inibisce l'adesione di batteri patogeni

È stato riportato un effetto inibitorio di *S. boulardii* nei riguardi dell'adesione in vitro di *Clostridium difficile* a cellule Vero, che è stato attribuito alla presenza di una o più proteasi sulla parete cellulare del lievito³. L'influenza del lievito sull'adesione di *C. difficile* è stata valutata sia pre-incubando i batteri con il lievito intero che con la sola frazione di pareti cellulari estratte. L'inibizione dell'adesione è risultata dose-dipendente; se gli stessi esperimenti venivano condotti in presenza di un inibitore delle proteasi, l'adesione batterica non veniva inibita.

È stato inoltre riportato che ceppi di *Escherichia coli* enteropatogeni (EPEC) ed enteroemorragici (EHEC) nonché di *Salmonella enteritidis* e di *Salmonella typhimurium* hanno la capacità di aderire alla parete cellulare di *Saccharomyces boulardii*, tramite legami irreversibili mediati da lectine. Un recente studio ha sottolineato questo fenomeno in isolati clinici di EHEC sierogruppo O157 e poiché, come è noto, tali ceppi hanno ridotta sensibilità agli antibiotici, il ricorso al trattamento con *S. boulardii* potrebbe rappresentare una valida alternativa⁴.

S. boulardii produce fattori che neutralizzano le tossine batteriche

In modelli di infezione sperimentale è stata messa in evidenza una marcata azione neutralizzante di *S. boulardii* nei riguardi della tossina A di *C. difficile*, importante fattore di virulenza costituito da una proteina di 308 kDA che, quando iniettata nell'ansa ileale del ratto, causa necrosi dei villi con secrezione di fluido, aumento di permeabilità della mucosa e rilascio di mediatori infiammatori^{5,6}. La somministrazione orale di *S. boulardii* prima dell'aggiunta di tossina A nell'intestino del ratto si è dimostrata protettiva nei riguardi del danno a livello della permeabilità intestinale con riduzione della secrezione indotta dalla tossina⁷. Nel supernatante filtrato di *S. boulardii*, dimostratosi in grado di diminuire la secrezione indotta dalla tossina A quando somministrato ai ratti insieme alla stessa, sono state individuate due frazioni: una frazione ricca di una proteasi serica di 54 kDA con attività proteolitica sia nei riguardi della tossina A che del suo recettore⁸, ed una seconda frazione di peso molecolare inferiore a 10 kDA ad azione antinfiammatoria⁹.

Studi sperimentali su ratti inoculati solo con *V. cholerae*, confrontati con ratti pre-trattati con *S. boulardii* per 5 giorni, hanno di-

Lecture

mostrato che il lievito protegge dai danni morfologici causati da *V. cholerae* a livello del piccolo intestino¹⁰. Vidon et al hanno inoltre dimostrato che l'inoculazione di *S. boulardii* nell'ansa ileale di ratti trattati con tossina colerica (CT) riduce del 50% la secrezione di sodio e di fluidi indotta da CT¹¹.

Studi in vitro hanno dimostrato che *S. boulardii* produce una proteina di 120 kDA che inibisce la secrezione di cloruro stimolata da CT, riducendo la produzione di AMP ciclico¹².

S. boulardii modula i fenomeni di segnalazione cellulare durante l'infezione batterica

È noto che gli *E. coli* enteropatogeni (EPEC) ed enteroemorragici (EHEC) hanno in comune un meccanismo patogenetico caratterizzato dall'adesione batterica alla mucosa intestinale, cui fanno seguito un'alterata permeabilità delle giunzioni serrate con attivazione della segnalazione cellulare a livello delle MAP chinasi (mitogen-activated protein kinases) e del fattore di trascrizione NF-κB (nuclear factor-kappa B) che stimolano la sintesi dell'interleuchina-8 (IL-8) pro-infiammatoria.

Studi in vitro hanno dimostrato che l'esposizione delle cellule della mucosa a *S. boulardii* prima dell'aggiunta dei batteri previene la riduzione della resistenza transepiteliale indotta dagli EPEC e dagli EHEC e diminuisce la secrezione dell'IL-8 attraverso l'inibizione dell'NF-κB e delle MAP chinasi, suggerendo che il lievito eserciti un effetto preventivo^{13,14}.

L'osservazione che la pre-esposizione al lievito delle cellule della mucosa non modifica il numero di batteri adesi ha spinto ad approfondire gli effetti di *S. boulardii* sui meccanismi di segnalazione cellulare, giungendo alla dimostrazione, in esperimenti condotti sulla linea cellulare di colon umano T84, che il lievito interferisce con i meccanismi di fosforilazione della catena leggera della miosina (MLC) che, in associazione all'actina ed altre proteine citoscheletriche, è implicata nella struttura e nella funzione delle giunzioni serrate intercellulari¹⁵.

È stato inoltre recentemente dimostrato da Dalmaso et al che il *S. boulardii* ritarda l'apoptosi indotta dagli EHEC, effetto che può essere almeno parzialmente spiegato con l'osservata ridotta sintesi di TNF-α in presenza del lievito; d'altronde è noto che la sintesi del TNF-α è anche regolata sia dalle MAP chinasi che dal fattore di trascrizione NF-κB su cui *S. boulardii*, come si è già detto, esercita un effetto inibitorio¹⁶.

Effetti sul sistema immunitario intestinale

Buts et al hanno dimostrato, in esperimenti sui ratti, che la somministrazione orale di elevate dosi di *S. boulardii* (0,5mg/g di peso corporeo, 3 volte al giorno) causa un aumento della componente secretoria dell'80% nelle cellule della cripta e del 69% nei villi; ed il livello medio di IgA nel lume intestinale risulta aumentato del 57%¹⁷.

Effetto antinfiammatorio di *S. boulardii*

Alla luce di ripetute osservazioni cliniche sugli effetti antinfiammatori di *S. boulardii*, sono stati condotti diversi studi volti ad individuarne i relativi meccanismi. In particolare, nel supernatante di colture del lievito, è stata recentemente identificata una picco-

la molecola di peso molecolare inferiore ad 1 kDA, risultata solubile in acqua e stabile al calore, alla quale è stato attribuito l'acronimo SAIF (Saccharomyces Anti-Inflammatory Factor); Sougioultzis et al hanno dimostrato che tale fattore inibisce l'espressione genica dell'interleuchina-8 mediata dal fattore di trascrizione NF-κB¹⁸.

Recentemente è stato anche suggerito un effetto benefico di *S. boulardii* nel trattamento dell'IBD. È stato infatti osservato, in topi BALB/c, che il lievito induce un accumulo, all'interno dei linfonodi mesenterici, di cellule T-helper 1 produttrici di IFN-γ, ed una contemporanea diminuzione del numero di cellule T-CD4+ e della produzione di IFN-γ da parte delle stesse a livello del colon. Da tali risultati si deduce che il trattamento con *S. boulardii* è in grado di contenere l'infiltrazione delle cellule T-helper 1 nel colon infiammato, limitando gli effetti infiammatori indotti dal rilascio di citochine pro-infiammatorie¹⁹.

Conclusione

L'importante ruolo che *Saccharomyces boulardii* può svolgere nelle disbiosi intestinali deriva dalle sue molteplici attività biologiche e da alcune sue peculiari caratteristiche farmacocinetiche.

Tra le attività biologiche rivestono particolare importanza l'antagonismo microbico diretto o indiretto, l'influenza sulle attività metaboliche delle cellule dell'intestino e la modulazione della risposta immune; mentre tra le caratteristiche farmacocinetiche vanno menzionate le rapide, alte concentrazioni metabolicamente attive che *S. boulardii* raggiunge nel lume intestinale e la non persistenza nell'organismo delle cellule di lievito dopo sospensione del trattamento.

Queste caratteristiche, unitamente alla intrinseca resistenza del lievito all'azione degli antibiotici ed alla sua particolare resistenza alle variazioni di pH, consentono di considerare *Saccharomyces boulardii* quale agente bioterapico di elezione nel trattamento delle disbiosi intestinali.

BIBLIOGRAFIA

1. Periti P, Tonelli F. Preclinical and clinical pharmacology of biotherapeutic agents: *Saccharomyces boulardii*. *Journal of Chemotherapy* 2001;13:473-493.
2. Czerucka D, Rampal P. Experimental effects of *Saccharomyces boulardii* on diarrheal pathogens. *Microbes Infect* 2002;4:733-9.
3. Tasteyre A, Barc M.C, Karjalainen T, Bourlioux P, Collignon A. Inhibition of in vitro cell adherence of *Clostridium difficile* by *Saccharomyces boulardii*. *Microb Pathog* 2002;32:219-25.
4. Gedek BR. Adherence of *Escherichia coli* serogroup O 157 and the *Salmonella typhimurium* mutant DT 104 to the surface of *Saccharomyces boulardii*. *Mycoses* 1999;42:261-4.
5. Mastrantonio P, Pantosti A, Cerquetti M, Fiorentini C, Donelli G. *Clostridium difficile*: an update on virulence mechanisms. *Anaerobe* 1996;2:337-43.
6. Donelli G, Falzano L, Fabbri A, Fiorentini C, Mastrantonio P. Enteric toxins from bacteria colonizing human gut. *Microb Ecol Health Dis* 2000;Suppl.2:194-208.

7. Pothoulakis C, Kelly CP, Joshi MA, Gao N, O'Keane CJ, Castagliuolo I, Lamont JT. Saccharomyces boulardii inhibits Clostridium difficile toxin A binding and enterotoxicity in rat ileum. Gastroenterology 1993;104:1108-15.
8. Castagliuolo I, LaMont JT, Nikulasson ST, Pothoulakis C. Saccharomyces boulardii protease inhibits Clostridium difficile toxin A effects in the rat ileum. Infect Immun 1996;64:5225-32.
9. Chen X, Kokkotou EG, Mustafa N, Bhaskar KR, Sougioultzis S, O'Brien M, Pothoulakis C, Kelly CP. Saccharomyces boulardii inhibits ERK1/2 mitogen-activated protein kinase activation both in vitro and in vivo and protects against Clostridium difficile toxin A-induced enteritis. J Biol Chem 2006;281:24449-54.
10. Brandão RL, Castro IM, Bambirra EA, Amaral SC, Fietto LG, Tropa MJ, Neves MJ, Dos Santos RG, Gomes NC, Nicoli JR. Intracellular signal triggered by cholera toxin in Saccharomyces boulardii and Saccharomyces cerevisiae. Appl Environ Microbiol 1998;64:564-8.
11. Vidon N, Huchet B, Rambaud JC. Influence of Saccharomyces boulardii on jejunal secretion in rats induced by cholera toxin. Gastroenterol Clin Biol 1986;10:13-6.
12. Czerucka D, Rampal P. Effect of Saccharomyces boulardii on cAMP- and Ca²⁺-dependent Cl⁻ secretion in T84 cells. Dig Dis Sci 1999;44:2359-68.
13. Czerucka D, Dahan S, Mograbi B, Rossi B, Rampal P. Saccharomyces boulardii preserves the barrier function and modulates the signal transduction pathway induced in enteropathogenic Escherichia coli-infected T84 cells. Infect Immun 2000;68:5998-6004.
14. Dahan S, Dalmaso G, Imbert V, Peyron JF, Rampal P, Czerucka D. Saccharomyces boulardii interferes with enterohemorrhagic Escherichia coli-induced signaling pathways in T84 cells. Infect Immun 2003;71:766-73.
15. Fasano A, Fiorentini C, Donelli G, Uzzau S, Kaper JB, Margaretten K, Ding X, Guandalini S, Comstock L, Goldblum SE. Zonula occludens toxin modulates tight junctions through protein kinase C-dependent actin reorganization, in vitro. J Clin Invest 1995; 96:710-20.
16. Dalmaso G, Loubat A, Dahan S, Calle G, Rampal P, Czerucka D. Saccharomyces boulardii prevents TNF-alpha-induced apoptosis in EHEC-infected T84 cells. Res Microbiol 2006;157:456-65.
17. Buts JP, Bernasconi P, Vaerman JP, Dive C. Stimulation of secretory IgA and secretory component of immunoglobulins in small intestine of rats treated with Saccharomyces boulardii. Dig Dis Sci 1990;35: 251-6.
18. Sougioultzis S, Simeonidis S, Bhaskar KR, Chen X, Anton PM, Keates S, Pothoulakis C, Kelly CP. Saccharomyces boulardii produces a soluble anti-inflammatory factor that inhibits NF- κ B-mediated IL-8 gene expression. Biochem Biophys Res Commun 2006;34:69-76.
19. Dalmaso G, Cottrez F, Imbert V, Lagadec P, Peyron JF, Rampal P, Czerucka D, Groux H, Foussat A, Brun V. Saccharomyces boulardii inhibits inflammatory bowel disease by trapping T cells in mesenteric lymph nodes. Gastroenterology 2006;131:1812-25.



Lettere

I PROBIOTICI NELLA SINDROME DELL'INTESTINO IRRITABILE

M. GUSLANDI, A. CELLA

U.O. Gastroenterologia,
Istituto Scientifico H. San Raffaele- Milano

Introduzione

Come noto, la sindrome dell'intestino irritabile, una delle affezioni di più comune riscontro nella pratica clinica, è caratterizzata principalmente da dolori addominali e disturbi dell'alvo. La sostanziale negatività dei vari esami diagnostici fa sì che, ancor oggi, la diagnosi si basi sostanzialmente su criteri di esclusione, per cui il carattere funzionale dei sintomi viene identificato grazie alla assenza di evidenza di malattia organica. Ne consegue anche una certa genericità dell'approccio terapeutico tradizionale, per lo più rappresentato dall'impiego di antispastici, psicofarmaci, fibre, specie per il sottogruppo affetto da stipsi, antidiarroici per i soggetti con alvo frequente.

Negli ultimi tempi si è andato ripetutamente affermando il concetto che, almeno in una parte dei pazienti con intestino irritabile, la flora batterica svolge un ruolo patogenetico di rilievo.

Flora batterica ed intestino irritabile

Anzitutto è ormai ben riconosciuta l'esistenza di un fattore infettivo come trigger della comparsa della malattia. (cosiddetto intestino irritabile post-infettivo)¹. È stata ad esempio osservata la persistenza di disturbi intestinali nel 25% dei casi ancora a sei mesi di distanza da un episodio di gastroenterite e che il rischio di sviluppare la sindrome dell'intestino irritabile aumenta di oltre 10 volte rispetto alla popolazione di controllo.

Inoltre un sottogruppo di pazienti con intestino irritabile avrebbe una sovracrescita batterica nell'intestino tenue (cosiddetta SI-BO), anche se studi più recenti hanno di fatto ridimensionato la frequenza di tale fenomeno.²

L'analisi microbiologica delle feci di pazienti con intestino irritabile ha rivelato una serie di alterazioni qualitative quali riduzione dei coliformi e soprattutto di lattobacilli e bifidobatteri, aumentata concentrazione di Veillonelle nel sottogruppo di pazienti con alvo stitico, ridotte concentrazioni di batteroidi e di *F. prausnitzii*³⁻⁵.

Un ultimo, interessante aspetto da considerare è il recente riconoscimento del fatto che, pur essendo una patologia squisitamente funzionale, la sindrome dell'intestino irritabile si accompagna alla presenza di pur modeste alterazioni di tipo infiammatorio, evidenziabili ad esempio da uno stato di infiltrazione della mucosa enterica da parte di cellule infiammatorie in campioni biotici prelevati nei pazienti esaminati. Sono stati osservati: aumento di citochine proinfiammatorie (es. IL-1beta) nella mucosa rettale di pazienti con intestino irritabile post-infettivo, aumentata espressione di IL-4 e IL-3 nella parete mienterica, infiltrazione linfocitaria del plesso mienterico, attivazione dei polimorfonucleati, iperattività delle mastzellen e, in generale, aumento della permeabilità della mucosa intestinale^{6,7}.

Il possibile ruolo della flora enterica nella patogenesi dell'intestino irritabile apre nuove prospettive terapeutiche per una sindrome il cui trattamento si rivela spesso difficoltoso e deludente.

Ruolo terapeutico dei probiotici

La manipolazione della flora batterica può essere teoricamente ottenuta con la somministrazione di antibiotici, ma una alternativa più attraente, in quanto caratterizzata da una migliore tollerabilità, e meno empirica, in quanto in grado di modificare alcuni funzioni biologiche a livello intestinale, è rappresentata dall'utilizzo dei probiotici. Questi, come noto, sono microrganismi in grado di esercitare effetti benefici sull'organismo, particolarmente a livello intestinale. Oltre a contrastare direttamente l'azione di vari microrganismi patogeni, i probiotici possono esercitare azioni potenzialmente utili nel trattamento di varie patologie intestinali. I bifidobatteri possono, ad esempio, modificare la produzione della IL-10 antiinfiammatoria. Sia i bifidobatteri che i lattobacilli deconiugano e assorbono i sali biliari, potenzialmente diarrogeni. Il cocktail probiotico noto come VSL #3 sembra rallentare il tempo di transito intestinale.^{6,7}

Di particolare interesse è il *Saccharomyces boulardii*, un lievito non patogeno, dotato di un meccanismo d'azione assai complesso e variegato⁸ che include: inibizione della crescita di *Candida Albicans*, *E. Coli*, *Shigelle* e *Salmonella*; azione bloccante l'effetto prosecretorio della tossina del *Clostridium difficile*, del Vibrione colerico e dei ceppi enterotossici di *E. Coli*; effetto trofico sugli enterociti; azione stimolante le IgA locali. Di qui un'azione terapeutica nelle diarree da antibiotici e nelle infezioni intestinali da *Clostridium* e nelle malattie infiammatorie intestinali. Inoltre *S. boulardii* ha la capacità di intrappolare i T linfociti nei linfonodi mesenterici, impedendone l'infiltrazione nella mucosa del colon ed i conseguenti effetti infiammatori.

È importante quindi tenere presente che i probiotici costituiscono una famiglia piuttosto eterogenea, in cui le singole specie - batteriche o non - posseggono caratteristiche differenti e svolgono azioni differenti sull'intestino. Pertanto la valutazione dei risultati clinici con i vari probiotici deve essere effettuata testando il singolo prodotto in ambito clinico ed evitando di attribuire automaticamente all'intera categoria le proprietà possedute da una determinata specie. In quest'ottica ciò che la letteratura scientifica offre relativamente all'impiego clinico dei probiotici nella sindrome dell'intestino irritabile è sintetizzato nelle Tab. I e II.

Considerazioni e prospettive sull'uso dei probiotici nell'intestino irritabile

Come si può osservare, i dati di letteratura relativi all'impiego dei probiotici nel trattamento della sindrome dell'intestino irritabile sono tuttora numericamente limitati e gli studi clinici controllati appaiono piuttosto disomogenei, non solo perché i microrganismi utilizzati sono assai differenti, ma per le diversità nella durata della terapia, nei dosaggi, e soprattutto negli endpoints considerati per valutarne l'efficacia.

L'impressione che se ne ricava è comunque, come logico, che esistono notevoli differenze nelle proprietà biologiche, e quindi nelle potenzialità terapeutica, tra una specie probiotica e l'altra e persino all'interno della stessa specie (vedi le difformità di risultati clinici tra i diversi Lattobacilli).

È perciò assolutamente necessario che gli studi clinici vengano ampliati e approfonditi. In attesa che questo si verifichi, poiché il razionale sull'impiego dei probiotici nella sindrome dell'intestino irritabile appare sufficientemente solido, almeno per alcuni sot-

togruppi di pazienti, è opportuno, nella scelta del preparato da impiegare, affidarsi a quei probiotici il cui meccanismo d'azione sembra meglio definito e più consono alle esigenze terapeutiche della patologia intestinale in oggetto.

Allo stato attuale, l'impiego dei Lattobacilli sembra fornire risultati variabili e complessivamente mediocri. Più promettenti i dati, sia pure limitati e non recenti, riportati con *S. boulardii*.

Data la limitatezza dei dati di letteratura nell'IBS, sembra opportuno, nella scelta del prodotto da utilizzare, prendere in considerazione l'effetto dei probiotici anche in altre patologie intestinali. Sotto questo aspetto un modello assai interessante è quello della diarrea da antibiotici, che meglio riproduce il quadro di un sintomo (la diarrea) assai comune nell'intestino irritabile, in relazione ad uno squilibrio della flora enterica, situazione ipotizzabile in un discreto numero di pazienti affetti da questa sindrome. Una metanalisi tesa ad esaminare criticamente la capacità terapeutica dei probiotici ha evidenziato l'efficacia sulla diarrea da antibiotici del *S. boulardii*, *L. rhamnosus* e cocktails probiotici, e del solo *S. boulardii* sulle infezioni da *C. difficile*⁹

Ancor più stimolante è la già citata considerazione della esistenza, nell'intestino irritabile, di una componente di tipo infiammatorio. Da questo punto di vista il modello della malattia di Crohn è senza dubbio paradigmatico. Vari studi condotti con il *Lactobacillus GG* hanno prodotto risultati deludenti, in quanto questo non si è rivelato più efficace del placebo nel prevenire le recidive della malattia. Per contro il *S. boulardii*, somministrato in aggiunta alla mesalazina ridotto significativamente l'incidenza di ricadute dimostrandosi significativamente superiore alla sola mesalazina in terapia di mantenimento^{6,10}.

In conclusione, i dati relativi all'impiego dei probiotici nel trattamento della IBS benché assai promettenti rimangono disomogenei e frammentari. Sulla base degli studi disponibili in letteratura e anche per analogia con quanto osservato nella diarrea da antibiotici e nelle malattie infiammatorie intestinali, l'efficacia dei Lattobacilli appare essere modesta, mentre decisamente più efficace si è dimostrato *S. boulardii*.

Di difficile interpretazione rimangono per il momento le informazioni relative all'utilizzo di cocktails probiotici, la cui composizione estremamente variabile da studio a studio giustifica i risultati tuttora assai contraddittori.

BIBLIOGRAFIA

- Halvorson H, Schlett CD, Riddle MS. Postinfectious irritable bowel – a meta-analysis. *Am J Gastroenterol* 2006;101:1-6.
- Vanner S. The lactulose breath test for diagnosing SIBO in IBS patients: another nail in the coffin. *Am J Gastroenterol* 2008;103: 964-965.
- Balsari A, Ceccarelli A, Dubini F, Fesce E, Poli G. The fecal microbial population in irritable bowel syndrome. *Microbiologica* 1982;5:185-194.
- Malinen E, Rintilla T, Kajander K et al. Analysis of the fecal microbiota of irritable bowel syndrome patients and healthy controls with real-time PCR. *Am J Gastroenterol* 2005;100:373-382.
- Swidsinski A, Loening-Baucke V, Verstaalen H et al. Biostructure of fecal microbiota in healthy subjects and patients with chronic idiopathic diarrhea. *Gastroenterology* 2008;135:568-579.
- Guslandi M. Probiotic agents in the treatment of irritable bowel syndrome. *Curr Ther Res* 2007;35:583-589.
- Parkes GC, Brostoff, Whelan K et al. Gastrointestinal microbiota in irritable bowel syndrome: their role in pathogenesis and treatment. *Am J Gastroenterol* 2008;103:1-11.
- Buts JP, De Keyser N. Effects of *Saccharomyces boulardii* on intestinal mucosa. *Dig Dis Sci* 2006;51:1485-1492.
- Mc Farland LV. Meta-analysis of probiotics for the prevention of antibiotic associated diarrhea and the treatment of *Clostridium difficile* disease. *World J Gastroenterol* 2008;14:2650-61.
- Guslandi M. Probiotics for chronic intestinal disorders. *Am J Gastroenterol* 2003;98:520-521. ■

Probiotici nella Sindrome dell'Intestino Irritabile
studi controllati contro placebo

TABELLA 1 - **Lactobacilli**

Prodotto	Numero pazienti	Risultati (Significatività statistica)	Note
Lactobacillus Plantarum			
Nobaek 2000	60	L>PL flatulenza L=PL dolore addominale	
Sen 2002	12	L>PL flatulenza	cross-over
Niedzielin 2001	40	L>PL dolore addominale	
Lactobacillus GG			
O'Sullivan & O' Morain 2000	24	L=PL globale	
Bausserman & Michail 2005	50	L=PL globale	Pediatria
Gawronska 2007	37	L>PL frequenza dolore L=PL intensità dolore	Pediatria
L. Acidophilus-SDC2012-2013			
Sinn 2008	40	L>PL dolore addominale	
Lactobacillus Reuteri			
Niv 2005	54	L=PL globale	

TABELLA 2 - **Altri Probiotici**

Prodotto	Numero pazienti	Risultati (Significatività statistica)	Note
Saccharomyces boulardii			
Maupas 1983	34	SB > PL globale SB > PL diarrea	
Bennati 1990	62	SB > PL globale SB > PL diarrea SB > PL dolore	
VSL # 3			
Kim 2005	48	VSL = PL gonfiore	
Guendalini 2008	59	VSL > PL dolore addominale e gonfiore	Pediatria

Lettere

TERAPIA: FISIOTERAPIA E BIOFEEDBACK

G. CHIARIONI

Divisione di Riabilitazione Gastroenterologica dell'Università di Verona, Azienda Ospedaliera di Verona, Ospedale di Valeggio s/M, Verona

INTRODUZIONE: La stipsi cronica idiopatica è un sintomo comune, riferito dal 2-30% della popolazione occidentale a seconda del questionario utilizzato. Il sintomo influenza la qualità di vita dei pazienti, richiede accertamenti specialistici e terapie ad elevato impatto economico¹. La maggior parte dei pazienti risponde a terapia conservativa con provvedimenti dietetici, lassativi e procinetici. Fra coloro che non rispondono al trattamento la defecazione ostruita è frequente interessando fino al 50% dei pazienti afferenti a Centri di riferimento¹. La defecazione ostruita può essere secondaria ad alterazioni morfologiche o funzionali ano-rettali². Le alterazioni morfologiche comprendono: stenosi, neoplasia, prolasso rettale, rettocele, enterocele, M. di Hirschsprung, etc. I disturbi funzionali della defecazione comprendono: defecazione dissinergica (contrazione paradossa o mancato rilassamento della muscolatura pelvica e anale durante la defecazione) e carenza di forza propulsiva defecatoria (pressione intrarettale insufficiente a promuovere l'espulsione fecale)². Il megarecto funzionale idiopatico (retto ipotonico-dilatato con stasi fecale secondaria), che può essere associato a defecazione dissinergica (DD), è di maggiore riscontro nelle età estreme (infanzia, età avanzata)¹.

PROTOCOLLI DIAGNOSTICI: I criteri diagnostici per i disturbi funzionali della defecazione includono quelli della stipsi cronica idiopatica e la coesistenza di almeno due delle alterazioni seguenti: insufficiente evacuazione del retto, contrazione paradossa o rilassamento inferiore al 20% dell'attività muscolare a riposo dei muscoli pelvici, forza propulsiva inadeguata nel corso della defecazione ad indagini dedicate². La diagnostica include la manometria ano-rettale con valutazione della pressione anale, dei riflessi ano-rettali, della pressione, sensibilità e compliance rettale. Un incremento paradosso della pressione anale in ponzamento o dell'attività elettromiografica (EMG) anale costituisce riscontro tipico nella DD. Inoltre la mancata espulsione di pallone rettale riempito di 50 ml di acqua è riscontro frequente. La defecografia è lo studio radiologico di espulsione rettale di miscela radiopaca con valutazione funzionale-morfologica ano-rettale (discesa della pelvi, rettocele, enterocele, prolasso rettale, angolo ano-rettale). La mancata apertura dell'angolo ano-rettale nella defecazione è compatibile con disturbo defecatorio, così come la ritenzione della miscela baritata nel retto. La diagnosi di DD richiede che almeno 2 indagini funzionali forniscano dati concordanti².

PROTOCOLLI TERAPEUTICI: La divisione chirurgica del pube-rettale per la DD, è stata abbandonata per rischio di incontinenza anale post-chirurgica³. Benefici temporanei sono riportati con iniezioni intrasfinteriche di tossina botulinica, ma il trattamento è tuttora sperimentale³. Il trattamento con biofeedback appare quindi scelta razionale in questi pazienti con disturbo del

comportamento defecatorio⁴. Il biofeedback è una tecnica di condizionamento nella quale informazioni riguardanti un processo fisiologico (contrazione e rilassamento muscolare, ad esempio) sono trasformate in segnale visivo/uditivo facilmente comprensibile al paziente per poter apprendere il controllo della funzione desiderata con l'aiuto del terapeuta⁴.

La DD è il disturbo funzionale della defecazione che maggiormente si giova della terapia con biofeedback. Prima del trattamento le alterazioni riscontrate vengono spiegate al paziente. La maggior parte dei Centri insegna quindi al paziente un utilizzo più efficace del torchio addominale. Ai pazienti viene successivamente mostrato il tracciato manometrico o EMG per insegnare a modificare il comportamento paradosso in ponzamento. Opzione terapeutica aggiuntiva è insegnare al paziente a defecare miscela o pallone rettale. Pochi Centri aggiungono un condizionamento sensitivo rettale per ridurre la soglia sensitiva alla defecazione^{3,4}.

TERAPIA CON BIOFEEDBACK E FISIOTERAPIA PELVICA

CA: L'efficacia della terapia con biofeedback nella stipsi da defecazione ostruita è stata valutata per la prima volta nel 1987 e successivamente in numerosi studi non controllati con frequente esito positivo in almeno 2/3 dei pazienti trattati^{1,3,4}. La variabilità in termini di protocolli ed obiettivi terapeutici, intervalli di follow-up e criteri di inclusione era però così ampia da non consentire alcuna standardizzazione della metodica e il raggiungimento di dati scientificamente accettabili. Inoltre la carenza di gruppi di controllo e la scarsissima numerosità del campione di studio costituivano limitazioni aggiuntive. La fisioterapia della pelvi veniva solitamente considerata in associazione ad altre forme di terapia e risultava quindi difficile definirne l'esito terapeutico^{1,4}. Negli anni '90 l'esperienza del St. Mark Hospital modificava la percezione del trattamento con biofeedback. In una serie di studi non controllati sia retrospettivi, che prospettici i ricercatori del St. Mark dimostrarono il biofeedback ugualmente efficace in circa il 50% di pazienti con DD o stipsi a lento transito. Veniva ipotizzata un'influenza del biofeedback sull'innervazione autonoma del colon¹.³ La specificità terapeutica del biofeedback era quindi dubbia ed emergeva l'attitudine a considerarlo una forma aspecifica di psicoterapia o un costoso placebo. Per migliore definizione si rendevano indispensabili studi controllati.

I primi studi controllati erano svolti nella popolazione pediatrica. Nella maggior parte di tali studi le popolazioni studiate includevano sia pazienti con stipsi da megarecto funzionale isolato che pazienti con DD. Lo studio a numerosità maggiore riguardava 192 bambini affetti da stipsi cronica idiopatica ed encopresi in cui il trattamento standard risultava più efficace del biofeedback nell'indurre la remissione clinica⁵. Si confermava l'esperienza clinica che il trattamento del megarecto funzionale con pulizia iniziale, assunzione cronica di lassativi e defecazioni ad orari prestabiliti costituisce trattamento efficace¹. Si ipotizzava inoltre che l'impegno cognitivo e di attenzione richiesto dal biofeedback potesse essere eccessivo per la popolazione pediatrica^{3,4}.

Nella popolazione adulta 4 studi controllati sono stati pubblicati prima del 2005. In 3 di questi studi diverse tecniche di biofeedback erano paragonate fra di loro senza mostrare differenza in termini di successo terapeutico. Tuttavia la numerosità del campio-

ne era troppo modesta per produrre un'analisi significativa³. Uno studio del St. Mark Hospital valutava 60 pazienti con stipsi funzionale randomizzati a biofeedback o coordinazione muscolare addomino-perineale ed espulsione di pallone rettale. Circa il 50% dei pazienti in entrambi i gruppi riferiva miglioramento della sintomatologia non correlato al transito colonico o a DD. Maggiore limitazione era costituita dal passaggio precoce fra i gruppi (dopo 2 sedute) in caso di mancata risposta⁶.

STUDI CHE HANNO CAMBIATO IL TRATTAMENTO DELLA DEFECAZIONE OSTRUITA:

Persistendo dubbi sulla specificità del trattamento con biofeedback, nel 2005 il nostro gruppo ha trattato 52 pazienti con stipsi a lento transito documentata con marcatori radiopachi. Trentadue erano affetti da defecazione dissinergica, 6 da disturbo funzionale della defecazione e 12 solo da rallentato transito colonico. Tutti i pazienti erano trattati con protocollo di 5 sedute settimanali che includeva uso migliore del torchio addominale, biofeedback con EMG anale e defecazione simulata di pallone rettale. Dopo sei mesi il 71% dei pazienti con DD erano clinicamente migliorati rispetto all'8% dei pazienti con rallentato transito. Il beneficio terapeutico ben correleva con la regressione monometrica della DD. Si osservava accelerazione del transito colico e miglioramento della sensibilità rettale. Il trattamento con biofeedback risultava quindi specifico per la DD con meccanismo d'azione ben documentato⁷.

Recentemente 3 studi controllati, randomizzati provenienti da Centri diversi hanno prodotto dati definitivi riguardo all'efficacia del biofeedback (Tabella 1). Il primo è stato condotto dal nostro gruppo che in 109 pazienti con DD e transito normale ha confrontato l'efficacia di 5 sedute settimanali di biofeedback (54 pazienti) con l'utilizzo di Polietilenglicole (PEG) a dosaggio crescente (14.6-29.2 g/die) in associazione a 5 sedute di provvedimenti comportamentali per facilitare la defecazione e suggerimenti dietetici (55 pazienti). I pazienti erano seguiti per 12 mesi ed il gruppo biofeedback fino a 24 mesi. Dopo sei mesi 81% dei pazienti trattati con biofeedback riferiva beneficio clinico soddisfacente in confronto con solo il 20% del gruppo trattato con lassativi. Il beneficio era correlato con la regressione della dissinergia e conservato per i 2 anni di follow-up, in assenza di effetti indesiderati⁸. Uno studio controllato, randomizzato di Rao et al ha confrontato il biofeedback con placebo (sham-biofeedback) e lassativi in 77 pazienti con defecazione dissinergica ed ha confermato l'efficacia del biofeedback nel trattamento della DD anche quando associata a rallentato transito colonico⁹. In un terzo studio controllato, randomizzato Heymen et al hanno studiato 84 pazienti con DD randomizzati a 3 gruppi: biofeedback, diazepam in qualità di rilassante muscolare e placebo. Il protocollo di ingresso richiedeva che tutti i pazienti fossero stati prima sottoposti a fisioterapia pelvica di rilassamento muscolare (cd esercizi di Kegel) e provvedimenti comportamentali per facilitare la defecazione senza risposta soddisfacente. La valutazione prospettica dell'efficacia della fisioterapia del pavimento pelvico nella defecazione dissinergica mostrava esito positivo a lungo termine solo nel 15% dei pazienti trattati. In questo studio inoltre solo nei pazienti trattati con biofeedback era utilizzata l'attrezzatura dedicata per apprendere la regressione della DD. Questo studio confermava la significativa ef-

ficacia del biofeedback rispetto ai trattamenti alternativi (70% vs 23% vs 38%, rispettivamente) e la necessità dell'utilizzo di attrezzatura specialistica per ottenere adeguata efficacia terapeutica¹⁰.

TABELLA 1 - *Studi Clinici, Randomizzati, Controllati di Maggiore Rilevanza riguardanti Trattamento con Biofeedback per Defecazione Dissinergica e Stipsi Cronica Idiopatica negli Adulti*

Autori e anno	# Pazienti (F/M)	Terapia Controllo	Outcome Positivo	Follow-up
Chiarioni et al (2006)	109 (104/5)	PEG 14.6-29.2g/die	BF 80% vs PEG 22% P<.01	BF 24 mesi PEG 12 mesi
Heymen et al (2007)	84 (72/12)	Diazepam o Pillola Placebo	BF 70% vs D 23% vs PP 38% P<.01	3 mesi
Rao et al (2007)	77 (69/8)	"Falso" Feedback o Terapia Abituale	BF 86% vs FF 48% P<.018 vs TA 62% NS	3 mesi

Note: PEG: Polietilenglicole, BF: Biofeedback, D: Diazepam, PP: Pillola Placebo, FF: "Falso" Feedback, TA: Terapia Abituale che include consigli dietetici, provvedimenti posturali e lassativi.

Modificato da: Chiarioni & Whitehead Nat Clin Pract Gastroenterol Hepatol 2008;5:371-382

CONCLUSIONI: Studi controllati, randomizzati hanno dimostrato in modo inequivocabile che il biofeedback costituisce trattamento efficace e sicuro nei disturbi funzionali della defecazione, nella defecazione dissinergica in particolare. Per ottenere risultati terapeutici soddisfacenti sono indispensabili attrezzatura specialistica dedicata e terapeuta di elevata esperienza. La fisioterapia della pelvi sembra avere invece un ruolo solo marginale nel trattamento della defecazione ostruita. Nella stipsi non responsiva a trattamento conservativo appropriate indagini devono essere condotte per poter diagnosticare una frequente, possibile defecazione dissinergica da trattarsi con il biofeedback ano-retto-pelvico, trattamento di prima scelta in questi pazienti fortemente limitati dalla loro disabilitante sintomatologia.

BIBLIOGRAFIA

- Bassotti G, Chistolini F, Sietchiping-Nzema F, de Roberto G, Morelli A, Chiarioni G. Biofeedback for pelvic floor dysfunction in constipation. *BMJ* 2004; 328:393-396.
- Barucha AE, Wald A, Enck P, Rao SS. Functional anorectal disorders. *Gastroenterology* 2006;130:1480-1491.
- Chiarioni G, Heymen S, Whitehead WE. Biofeedback therapy for dyssynergic defecation. *World J Gastroenterology* 2006;12:7069-7074.
- Chiarioni G, Whitehead WE. The role of biofeedback in the treatment of gastrointestinal disorders. *Nat Clin Pract Gastroenterol Hepatol* 2008;5:371-382.
- Van der Plas RN, Benning MA, Buller HA, Bossuyt PM, Akkermans LM, RedekopWK, Taminiu JA. Biofeedback training in treatment of childhood constipation: a randomised controlled study. *Lancet* 1996;348:776-780.
- Koutsomanis D, Lennard-Jones JE, Roy AJ, Kamm MA. Controlled randomised trial of visual biofeedback versus muscle training without visual display for intractable constipation. *Gut* 1995;37:95-99.

Letture

7. Chiarioni G, Salandini L, Whitehead WE. Biofeedback benefits only patients with outlet dysfunction, not patients with isolated slow transit constipation. *Gastroenterology* 2005;129:86-97.
8. Chiarioni G, Whitehead WE, Pezza V, Morelli A, Bassotti G. Biofeedback is superior to laxatives for normal transit constipation due to pelvic floor dyssynergia. *Gastroenterology* 2006;130:657-664.
9. Rao SS, Seaton K, Miller M, Brown K, Nygaard I, Stumbo P, Zimmerman B, Schulze K. Randomized controlled trial of biofeedback, sham biofeedback, and standard therapy for dyssynergic defecation. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2007; 5:331-338.
10. Heymen S, Scarlett Y, Jones K, Ringel Y, Drossman D, Whitehead WE. Randomized, controlled trial shows biofeedback to be superior to alternative treatments for patients with pelvic floor dyssynergia-type constipation. *Dis Colon Rectum* 2007;50:1-14.



STIPSI: TRATTAMENTO NEUROPSICOLOGICO

M. BIONDI, D. PIACENTINO

UOC Psichiatria e Psicofarmacologia Clinica
Dipartimento di Scienze Psichiatriche e Medicina Psicologica
Policlinico Umberto I°
Università degli Studi Sapienza di Roma

Aspetti psicopatologici della stipsi

La stipsi cronica, in assenza di alterazioni biochimiche o strutturali dell'apparato digerente, è una condizione comune. Viene descritta come difficoltà e/o ridotta frequenza dell'atto evacuativo e può essere primitiva (funzionale) o secondaria (da farmaci, disordini endocrino-metabolici, disturbi psichiatrici, patologie neurologiche, miopatie, patologie intestinali). La stipsi primitiva (funzionale) rientra nei disordini funzionali gastrointestinali (DFGI) e, in particolare, costituisce uno dei sintomi chiave di tre diversi disordini: stipsi funzionale (SF), sindrome dell'intestino irritabile con stipsi (SII-S) e disordini funzionali della defecazione.

La stipsi, come larga parte dei disordini funzionali, mostra una elevata frequenza di associazione con sintomi e disturbi psichiatrici. Studi sugli aspetti psicologici della stipsi hanno portato ad alcune osservazioni:

- la prevalenza di disturbi psicopatologici nei pazienti con stipsi è elevata e superiore a quella dei pazienti con disordini organici gastrointestinali e dei controlli sani ¹. Similmente, la prevalenza di stipsi nei pazienti con patologie psichiatriche (disturbi d'ansia, disturbi dell'umore, disturbi dissociativi, anoressia e bulimia nervosa, schizofrenia, abuso di sostanze) è elevata e superiore a quella della popolazione generale
- il 40-60% dei pazienti con stipsi risulta affetto da disturbi psicopatologici (spesso sottosoglia), nell'ordine: ansia e/o depressione, disturbi alimentari, disturbi somatoformi, o una loro combinazione ²
- i disturbi psicopatologici frequentemente precedono l'insorgenza della stipsi e più raramente sono concomitanti o successivi ad essa, per cui non sempre rappresentano una reazione al disordine funzionale, ma possono anche svolgere il ruolo di cofattori nello sviluppo del disordine ³

Questi dati sono in linea con l'attuale modello concettuale, biopsicosociale, dei DFGI – e quindi anche della stipsi – che si è venuto delineando in seguito al riconoscimento dell'asse cervello-intestino e allo studio del suo funzionamento. Nel modello biopsicosociale i fattori biologici, psicologici e sociali entrano tutti nella eziopatogenesi dei DFGI, in cui possono svolgere un ruolo di innesco, esacerbazione o mantenimento.

Da ciò deriva l'importanza, per il medico di medicina generale e per lo specialista gastroenterologo, di conoscere gli aspetti psicopatologici dei pazienti con stipsi al fine di un loro adeguato inquadramento e trattamento e di prendere in considerazione, laddove se ne prospetti l'utilità, terapie psicofarmacologiche e psicoterapiche.

Approccio al paziente con stipsi

La stipsi cronica è lamentata dal 10-15% della popolazione generale. Di solito essa è lieve e intermittente e la disponibilità di cure che non richiedono prescrizione medica (fibre, lassativi) fa sì che i soggetti affetti da questa forma non abbiano bisogno di rivolger-

si al medico. Di rado, tuttavia, la stipsi è refrattaria ai comuni interventi e difficile da gestire e ciò fa sì che i soggetti affetti da questa forma sentano la necessità di consultare il medico e di sottoporsi a innumerevoli indagini diagnostiche. Questi pazienti generalmente si rivolgono al medico di medicina generale, che poi può inviarli, se particolarmente difficili da gestire, allo specialista gastroenterologo. I pazienti più problematici sono quelli che rispondono scarsamente o non rispondono affatto alle terapie mediche, ossia pazienti cronicamente insoddisfatti. Per una gestione corretta di tali pazienti è fondamentale ricorrere a un approccio razionale, volto a ridurre i costi sanitari.

TABELLA 1 - Piano di gestione del paziente con stipsi (ripreso, con modificazioni, da Camilleri et al ⁴)

<input type="checkbox"/> Diagnosi certa "positiva"
<input type="checkbox"/> Riduzione al minimo delle indagini diagnostiche non necessarie
<input type="checkbox"/> Messa a punto di una valida relazione medico-paziente
<input type="checkbox"/> Informazione ed educazione del paziente (intestino ipersensibile, riflessi aumentati, ruolo di stress e emozioni)
<input type="checkbox"/> Ricerca precoce di fattori psicosociali, stress e abuso
<input type="checkbox"/> Attento studio dei test di screening; se anormali, prescrizione di ulteriori test più specifici
<input type="checkbox"/> Rassicurazione del paziente (no carcinoma, problema cronico ma no rischio, normale aspettativa di vita)
<input type="checkbox"/> Consigli dietetici (dieta sana, no dieta speciale)
<input type="checkbox"/> Attenzione a farmaci che inducono stipsi (calcioantagonisti, anticolinergici, antidepressivi, FANS)
<input type="checkbox"/> Farmaci sintomatici (no farmaci di efficacia universale, nuovi farmaci in via di sperimentazione)
<input type="checkbox"/> Trattamenti psicologici (no prove certe di efficacia, solo pazienti gravi/psichiatrici, disponibilità limitata di terapeuti)
<input type="checkbox"/> Ricorso a cure specialistiche (meglio presto che tardi)
<input type="checkbox"/> Attenzione a chirurgia non necessaria e a trattamenti alternativi

Strategia terapeutica

Esistono linee guida, approvate dall'*American Gastroenterological Association*, che forniscono indicazioni circa il trattamento dei DFGI, inclusa la stipsi ⁵. La strategia terapeutica si basa sulla natura e severità della sintomatologia, sul grado di compromissione funzionale e sulla eventuale presenza di stress psicosociale e comorbidità psichiatriche. Si tratta essenzialmente di un trattamento focalizzato sul sintomo e sulla sua gravità, come riferiti dal paziente. Sebbene la gravità rappresenti un *continuum*, per convenienza d'uso viene suddivisa in lieve, moderata e severa:

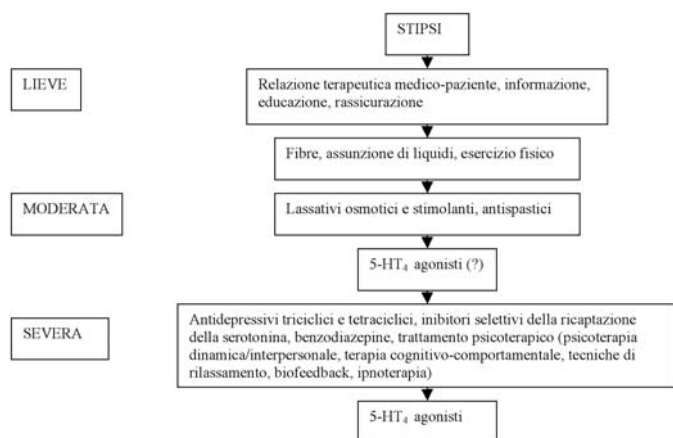
- per il paziente con stipsi lieve si suggerisce la messa a punto di una soddisfacente relazione medico-paziente, l'informazione, l'educazione e la rassicurazione (il medico deve fornire una spiegazione accurata della malattia e cercare di risolvere dubbi e preoccupazioni del paziente), e cambiamenti della dieta e dello stile di vita (fibre, assunzione di liquidi, esercizio fisico)
- per il paziente con stipsi da moderata a severa si suggerisce un trattamento graduato nel seguente modo: si inizia con la riduzione dello stress e con un trattamento farmacologico sintomatico (lassativi osmotici e stimolanti, antispastici, eventualmente 5-HT₄ agonisti); se si ha scarsa risposta alla terapia, con persistenza dei sintomi gastrointestinali e/o del dolore, se sono presenti aspetti psicologici sottostanti o se la sintomatologia è particolarmente se-

Lecture

vera, si passa al trattamento psicofarmacologico (antidepressivi triciclici prima a basse dosi, poi a dosi più elevate, inibitori selettivi della ricaptazione della serotonina, benzodiazepine) e/o al trattamento psicoterapico (psicoterapia dinamica/interpersonale, terapia cognitivo-comportamentale, tecniche di rilassamento, biofeedback, ipnoterapia) in associazione o meno a trattamento farmacologico sintomatico (soprattutto 5-HT₄ agonisti).

In sintesi, una sintomatologia lieve, legata primariamente a dismotilità o ipersensibilità viscerale, può essere trattata in maniera sintomatica con agenti farmacologici e non, la cui azione è diretta all'intestino; una sintomatologia moderata-severa, associata a livelli più elevati di stress psicosociale, a comportamenti anormali di malattia e a maggiore compromissione della qualità di vita, spesso richiede un trattamento psicologico.

FIGURA 2 - Algoritmo terapeutico nel paziente con stipsi (ripreso, con modificazioni, da Levy et al⁵)



Queste linee guida, che aiutano il medico di medicina generale e lo specialista gastroenterologo nella scelta del trattamento più opportuno, suggeriscono quindi, con riguardo al paziente con stipsi, di prendere in considerazione la somministrazione di psicofarmaci e/o la richiesta di una consulenza psichiatrica solo nei casi moderati-severi.

A questo punto sorge il problema dell'ottimizzazione di tale procedura. Se da una parte l'algoritmo terapeutico rappresenta un buon punto di partenza, dall'altra, sulla base delle attuali conoscenze sugli effetti differenziali dei vari trattamenti, può essere arricchito con due ordini di considerazioni, riguardanti:

- 1) tipo di stipsi: stipsi funzionale, SII con stipsi, disordini funzionali della defecazione
- 2) tipo di paziente: comorbidità psichiatrica di asse I (disturbi dell'umore, disturbi d'ansia, disturbi della condotta alimentare, disturbi somatoformi, schizofrenia, abuso di sostanze), comorbidità psichiatrica di asse II (tratti o disturbi di personalità – ossessivi, oppositivo-resistenti, passivo-aggressivi – che condizionano il decorso della patologia e il suo trattamento), comportamento anormale di malattia che influenza il rapporto medico-paziente e

la compliance (resistenza a seguire le prescrizioni, tendenza a lamentarsi a vuoto, propensione al dubbio, passività, chiusura, ostinazione), stile disfunzionale di *coping* che interferisce con l'adattamento allo stato di malattia (tendenza alla catastrofizzazione, attenzione selettiva).

Se la scelta del trattamento viene effettuata non solo in funzione della severità della sintomatologia, ma anche in funzione del sottotipo di stipsi e della tipologia di paziente, si ottiene una calibratura della terapia standard alle caratteristiche individuali del paziente, ossia si mette in atto una terapia differenziale (es. psicofarmaci nei pazienti con stipsi e disturbo ossessivo-compulsivo per trattare primariamente il disturbo psichiatrico, tecniche di rilassamento e ipnoterapia nei pazienti oppositivo-resistenti o con elevato livello di stress per generare un senso di controllo sulla malattia).

Con riferimento al tipo di stipsi, si può tentare di giungere a una diagnosi differenziale per mezzo di una accurata raccolta dell'anamnesi, di un esame obiettivo con esplorazione rettale e di indagini strumentali specifiche (elettromiografia, manometria, defecografia ecc), anche se ciò non sempre è facile, data la frequente sovrapposizione dei sintomi nei diversi disordini.

Con riferimento al tipo di paziente, i passi preliminari per il suo inquadramento e per la messa in atto di una terapia differenziale, oltreché per l'individuazione di eventuali pazienti "non responders" prima dell'inizio della terapia, potrebbero essere:

- effettuazione di una breve intervista da parte del medico di medicina generale o dello specialista gastroenterologo per la valutazione psicologica di ogni paziente con stipsi
 - eventuale richiesta, laddove se ne prospetti l'utilità, di una visita più approfondita da parte dello psichiatra, con somministrazione di questionari standardizzati, intervista-colloquio e *counseling* psicologico, nei pazienti con sintomatologia severa, fallimento di precedenti terapie, scarsa aderenza al trattamento, evidenza di stili di *coping* maladattivi. Tale valutazione dovrebbe individuare: ansia e depressione, somatizzazione (tendenza a riportare sintomi fisici per i quali non è possibile dimostrare alterazioni organiche), convinzioni errate di malattia, impatto della stipsi sulla qualità di vita, relazione tra eventi stressanti e peggioramento dei sintomi
 - considerazione dei fattori psicosociali nello studio e nel trattamento del paziente con stipsi
 - prescrizione di psicofarmaci o psicoterapie anche in base alle preferenze del paziente, alla sua motivazione a seguire le terapie, alle eventuali limitazioni geografiche, temporali o economiche, alla disponibilità di terapisti specializzati nel trattare pazienti con DFGI e nell'effettuare tecniche specifiche (es. biofeedback)
 - ricorso, se ritenuto utile, a un trattamento combinato (es. medico + comportamentale) nell'ambito di un team multidisciplinare.
- Sulla base di queste considerazioni è possibile passare in rassegna i trattamenti a disposizione per la stipsi in funzione della loro efficacia nei diversi tipi di pazienti.

Trattamento psicofarmacologico

I farmaci antidepressivi svolgono un ruolo fondamentale nel trattamento dei DFGI, inclusa la stipsi: una meta-analisi di 11 studi controllati randomizzati mostra la loro superiorità rispetto al placebo.

Il razionale del loro impiego terapeutico nella stipsi è duplice:

1) a bassi dosaggi, privi di effetto antidepressivo, possono essere utilizzati nei pazienti con sintomi GI e/o dolore refrattari alla terapia medica, per le loro proprietà neuromodulatorie e analgesiche (agiscono sul SNC riducendo la percezione del dolore di provenienza intestinale)

2) a dosaggi più elevati, possono essere utilizzati nei pazienti con comorbidità psichiatriche, per i loro effetti psicotropi (riducono i livelli di ansia e depressione)

Antidepressivi triciclici (TCA) e tetraciclici

In generale, i TCA (amitriptilina, trimipramina, desipramina ecc) e i tetraciclici (mianserina, maprotilina ecc) hanno una maggiore efficacia, per la loro azione combinata serotoninergica e noradrenergica (azione anti-ansia e anti-nocicettiva). Uno studio recente, condotto su pazienti con SII con l'ausilio della fMRI, mostra come l'amitriptilina a bassi dosaggi sia in grado di ridurre l'attivazione cerebrale regionale da dolore rettale durante lo stress, con conseguente attenuazione del dolore e di altri sintomi GI esacerbati dallo stress ⁶.

Gli antidepressivi triciclici sono efficaci indipendentemente dalla presenza di comorbidità psichiatriche, in ragione del loro meccanismo d'azione multiplo. In corso di trattamento producono spesso effetti collaterali, incluso un peggioramento della stipsi per la loro azione anticolinergica (azione anti-motilità): sono pertanto indicati nei pazienti con SII, meno nei pazienti con stipsi funzionale. L'impiego di questi farmaci non è peraltro precluso con riguardo all'ultima categoria di pazienti, poiché a bassi dosaggi agiscono soprattutto sulla componente dolorosa e, se presente, sull'ansia.

Inibitori selettivi della ricaptazione della serotonina (SSRI)

Gli effetti degli SSRI (paroxetina, fluoxetina, citalopram ecc) sono più controversi, dato anche il minor numero di studi effettuati: sembrano avere una discreta efficacia sul dolore e sembrano ridurre i livelli di ansia. Due studi controllati randomizzati hanno valutato l'efficacia della paroxetina in pazienti con SII in funzione della presenza/assenza di disturbi psichiatrici, giungendo però a conclusioni discordanti: in uno studio la paroxetina mostra uguale efficacia nei due gruppi di pazienti ⁷, nell'altro mostra maggiore efficacia nei pazienti con disturbi psichiatrici (in particolare nei pazienti con ansia) ⁸.

Trattamento psicoterapico

Il trattamento psicoterapico nelle sue diverse forme - psicoterapia dinamica/interpersonale, terapia cognitivo-comportamentale, tecniche di rilassamento, biofeedback, ipnoterapia - è spesso raccomandato nei pazienti con stipsi, data l'importanza dei fattori psicologici in questi pazienti e i buoni risultati ottenuti con tale trattamento in numerosi studi. Esso agisce a due livelli:

- 1) riduce i sintomi psicologici e ciò si riflette in un miglioramento dei sintomi fisici e del dolore
- 2) qualora i sintomi fisici persistano, ne permette una migliore gestione da parte del paziente

Psicoterapia dinamica/interpersonale

La psicoterapia dinamica/interpersonale, che cerca di alleviare la sintomatologia del paziente esplorando i conflitti psicologici sottostanti, sembra avere discreta efficacia. Due studi condotti su pa-

zienti con SII mostrano come la psicoterapia determini, nella stessa misura della paroxetina e in misura maggiore rispetto alla terapia medica standard, un miglioramento a lungo termine della qualità di vita (soprattutto delle sue componenti fisiche) ⁹. Tale miglioramento è correlato, ma non del tutto spiegato, dalla riduzione dei sintomi psicologici (ansia, depressione, somatizzazione), per cui la psicoterapia è utile indipendentemente dalla presenza di comorbidità psichiatriche.

Terapia cognitivo-comportamentale (TCC)

La TCC, che mira a risolvere i problemi correnti del paziente e a modificare i suoi comportamenti disfunzionali, piuttosto che indagare sulle sue esperienze passate, sembra dotata di buona efficacia. Una meta-analisi di 10 studi controllati randomizzati mostra la sua superiorità rispetto al semplice monitoraggio dei sintomi, all'educazione e alla terapia medica standard nell'indurre un miglioramento dei sintomi fisici e psicologici nei pazienti con SII. Se poi la TCC viene associata alla terapia medica standard ne risultano potenziati gli effetti terapeutici. Il limite di tali studi sta nella difficoltà di distinguere il ruolo dei fattori specifici (modificazione del comportamento, rinforzo delle strategie di coping) da quello dei fattori aspecifici (attenzione terapeutica) con riguardo agli esiti del trattamento. Relativamente al suo meccanismo d'azione, uno studio recente, condotto su pazienti con SII con l'ausilio della PET, mostra come la TCC induca cambiamenti nell'attività neurale e come tali cambiamenti siano accompagnati da una significativa riduzione dei sintomi GI, del dolore e dei livelli di ansia ¹⁰.

Fattori critici per il successo della TCC sono: assenza di disturbi psichiatrici severi, presenza di sintomi fisici e/o dolore importanti, comprensione da parte del paziente del meccanismo d'azione della terapia, motivazione del paziente a intraprendere la terapia, disponibilità di terapeuti specializzati e loro accessibilità geografica e temporale.

Conclusioni

Relativamente al trattamento psicofarmacologico e psicoterapico della stipsi, si può concludere che esistono evidenze di efficacia con riguardo a:

- farmaci antidepressivi nella SII con stipsi
- psicoterapia nella SII con stipsi
- terapia cognitivo-comportamentale nella SII con stipsi e nella stipsi funzionale

Rimangono aperti diversi problemi: l'individuazione dei pazienti che rispondono (*responders*) e che non rispondono (*non responders*) al trattamento, in funzione della presenza/assenza di comorbidità psichiatriche, e lo studio degli esiti a distanza dopo sospensione del trattamento.

Lecture

BIBLIOGRAFIA

1. Chattat R, Mazzocchi G, Balloni M, Conti E, Ercolani M, Zaccaroni S, Grilli T, Trombini G. Illness behavior, affective disturbance and intestinal transit time in idiopathic constipation. *Journal of Psychosomatic Research* 1997;42:95-100.
2. Nehra V, Bruce BK, Rath-Harvey DM, Pemberton JH, Camilleri M. Psychological disorders in patients with evacuation disorders and constipation in a tertiary practice. *Am J Gastroenterol* 2000;95: 1755-8.
3. Sykes MA, Blanchard EB, Lackner J, Keefer L, Krasner S. Psychopathology in irritable bowel syndrome: support for a psychophysiological model. *Journal of Behavioral Medicine* 2003; 26:361-372.
4. Camilleri M, Heading RC, Thompson WG. Clinical perspectives, mechanisms, diagnosis and management of irritable bowel syndrome. *Aliment Pharmacol Ther* 2002;16:1407-1430.
5. Levy RL, Olden KW, Naliboff BD, Bradley LA, Francisconi C, Drossman DA, Creed F. Psychosocial aspects of the functional gastrointestinal disorders. *Gastroenterology* 2006;130:1447-1458.
6. Morgan V, Pickens D, Gautam S, Kessler R, Mertz H. Amitriptyline reduces rectal pain related activation of the anterior cingulate cortex in patients with irritable bowel syndrome. *Gut* 2005;54:601-607.
7. Creed F, Guthrie E, Ratcliffe J, Fernandes L, Rigby C, Tomenson B, Read N, Thompson DG. Does psychological treatment help only those patients with severe irritable bowel syndrome who also have a concurrent psychiatric disorder? *Australian and New Zealand Journal of Psychiatry* 2005;39:807-815.
8. Masand PS, Gupta S, Schwartz TL, Kaplan D, Virk S, Hameed A, Lockwood K. Does a preexisting anxiety disorder predict response to paroxetine in irritable bowel syndrome? *Psychosomatics* 2002; 43:451-455.
9. Creed F, Fernandes L, Guthrie E, Palmer S, Ratcliffe J, Read N, Rigby C, Thompson D, Tomenson B. The cost-effectiveness of psychotherapy and paroxetine for severe irritable bowel syndrome. *Gastroenterology* 2003;124:303-317.
10. Lackner JM, Coad ML, Mertz HR, Wack DS, Katz LA, Krasner SS, Firth R, Mahl TC, Lockwood AH. Cognitive therapy for irritable bowel syndrome is associated with reduced limbic activity, GI symptoms and anxiety. *Behaviour Research and Therapy* 2006; 44:621-638.



L'IPNOSI NELLA TERAPIA DELLA STIPSI FUNZIONALE E DELL'INTESTINO IRRITABILE CON STIPSI DOMINANTE

F. PACE

Dipartimento di Scienze cliniche "L. Sacco",
Università di Milano

La ipnositerapia (IPN) è una modalità di trattamento psicologico accettata in varie condizioni patologiche dalla comunità medica, anche se di rado praticata nell'emisfero nord.

In particolare, l'ipnosi è utilizzata frequentemente in condizioni caratterizzate da dolore cronico, come recentemente esaminato da una review che ha considerato 13 trial controllati effettuati utilizzando l'ipnosi nel dolore cronico, ad esempio associato a fibromialgia¹.

Mentre non esistono trial clinici controllati sull'uso della IPN nella stipsi funzionale, vi sono molteplici studi nel campo della sindrome dell'intestino irritabile (SII); nel complesso, in tale patologia, sono state descritte tre forme di terapia psicologica: la terapia cognitivo-comportamentale, la psicoterapia breve "insight-oriented", e l'IPN cosiddetta "gut-oriented" (per una revisione dell'argomento, vedi²).

Quest'ultima tecnica è stata messa a punto dalla scuola di Manchester con un protocollo che prevede 7-12 sessioni di circa 40 minuti ciascuna, una volta alla settimana, proposto inizialmente da Peter Whorwell^{3,4}. Nella ipnosi "gut-oriented" il medico induce uno stato ipnotico con una tecnica "dolce", cioè basata sul rilassamento e sull'eloquio, e successivamente offre specifiche suggestioni ("imagery") finalizzate al miglioramento di particolari alterazioni (dolore addominale, stipsi o diarrea). Gli "step" del protocollo di Manchester prevedono: 1) l'induzione di un rilassamento psichico generalizzato e muscolare; 2) il rafforzamento dell'io ("ego strengthening") mediante particolari metafore (ad esempio descrizione dello sviluppo di un albero dal suo seme); 3) rilassamento "gut-specific" indotto dal contatto della propria mano sull'addome e sull'uso di particolari metafore (es: descrizione del corso di un fiume) e suggestioni. In un secondo tempo, il soggetto impara a praticare l'auto-ipnosi e a proseguire gli esercizi di rilassamento e di "imagery" a casa propria, eventualmente con l'uso di sussidi audio registrati.

In una recente revisione di 11 studi clinici (di cui 5 trial controllati), Whitehead conclude che la letteratura supporta un sostanziale ruolo positivo per IPN nel trattamento della SII, anche in caso di soggetti refrattari alla terapia medica, pur rilevando problemi metodologici relativi alla dimensione degli studi ed alla inadeguatezza del trattamento di controllo in molti di essi⁵. La risposta mediana infatti è dell'87%, con un miglioramento dei sintomi intestinali di circa il 50% e con un incremento della qualità di vita e degli altri parametri psicologici. Inoltre, il guadagno appare di lungo termine e l'outcome non influenzato dalla migliore o peggiore ipnotizzabilità del soggetto. In alcuni studi sono peraltro anche state dimostrate modificazioni della sensibilità viscerale, parametro alterato frequentemente nel caso di SII (Figura 1).

Di recente la IPN è stata oggetto di una revisione Cochrane⁶. Solo 4 studi⁷⁻¹⁰, per un totale di 147 pazienti, hanno soddisfatto i criteri di inclusione nell'analisi; uno studio confrontava IPN vs una

psicoterapia e vs placebo; due studi confrontavano il gruppo trattato con IPN e controlli nella lista d'attesa, ed infine uno studio confrontava IPN con il trattamento consueto. A causa della eterogeneità degli studi non è stato possibile condurre una meta-analisi formale. Nel complesso, IPN si è dimostrata a breve termine superiore alla terapia di routine o a quella praticata dai controlli nella "waiting list" per quanto riguarda dolore addominale e "score" sintomatico primario in pazienti con SII refrattaria. In nessun paziente sono state registrate manifestazioni avverse. La revisione Cochrane tuttavia suggerisce che tali risultati sono da interpretare con cautela, a causa dello scarso livello metodologico dei trial e del ridotto campione di pazienti studiati.

FIGURA 1- Modificazioni nella sensibilità viscerale prima e dopo ipnosi-terapia (da ref.¹¹)

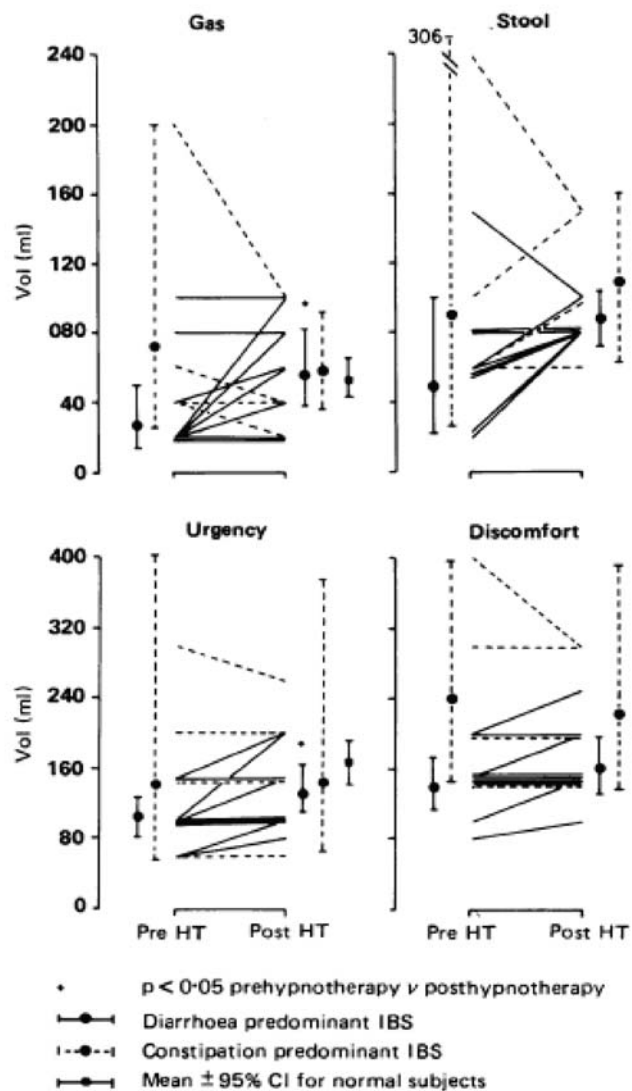


Figure 1: Rectal sensitivity before and after hypnotherapy (HT). IBS=irritable bowel syndrome.

Lecture

BIBLIOGRAFIA

1. Elkins G, Jensen MP, Patterson DR. Hypnotherapy for the management of chronic pain. *Int J Clin Exp Hypn* 2007; 55:275-87.
2. Naliboff BD, Fresé MP, Rapgay L. Mind/Body Psychological Treatments for Irritable Bowel Syndrome. *eCAM* 2008;5:41-50.
3. Whorwell PJ. Review article: The history of hypnotherapy and its role in the irritable bowel syndrome. *Aliment Pharmacol Ther* 2005;22:1061-7.
4. Gonsalkorale WM, Whorwell PJ. Hypnotherapy in the treatment of irritable bowel syndrome. *Eur J Gastroenterol Hepatol* 2005;17: 15-20.
5. Whitehead WE. Hypnosis for irritable bowel syndrome: the empirical evidence of therapeutic effects. *Int J Clin Exp Hypn* 2006;54:7-20.
6. Webb AN, Kukuruzovic R, Catto-Smith AG, Sawyer SM. Hypnotherapy for treatment of irritable bowel syndrome. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2007, Issue 4. Art. No.: CD005110. DOI: 10.1002/14651858.CD005110.pub2.
7. Whorwell PJ, Prior A, Faragher EB. Controlled trial of hypnotherapy in the treatment of severe refractory irritable-bowel syndrome. *Lancet* 1984;2:1232-4.
8. Galovski TE, Blanchard EB. The treatment of irritable bowel syndrome with hypnotherapy. *Appl Psychophysiol Biofeedback* 1998; 23:219-32.
9. Palsson OS, Turner MJ, Johnson DA, Burnett CK, Whitehead WE. Hypnosis treatment for severe irritable bowel syndrome: investigation of mechanism and effects on symptoms. *Dig Dis Sci* 2002;47: 2605-14.
10. Roberts L, Wilson S, Singh S, Roalfe A, Greenfield S. Gut directed hypnotherapy for irritable bowel syndrome: piloting a primary carebased randomised controlled trial. *Br J Gen Pract* 2006;56: 115-21.
11. Prior A, Colgan SM, Whorwell PJ. Changes in rectal sensitivity after hypnotherapy in patients with irritable bowel syndrome. *Gut* 1990; 31:896-8.



LA NEUROMODULAZIONE SACRALE NELLA STIPSI CRONICA

M. INDINNIMEO

Dipartimento di Chirurgia P. Valdoni
Università degli Studi Sapienza di Roma

La stipsi è un disordine eterogeneo comprendente differenti sottotipi clinici, di difficile definizione per la molteplicità di aspetti con cui si manifesta e la sua prevalenza varia dal 3 al 16%.

La stipsi cronica viene considerata un sintomo, ma può assumere la dignità di patologia, qualora, in assenza di altre malattie note, soddisfi i ben noti criteri di Roma III. Questa patologia influisce negativamente sulla vita quotidiana dei pazienti ed è associata ad un elevato costo sanitario. Esistono varie modalità di trattamento della stipsi come ad esempio terapie non farmacologiche di tipo igienico-dietetico, quali l'aumento dell'esercizio fisico e dell'introduzione di liquidi; terapie farmacologiche costituite dall'uso di fibre e lassativi che possono migliorare la stipsi temporanea ma la cui efficacia nei pazienti con stipsi cronica non è ben definita¹. In caso di fallimento di queste modalità terapeutiche e prima di adottare ulteriori misure di trattamento, è necessario giungere ad una definizione più accurata del tipo di stipsi. Molti test diagnostici sono stati impiegati a tal fine quali l'esame defecografico, i tempi di transito gastro-intestinali con markers radio-opachi, la scintigrafia con radioisotopi, la manometria ano-rettale. Tali indagini possono distinguere tre quadri principali di stipsi: da alterata defecazione per dissinergia del pavimento pelvico o per la presenza di rettocele o prolasso, da rallentato transito e mista quando entrambe le componenti sono responsabili del ridotto numero di evacuazioni, dello sforzo defecatorio e del dolore addominale. Non bisogna sottovalutare, infine, un sottogruppo di pazienti nei quali la stipsi si associa a deficit sfinteriale, clinicamente non evidente fino a quando è presente la stipsi. Se prevale l'aspetto dissinergico è fondamentale l'uso della rieducazione del paziente e riabilitazione mediante biofeedback². In caso di rallentato transito, quando non è coinvolto il tratto superiore dell'apparato digerente, si può porre l'indicazione ad un trattamento chirurgico di resezione, talvolta anche esteso a tutto il colon. Tale trattamento è da considerare una procedura addominale maggiore con i rischi associati di complicanze postoperatorie immediate o tardive come la diarrea intrattabile e la stipsi recidiva. Nella stipsi "mista" è sempre utile come primo approccio terapeutico la riabilitazione seguita eventualmente da intervento chirurgico. Prima di ricorrere alla terapia chirurgica, però, è fondamentale effettuare un'opportuna valutazione della funzionalità sfinterica in modo da evidenziare un eventuale deficit celato dalla stipsi che determinerebbe, una volta asportato il colon, un'incontinenza fecale intrattabile. Nei casi di stipsi non associata a dissinergia in cui è presente rettocele o prolasso di dimensioni rilevanti, si pone l'indicazione alla correzione chirurgica di queste patologie.

Nei pazienti refrattari ai trattamenti igienico - dietetici, farmacologici e riabilitativi, prima di ricorrere ad un intervento resettivo ci si può avvalere della Neuromodulazione Sacrale (NMS), trattamento chirurgico conservativo che consiste in una stimolazione

continua delle radici del nervo pudendo. La NMS è stata introdotta per la prima volta per il trattamento dell'incontinenza urinaria da iper-attività detrusoriale, circa 20 anni fa³ e successivamente per la ritenzione urinaria e l'incontinenza fecale⁴. Un vantaggio della NMS consiste nella possibilità di effettuare un test di prova prima dell'intervento definitivo. L'esecuzione di questo test consiste nell'impianto di un elettrodo quadripolare, in genere nel III° forame sacrale (S₃), che viene collegato ad uno stimolatore esterno. Tale procedura, che è effettuabile in day-surgery ed in anestesia locale, è indispensabile per valutare l'effetto terapeutico della NMS sulla sintomatologia del paziente. La durata del periodo di prova per la stipsi è di circa 45 giorni, durante il quale i pazienti devono compilare un "diario defecatorio" per valutare più oggettivamente l'effetto della stimolazione sull'attività evacuativa. In caso di miglioramento superiore al 50%, valutato secondo i parametri di Roma III, si procede all'impianto di un pace-maker sacrale definitivo in sede sottocutanea, in grado di assicurare una stimolazione continua dell'elettrodo precedentemente impiantato. La metodica, anche dopo l'impianto dello stimolatore definitivo, è comunque reversibile, la sua efficacia può essere valutata durante il periodo di prova, poche sono le controindicazioni e scarse o nulle le complicanze. Le esperienze relative all'applicazione della NMS nella stipsi sono a tutt'oggi limitate sebbene gli studi pubblicati facciano ritenere che esiste un effetto favorevole della metodica sulla stipsi.

Nello studio prospettico multicentrico InControl del 2002, il test di prova ha avuto successo nel 63% dei pazienti che sono stati quindi sottoposti ad impianto di pace-maker definitivo. Dopo due anni dall'impianto, lo Score di Wexner si è ridotto in media da 18 a 8. Nell'esperienza italiana di Ganio, in 16 pazienti affetti da stipsi da alterata defecazione e sottoposti ad impianto definitivo, si è osservato, a distanza di un anno, un netto miglioramento del constipation scoring system, da 14,6 a 2,7 (p<0,01), un aumento del numero delle evacuazioni spontanee ed una riduzione dei sintomi di difficoltà evacuativa. Questi risultati sono stati confermati in uno studio successivo comprendente 40 pazienti⁵. Dinning⁶, in uno studio su 8 pazienti affetti da stipsi da rallentato transito, mediante una manometria colica, ha rilevato come la NMS possa migliorare i sintomi della stipsi cronica refrattaria ai trattamenti medici e riabilitativi agendo sulle onde propulsive ad elevata ampiezza del colon, con aumento della frequenza della evacuazioni e riduzione del consumo di lassativi. Dinning ha, inoltre, evidenziato che solo la stimolazione delle radici sacrali in S₃ è in grado di provocare un aumento delle onde propulsive antero-grade, che sarebbero responsabili della progressione del contenuto intestinale e dell'avvio del processo defecatorio. La stimolazione in S₂, al contrario, aumenterebbe la frequenza delle onde retrograde, anche se in uno studio precedente di Kenefick la stimolazione in S₂ era seguita da un aumento della frequenza delle evacuazioni⁷. Non è ancora chiaro, quindi, se le risposte motorie del colon siano dipendenti dalle sedi, dalla frequenza e dall'intensità della stimolazione.

Dal 1999 ad oggi sono stati sottoposti ad impianto definitivo di NMS 98 pazienti (G.I.N.S.) con stipsi cronica, di cui 44 con dissinergia, 32 con inerzia coli, 8 mista e 14 indefiniti. Abbiamo voluto valutare i pazienti con almeno 3 anni di follow-up. A tale proposito tra il 1999 ed il 2005 sono stati sottoposti al test di Neuromodulazione Sacrale 61 pazienti e 42 (62%) di questi sono sta-

Lecture

ti avviati all' impianto definitivo. Si è osservato che il constipation scoring system si è ridotto da 18,7 a 7,8 ($p < 0,05$) (Figura 1) e che la qualità di vita, valutata mediante il questionario SF36, ha presentato un miglioramento statisticamente significativo per quanto riguarda la funzione fisica, il ruolo fisico e i domini sociali (Figura 2).

Abbiamo notato un incremento del numero dell'evacuazioni settimanali con riduzione o abolizione dell'uso di lassativi e, nei pazienti con defecazione ostruita, non era più necessario lo svuotamento manuale o l'impiego di clisteri.

Il 47% dei pazienti ha avuto a 3 anni un miglioramento superiore al 50%.

Le esperienze sin qui condotte mettono in luce alcuni limiti evidenti. Si tratta innanzi tutto di casistiche numericamente limitate, non sempre validate da un follow-up sufficientemente lungo, ma soprattutto non omogenee per quanto riguarda la selezione dei pazienti che non viene effettuata sempre con le stesse indagini diagnostiche.

Per identificare la stipsi da alterata defecazione, si utilizzano indagini diagnostiche ampiamente condivise quali la manometria anorettale, l'ecografia transanale e la defecografia.

Per la diagnosi della stipsi da alterato transito, invece, non esiste uniformità di vedute; in alcune esperienze viene dato maggior valore allo studio del tempo di transito intestinale con markers radiopachi, in altre alla scintigrafia con radioisotopi, in altre alla manometria colica, sicuramente poco diffusa e di non agevole esecuzione.

A tale proposito bisogna notare che le metodiche attualmente in uso non riescono ad oggettivare il beneficio clinico ottenuto con la NMS e questo rappresenta una grave limitazione soprattutto nel periodo di prova, quando invece dovrebbero essere di aiuto nel porre l'indicazione all'impianto definitivo del pace-maker sacrale. La selezione dei pazienti da sottoporre al secondo tempo risulta, quindi, piuttosto empirica ed affidata alla interpretazione dei diari defecatori e dei questionari inerenti la qualità di vita, tenuti dai pazienti nel periodo di prova. Tutti i dati desumibili sono soggettivi e quindi difficilmente comparabili e quantizzabili.

Nella selezione dei pazienti, infine, bisogna tenere presenti le problematiche psicologiche correlate alle disfunzioni evacuative che possono essere esse stesse causa od effetto. Prima di intraprendere la NMS riteniamo che la selezione dei soggetti da trattare debba essere effettuata anche mediante somministrazione di test psicologici ed esecuzione di colloqui con personale qualificato. In tal modo si possono individuare ed escludere dal trattamento i soggetti con patologie psichiatriche maggiori e dare supporto a quei pazienti in cui il disturbo psichico è secondario.

Con il primo colloquio si definisce l'impatto della patologia sulla vita di relazione sia in ambito sociale che familiare, scorponando eventuali problematiche precedenti e valutando, infine, le aspettative di modificazione di vita conseguenti all'intervento.

Il secondo colloquio è finalizzato all'acquisizione della consapevolezza della migliore qualità raggiunta in seguito all'impianto dell'elettrostimolatore temporaneo e alla valutazione dell'opportunità dell'impianto definitivo.

È evidente l'importanza dei colloqui psicologici oltre che come fattori di selezione nella valutazione dell'idoneità del soggetto all'intervento, anche come valido strumento di sostegno ai pazien-

ti nella fase di accettazione ed adattamento al complesso iter terapeutico.

Nella valutazione del rapporto costo beneficio della NMS non si può prescindere dai costi sostenuti dai pazienti affetti da stipsi cronica nell'iter diagnostico terapeutico. Rantis⁸ riporta un costo medio negli USA di 3000 dollari per paziente per gli studi diagnostici. Martin⁹ ha stimato che il costo del trattamento ambulatoriale e dei ricoveri ospedalieri nei pazienti con stipsi negli USA, è stato di circa 235 milioni di dollari nel 2001 e Rao¹⁰ ha riportato una spesa superiore a 800 milioni di dollari all'anno per lassativi. Quindi, per quanto l'impianto del pace-maker comporti un costo elevato è anche vero che la stipsi è fonte di spesa considerevole. Per migliorare, comunque, il rapporto costo-beneficio nella NMS riteniamo utile sviluppare rigidi criteri di selezione dei pazienti.

Da quanto è emerso e da tutti gli studi riportati in letteratura l'impiego della NMS nella stipsi cronica non è supportato da adeguate e specifiche conoscenze neurofisiologiche, ma si tratta per lo più della trasposizione in ambito proctologico delle esperienze maturate in campo urologico. Non è ancora chiaro, tra l'altro, se e quali segnali provenienti dal retto e dal pavimento pelvico raggiungano solo il midollo spinale e quali siano anche trasmessi alla corteccia cerebrale.

La stimolazione delle fibre afferenti della parete del retto e del pavimento pelvico sembra comunque avere un effetto positivo sulla stipsi cronica, ma ulteriori studi sono necessari per confermare queste osservazioni preliminari e definire il ruolo della NMS in questa patologia.

FIGURA 1 - Nel grafico a barre viene rappresentata la % di miglioramento con l'aggiunta della curva di normalità.

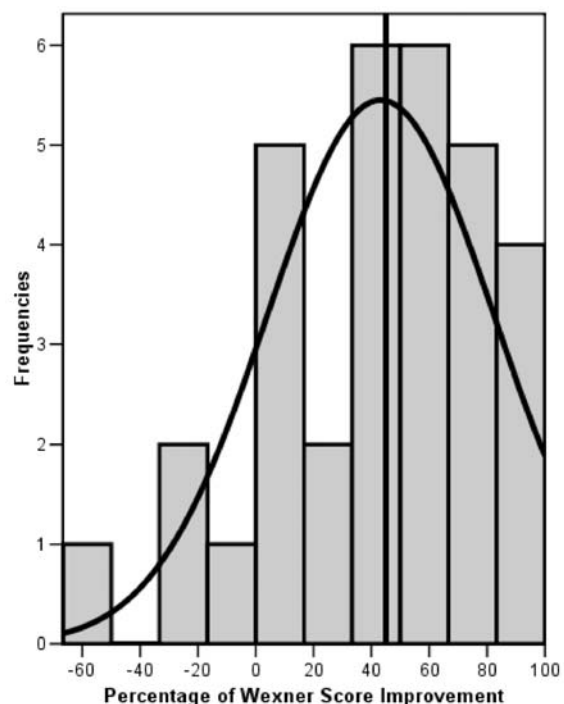
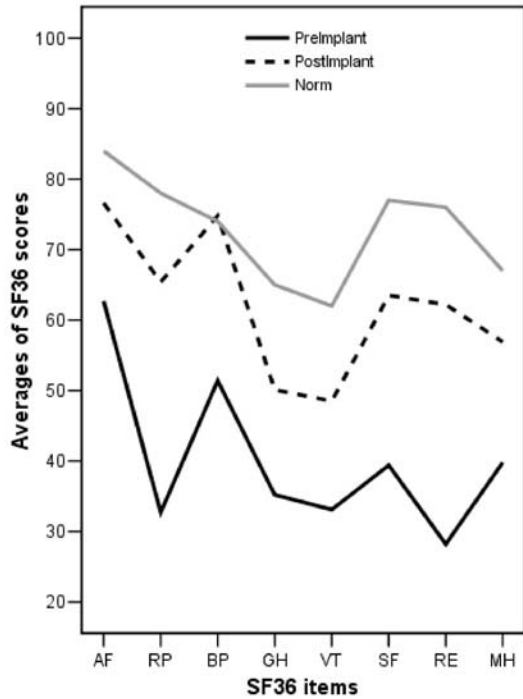


FIGURA 2 - Il grafico mostra il confronto tra punteggi pre-impianto, punteggi post impianto e punteggi medi relativi alla popolazione "sana".



BIBLIOGRAFIA

1. Johanson JF. Review of the treatment options for chronic constipation. MedGenMed 2007; 9:25.
2. Heymen S, Wexner SD, Vickers D, Nogueras JJ, Weiss EG, Pikarsky AJ. Prospective randomized trial comparing biofeedback techniques for patients with constipations. Dis Colon Rectum 1999;42:1388.
3. Tanagho A, Schmidt RA, Orvis BR. Neural stimulation for control of voiding dysfunction: a preliminary report in 22 patients with serious neuropathic voiding disorders. J Urol 1989;142 (2 Pt1):340.
4. Matzel KE, Stadelmaier U, Hohenfellner M, Gall FP. Permanent electrostimulation of sacral spinal nerves with an implantable nervestimulator in treatment of fecal incontinence. Chirurg 1995; 66:813-7.
5. Ganio, Masin A, Ratto C, et al. Short term sacral nerve stimulation for functional anorectal and urinary disturbances: results in 40 patients: evaluations of a new options for anorectal functional disorders. Dis Col Rectum 2001; 44:1261-1267.
6. Dinning PG, Fuentealba SE, Kennedy ML, Lubowski DZ, Cook IJ. Sacral nerve stimulation induces pancolonic propagating pressure waves and increases defecation frequency in patient with slow transit constipation. Colorectal Dis 2007; 9:123-132.
7. Kenefick NJ, Nicholls RJ, Cohen RG, Kamm M. Permanent sacral nerve stimulation for treatment of idiopathic constipation. Br J Surg 2002; 89:882.
8. Rantis PC jr, Vernava A M III, Daniel GL, Longo W E. Chronic constipation – is the work-up worth the cost. Dis Colon Rectum 1997;40:280-6.
9. Martin BC, Barghout V, Cerulli A. Direct medical costs of constipation in the United States. Manag Care Interface 2006;19:43-9.
10. Rao S.S. Constipation: evaluation and treatment. Gastroenterol Clin North Am 2003; 32:659-683.

Lettere

TRATTAMENTO CHIRURGICO DELLA STIPSI

F. LA TORRE, D. CROCETTI

Dip. Emergenza Urgenza,
Università degli Studi Sapienza di Roma

Nella pratica clinica colon-proctologica capita spesso di imbattersi in problematiche correlate a sintomi gastro-enterologici (stipsi, meteorismo) od all'abuso di lassativi. Questi problemi sono avvertiti dai pazienti, che spesso riportano false credenze, perciò si avverte la necessità di fare chiarezza attraverso un'informazione scientificamente corretta.

La vita moderna, con i suoi ritmi frenetici, impone quotidianamente regole rigide che sono quantomeno incongrue per la normale funzionalità dell'organismo. L'intestino è la vittima ideale per questa situazione, con modificazione di ogni sua esigenza (evacuazione in orari non abituali, forzata o con poco tempo a disposizione). Spesso a causa di ciò la conseguenza è la stipsi cronica funzionale (situazione persistente di defecazione difficoltosa, infrequente ed apparentemente incompleta).

Il tempo di transito degli alimenti dal momento della loro introduzione a quello della defecazione nel soggetto sano è in media di circa 96 ore per eliminare l'80% delle sostanze introdotte.

La frequenza normale di defecazione varia da 3 volte al giorno a 3 volte la settimana. Stipsi (o stitichezza) quindi è una frequenza di defecazione minore di 3 volte alla settimana. Nella pratica comune, si parla di stipsi anche in presenza di feci dure, difficili da evacuare oppure in presenza di senso di evacuazione incompleta. Per una corretta diagnosi è però necessario attenersi a criteri standardizzati.^{1,2,3,4}

Rome III Diagnostic Criteria (functional constipation)

(Symptoms >3 mo; onset >6 mo prior to diagnosis)
(*>25% of defecations)

• Must include >2 of the following:

- Straining*
- Lumpy or hard stools*
- Sensation of incomplete evacuation*
- Sensation of anorectal obstruction/blockage*
- Manual maneuvers to facilitate defecation (eg, digital evacuation, support of the pelvic floor)*
- <3 defecations/wk
- Loose stool rarely present w/o use of laxatives
- Insufficient criteria for IBS-C

Escluse le forme secondarie (meccaniche per compressioni o stenosi; endocrino-metaboliche per problemi tiroidei, gravidanza o malattia di Addison; neurologiche e psichiatriche per depressione, demenza, neuropatia diabetica, sclerosi multipla; farmacologiche per antiacidi, oppiacei, FANS, calcio antagonisti), nella maggior parte dei casi non si trovano cause primitive organiche, quindi si parla di Stipsi idiopatica, caratterizzata da disfunzioni del tratto colon-rettale che si manifestano con rallentato tempo di transito e/o con alterazioni della funzione defecatoria. La causa è funzionale in oltre il 90% dei casi. L' A.G.A. (2004) riconosce la causa

nel rallentato transito intestinale in oltre il 50% e fino al 90% dei casi e nel O.D.S. il rimanente.¹

La stipsi poi, il più delle volte, viene complicata da aspetti psicologici anche gravi (depressione, ansia, anoressia e disturbi dell'alimentazione) o da fattori ambientali (ritmi biologici alterati; mancata o ridotta attività fisica, alimentazione disordinata e spesso povera di liquidi e di fibre alimentari), che peggiorano il quadro soggettivo di percezione del problema.

La stipsi è un sintomo a larghissima diffusione e spesso gravemente invalidante, ad incidenza crescente con il crescere dell'età, che interessa maggiormente il sesso femminile e che, al di là della eziopatogenesi, interessa circa il 50% della popolazione adulta soprattutto nelle aree metropolitane.

Questa definizione evidenzia l'importanza che bisogna dare a un corretto inquadramento clinico-diagnostico allo scopo di chiarire precocemente l'impostazione terapeutica.

L'iter diagnostico e terapeutico è spesso complesso per la frequente coesistenza di anomalie anatomiche e/o funzionali e la difficoltà di discernere tra cause e conseguenze.

Le manifestazioni cliniche comprendono ponzamento prolungato e forzato, tenesmo, sensazione di incompleta defecazione, così come la frequente necessità per supposte, clisteri o digitazione e spesso i pazienti presentano una combinazione di diverse patologie che si manifestano con sintomi simili. In molti casi si creano eventi ad alta componente emozionale ed algica che evidenziano con chiarezza situazioni di urgenza clinica.

Il trattamento chirurgico della stipsi può essere preso in considerazione in caso di prolasso rettale, sindrome del perineo discendente, sindrome da ostruita defecazione^{2,3,4,5,6}.

Il prolasso rettale è causato da una insufficienza delle strutture muscolari e fasciali di sostegno del retto tale da provocare uno scivolamento verso l'esterno della mucosa o dell'intera parete determinando un prolasso mucoso o un prolasso totale (tale fenomeno è osservabile soprattutto durante la fase evacuativa).

Il prolasso mucoso del retto, interno o totale può essere causa di stipsi da ostruita defecazione associato e non a rettocele od enterocele e sindrome del perineo discendente. I sintomi associati possono essere il tenesmo e l'incontinenza paradossa (se ne può avere dimostrazione con la manometria anorettale, all'esame anoscopico e con la defecografia).

Il trattamento chirurgico di pessia ha risultati estremamente controversi riguardo il ripristino della funzione così come i trattamenti riabilitativi sono privi di validazione^{4,5}.

Per sindrome del perineo discendente si intende una condizione nella quale il canale anale è situato molti centimetri sotto la linea condotta tra pube e coccige oppure discende di oltre 3 cm durante lo sforzo. La sindrome può essere conseguenza traumatica oppure legata a malattie croniche, malnutrizione o sforzo.

Il comparto posteriore usualmente configura sintomatologia da incontinenza, difficoltà evacuatoria o tenesmo.

Punto cardine è stato riconosciuto nella lesione "da stiramento" dei nervi pudendi.

Principalmente bisogna distinguere, tramite la diagnosi differenziale, tra la condizione conosciuta come "procidencia ani", prolasso emorroidario ed ectropion².

La stipsi da ostruita defecazione è legata ad un difetto del complesso meccanismo di coordinamento neuromuscolare del pavimento pelvico che dovrebbe condurre all'espulsione delle feci dal retto. Il corretto, fisiologico meccanismo espulsivo ordina il rilasciamento del muscolo puborettale e dell'apparecchio sfinterico, determinando l'aumento dell'angolo anorettale, con l'apertura del canale anale e la successiva fuoriuscita del materiale fecale contenuto nel retto. I fattori etiologici possono essere diversi, tra questi si ricorda la contrattura del muscolo puborettale, paradossa o irritativa (iatrogenica o infiammatoria) che spesso è associata a due ulteriori sintomi quali dolore anale e tenesmo, ed è verificabile già all'esplorazione rettale ed obiettivamente con l'EMG e la defecografia. La contrattura del muscolo puborettale come causa di ostruita defecazione può associarsi frequentemente a rettocele, enterocele e alla sindrome del perineo discendente. Questo disordine muscolare definito come "distonia clorettale", "anismo", "sindrome spastica del pavimento pelvico", viene riscontrato nella maggioranza di pazienti asintomatici o affetti da altre patologie colo-retto-anali. Ciò è causa della difficoltà di approccio terapeutico con la dimostrazione di non univoci risultati per trattamenti riabilitativi e non. L'esempio più evidente è legato ai successi riferiti con l'uso di protocolli differenti di impiego di elettrostimolazione e biofeedback con soluzione dell'ostruita defecazione e persistenza del muscolo puborettale.

Un'altra causa è rappresentata dai danni neurologici dimostrati a carico dei distretti afferenti il pavimento pelvico, che si possono associare a contrattura del muscolo puborettale e determinare sindrome da ostruita defecazione. Essi sono obiettivamente tramite l'EMG e con la manometria anorettale.

Altre cause di stipsi da ostruita defecazione sono il rettocele, l'enterocele, e la sindrome del perineo disceso, per i quali valgono le medesime considerazioni fatte precedentemente.

L'approccio chirurgico deve essere riservato per quei pazienti che non hanno trovato un giovamento adeguato a seguito della terapia medica-riabilitativa.^{5,6,7} L'indicazione chirurgica è comunque non del tutto standardizzata e l'elegibilità del paziente ad un determinato trattamento chirurgico va valutata di volta in volta con criteri di selezione molto precisi e severi trattandosi di patologia funzionale⁸.

Per quanto riguarda il prolasso rettale (associato o meno a patologia emorroidaria) le alternative chirurgiche o parachirurgiche sono rappresentate dall'*Iniezione di Sclerosanti*, dalla *Legatura Elastica* e dalla *Coagulazione ad infrarossi*. Le iniezioni sclerosanti così come la coagulazione ad infrarossi trovano giustificazione in quanto fissano la mucosa ai piani sottostanti. La legatura elastica permette di asportare la mucosa in eccesso e fissare la porzione residua ai piani sottostanti.

Recentemente per prolassi mucosi è stato proposto l'utilizzo di una suturatrice circolare (*Tecnica di Longo*) che permette di eseguire una transezione della mucosa prolapsata. Tale procedura non gode ancora di una validazione scientifica al lungo termine che ne attesti la reale efficacia.

Le tecniche chirurgiche fino ad oggi adottate per la cura della sindrome del perineo discendente si basano principalmente sulla ricostruzione del pavimento pelvico usando le strutture fasciali persistenti; questo tipo di approccio è effettuato prevalentemente per via vaginale ed è associato spesso all'isterectomia.

È proprio l'utilizzo di queste strutture "native" spesso deboli che può esporre la paziente a rischio di recidiva che secondo le diverse casistiche presenti in letteratura può oscillare tra il 5 ed il 30 % delle pazienti operate.

È per questo motivo ed anche per rendere l'intervento più semplice e meno traumatico che si è pensato all'utilizzo di materiali protesici (reti) che possano garantire una lunga tenuta e non richiedano la contestuale asportazione dell'utero.

Varie possono essere, come già detto, le cause etiologiche della Sindrome da Ostruita Defecazione, e altrettanto varie possono essere le procedure scelte dal chirurgo. Laddove la causa sia riconducibile a rettocele od enterocele si potrà eseguire una *Plastica Ricostruttiva* atta a ristabilire, per quanto possibile, la normale anatomia del canale ano-rettale.

Infine una *Rettopessi per Via Transanale* così come una *Resezione del Retto con Rettopessi per via Addominale* sono indicate per la Sindrome da Ostruita Defecazione la cui causa è il prolasso totale o parziale del retto.

Le *Emicolectomie* e la *Colectomia Totale* conservano oggi eccezionale indicazione nel trattamento della stipsi severa ove i trattamenti conservativi si siano rivelati inefficaci^{9,10}.

Trials clinici sono in corso per valutare l'efficacia della *Neuromodulazione sacrale* in caso di stipsi severa.

Lecture

BIBLIOGRAFIA

1. Feyen BJ, Rao SS. Functional disorders of defecation: evaluation and treatment. *Curr Treat Options Gastroenterol.* 2007;10:221-30.
2. Gladman MA, Knowles CH. Surgical treatment of patients with constipation and fecal incontinence. *Gastroenterol Clin North Am* 2008;37:605-25.
3. von Flüe M. Surgery for idiopathic constipation. The modest role of successful surgery. *Schweiz Med Wochenschr* 2000;130:1766-71.
4. Tou S, Brown SR, Malik AI, Nelson RL. Surgery for complete rectal prolapse in adults. *Cochrane Database Syst Rev* 2008 Oct 8.
5. Finco C, Luongo B, Savastano S, Polato F, Sarzo G, Caruso V, De Lazzari F, Merigliano S. Selection criteria for surgery in patients with obstructed defecation, rectocele and anorectal prolapse. *Chir Ital* 2007;59:513-20.
6. Zutshi M, Hull TL, Trzcinski R, Arvelakis A, Xu M. Surgery for slow transit constipation: are we helping patients? *Int J Colorectal Dis* 2007;22:265-9.
7. Chiarioni G, Salandini L, Whitehead WE. Biofeedback benefits only patients with outlet dysfunction, not patients with isolated slow transit constipation. *Gastroenterology* 2005;129:86-97.
8. Gagliardi G, Pescatori M, Altomare DE, Binda GA, Bottini C, Dodi G, Filingeri V, Milito G, Rinaldi M, Romano G, Spazzafumo L, Trompetto M; Italian Society of Colo-Rectal Surgery (SICCR). Results, outcome predictors, and complications after stapled transanal rectal resection for obstructed defecation. *Dis Colon Rectum* 2008;51:186-95.
9. Ripetti V, Caputo D, Greco S, Alloni R, Coppola R. Is total colectomy the right choice in intractable slow-transit constipation? *Surgery* 2006;140:435-40.
10. Marchesi F, Sarli L, Percalli L, Sansebastiano GE, Veronesi L, Di Mauro D, Porrini C, Ferro M, Roncoroni L. Subtotal colectomy with antiperistaltic cecorectal anastomosis in the treatment of slow-transit constipation: long-term impact on quality of life. *World J Surg* 2007; 31:1658-64.



STIPSI APPROCCIO E GESTIONE CLINICA NEI BAMBINI

A. STALANO

Dipartimento di Pediatria,
Università degli Studi di Napoli "Federico II"

La stipsi cronica è un'entità clinica molto comune in età pediatrica. Studi epidemiologici riportano una prevalenza compresa tra 0.3-8% nella popolazione pediatrica generale. ¹. Il 3-5% delle visite ambulatoriali pediatriche e il 25-30% delle visite di gastroenterologia pediatrica sono dovute alla stipsi cronica. Nel 90-95% dei casi si tratta di stipsi idiopatica o funzionale, soltanto nel 5% dei casi si tratta di stipsi organica ².

La diagnosi di stipsi cronica funzionale è essenzialmente clinica: un'anamnesi accurata, un attento esame obiettivo, comprendente l'esplorazione rettale, sono fondamentali per un corretto inquadramento diagnostico. All'anamnesi i quesiti da porre riguardano: l'emissione di meconio alla nascita, l'età di insorgenza del problema, le caratteristiche dell'alvo, assunzione di posizioni antalgiche, presenza di anomalie urinarie. All'esame obiettivo sono importanti la palpazione dell'addome, per riconoscere masse addominali, l'ispezione perianale e perineale, per escludere la presenza di fissurazioni e ragadi perianali, l'esplorazione rettale, per verificare la presenza di feci in ampolla; ed infine la determinazione della sensibilità perianale, per escludere malattie neurologiche del midollo spinale. ³. Il trattamento della stipsi funzionale può essere suddiviso in 4 fasi: educazione, con demistificazione del problema e alleanza terapeutica; eliminazione dell'ingombro fecale per os o per via rettale; prevenzione del riaccumulo di feci, attraverso l'uso di rammollitori fecali (lattulosio, lattitolo, polietilenglicole), associati ad un incremento dell'apporto di fibre nella dieta e ad un adeguato toilet training; sospensione della terapia ⁴.

BIBLIOGRAFIA

1. Loening-Baucke V. Chronic constipation in children. *Gastroenterology* 1993;105:1557-64.
2. Benninga MA. Children with constipation: what happens to them when they grow up? *Scand J Gastroenterol Suppl* 2004;241:23-6.
3. Rasquin A, Di Lorenzo C, Forbes D, Guirlades E, Hyams JS, Staiano A, Walzer LS. Childhood functional gastrointestinal disorders: child/adolescent. *Gastroenterology* 2006;130:1527-37.
4. Baker SS, Liptak GS, Colletti RB, Croffie JM, Di Lorenzo C, Ector W et al. Constipation in infants and children: evaluation and treatment. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 1999;29:612-26.

Lettere

LA STIPSI CRONICA NELL'ANZIANO

I. VANTINI

Dipartimento di Scienze Biomediche e Chirurgiche
Unità Complessa di Gastroenterologia
Università degli Studi di Verona

La stipsi cronica nell'anziano è un disturbo molto comune, con prevalenza aumentata rispetto alle altre età, con valori del 20-40% nella popolazione generale se si considera solo la stipsi self-reported. Non esiste tuttavia una relazione lineare tra età e prevalenza della stipsi nella popolazione generale, anche se è effettivamente vero che la stipsi self-reported è aumentata nella terza età, soprattutto nel sesso femminile, e ciò sembra documentabile da un aumentato consumo di lassativi nelle fasce di età superiori ai 65 anni.

Esiste una certa differenza nella descrizione della stipsi tra l'adulto e l'anziano: nel primo il dato maggiormente rilevante e valorizzato dal paziente è la riduzione della frequenza delle evacuazioni associata a feci dure, nel secondo è maggiormente percepita come una condizione contrassegnata dalla necessità di uso di lassativi, da ponzamenti prolungati e difficili, da evacuazione incompleta e difficile. Peraltro, vi sono evidenze che la percezione di stipsi sia eccedente la sua reale prevalenza, in quanto l'uso dei lassativi è superiore a quanto appare necessario. Peraltro, non si tratta solo di una impressione diffusa a tutta la popolazione adulta, in quanto effettivamente alcune sottopopolazioni, come gli anziani istituzionalizzati, presentano una realmente aumentata prevalenza di stipsi, secondi i criteri canonici per questo disturbo. È il caso dei soggetti che vivono presso case di riposo, residenze assistite e nei pazienti ospedalizzati.

In ogni caso, nella terza età la stipsi appare essere particolarmente mal tollerata, anche quando il disturbo non soddisfa i Criteri di Roma III. Nell'anziano essa è in grado di compromettere la qualità di vita, si associa ad un elevato uso di lassativi e di clisteri, ed in genere i pazienti lamentano uno scarso grado di soddisfazione dei trattamenti che vengono spesso percepiti come inefficaci. L'invecchiamento è stato descritto influenzare la funzione motoria colonica, ma non quella del piccolo intestino e lo svuotamento gastrico. Il processo fisiologico dell'invecchiamento sembra ridurre le capacità propulsive del colon; tuttavia, la notevole riserva funzionale fisiologica finisce per rendere clinicamente non rilevante tale alterazione (che è stata anche documentata sperimentalmente nell'animale), ed un certo declino nella funzione motoria del colon non rappresenta quindi un evento inevitabile e costante nel soggetto che sta invecchiando. Tuttavia, l'invecchiamento si associa ad una aumentata probabilità di sindrome del perineo discendente, di alterazione della muscolatura addominale, di difficoltà nella capacità di espulsione di un pallone rettale, e ciò comporta una complessa interazione fra stipsi da deficitaria espulsione ed incontinenza fecale.

Se nell'adulto la stipsi cronica non rappresenta una condizione che comporti particolari conseguenze, nell'anziano può portare a complicanze quali ostruzione intestinale, volvolo del sigma, impatto fecale. Inoltre, l'uso di lassativi può produrre crampi addominali, al-

terazioni idro-elettrolitiche, malassorbimento che può contribuire a gradi sia pur lievi-moderati di malnutrizione nel grande anziano e nei pazienti che risiedono in residenze assistite o sono ospedalizzati. Inoltre, nei soggetti oltre i settanta anni è frequente riscontrare megarecto che costituisce un terreno comune per forme severe di stipsi, ma anche di incontinenza fecale da overflow, attraverso il meccanismo dell'impatto fecale e di una sensibilmente ridotta sensibilità rettale alla distensione. Nell'anziano l'impatto fecale è più frequente nei soggetti affetti da demenza, limitata motilità fisica, ridotta sensibilità rettale e ciò può portare anche a complicanze maggiori come ulcera stercoracea e perforazione colonica.

Numerosi fattori possono contribuire alla stipsi nell'anziano ed alcuni di questi sono veri e propri determinanti della stipsi. Tra questi maggiormente indagati e convincenti appaiono essere l'età, il sesso femminile, un risotto introito calorico, probabilmente anche una riduzione nell'assunzione di fibre. L'anziano spesso non è in grado di regolare l'assunzione di alimenti, sviluppando una sorta di "anoressia fisiologica" per alterazione di alcuni neurotrasmettitori e di sistemi regolati da agenti oppioidi endogeni. Peraltro, anche la depressione psichica gioca un ruolo rilevante.

Piuttosto frequente – e comunque da indagarsi sempre in ambito anamnestico – è la stipsi correlata all'uso di alcune classi di farmaci quali gli anticolinergici, sali di ferro, calcio-antagonisti e oppiacei, soprattutto nei soggetti istituzionalizzati. Sorprendentemente, l'uso di antidepressivi non sembra associarsi – al momento del loro inizio – ad un incremento dell'uso di lassativi. Tuttavia, il setting entro il quale l'anziano vive e il grado di indipendenza fisica (e di mobilità) e psichica costituiscono i determinanti maggiori nella stipsi dell'anziano. Infatti, una reale differenza nella prevalenza, nei fattori di rischio, nella severità e nelle conseguenze della stipsi si osserva tra soggetti anziani sani ed indipendenti che vivono al proprio domicilio, anziani che vivono presso case di riposo, anziani che vivono presso residenze sanitarie assistite e pazienti ospedalizzati e disabili, con un progressivo incremento del tasso di stipsi in queste classi di anziani. Il rischio relativo di stipsi nella popolazione anziana è direttamente correlato con due fattori principali e cioè l'età e l'indipendenza fisica e mentale. Inoltre, modificazioni nel setting nel quale l'anziano vive, ad esempio l'ingresso presso una residenza sanitaria assistita od una casa di riposo, può indurre la comparsa di stipsi ed un inizio od incremento nell'uso di lassativi e di clisteri a causa del cambiamento ambientale e di alcune abitudini, quali quelle alimentari, con riduzione dell'introito calorico globale, ma anche a causa dell'uso di nuovi farmaci. Va peraltro ricordato che in questi pazienti la causa più frequente di incontinenza fecale per feci liquide è l'uso inappropriato di lassativi a causa di una stipsi.

Nell'approccio pratico alla stipsi nell'anziano si possono identificare tre livelli, una volta accertata l'assenza di patologie organiche. Il primo livello, se apparentemente ricalca quello dei provvedimenti della stipsi dell'adulto, in realtà presenta considerevoli differenze nelle precondizioni all'approccio terapeutico e cioè una valutazione multidimensionale, farmacologica, psicologica e motivazionale dell'anziano ed una analisi puntuale del setting entro cui egli vive.

Il secondo livello è dato da provvedimenti farmacologici che dovrebbero considerare lassativi non irritanti come lattulosio, lactitolo o piccole ed occasionali assunzioni di magnesio, ma soprattutto di polietilenglicole che ha dimostrato la sua efficacia e sicurezza, e che viene di fatto a veicolare il contenuto idrico intestinale a livello colonico.

Il terzo livello è rappresentato dall'uso di lassativi irritanti e da clisteri, con una particolare attenzione alla prevenzione dei fecalomi ed una gestione ragionevolmente efficace della potenziale incontinenza fecale per feci liquide.

È in questo secondo e terzo contesto che l'approccio è multidisciplinare e prevede attitudini e strategie anche di tipo riabilitativo.

BIBLIOGRAFIA

1. Drossman DA. The functional gastrointestinal disorders and the Rome III process. *Gastroenterology* 2006;130:1377-1390.
2. Kamm MA. Constipation and its management. *BMJ* 2003;327:459-60.
3. Corazziari E, Badiali D, Habib FI, Reboa G, Pitto G, Mazzacca G, Sabbatini F, Galeazzi R, Cilluffo T, Vantini I, Bardelli E, Baldi F. Small volume ISO-osmotic polyethylene glycol electrolyte balanced solution (PMF-100) in the treatment of chronic nonorganic constipation. *Dig Dis Sci* 1996;41:1636-1642.
4. Ramkumar D, Rao SS. Efficacy and safety of traditional medical therapies for chronic constipation: systematic review. *Am J Gastroenterol* 2005;100:936-971.
5. Johanson JF, Kralstein J. Chronic constipation: a survey of the patient perspective. *Aliment Pharmacol Ther* 2007;25:599-608.
6. Bassotti G, Chiarioni G, Vantini I, Betti C, Fusaro C, Pelli MA, Morelli A. Anorectal manometric abnormalities and colonic propulsive impairment in patients with severe chronic idiopathic constipation. *Dig Dis Sci* 1994;39:1558-1564.
7. Whitehead WE, Corazziari E, Prizont R, Senior JR, Thompson WG, Veldhuyzen Van Zanten SJO. Definition of a responder in clinical trials for functional gastrointestinal disorders: report on a symposium. *Gut* 1999;45(suppl II):II78-II79.



Lecture

STIPSI CRONICA SECONDARIA IRREVERSIBILE

D. BADIALI, I. BIVIANO

Dipartimento Scienze Cliniche

Università degli Studi Sapienza di Roma

La stipsi cronica può essere secondaria a malattie croniche, intestinali o sistemiche, oppure all'uso di farmaci stiptizzanti¹. Si tratta di una condizione irreversibile, spesso ingravescente, che pone seri problemi di gestione per la qualità di vita e per il rischio di complicanze anche gravi. Le situazioni più frequenti sono rappresentate da pazienti con malattie neurologiche, da soggetti, soprattutto anziani, che assumono terapie multiple, da pazienti oncologici in terapia del dolore con oppioidi.

L'attività motoria del colon si divide in segmentante e propagata. Le contrazioni segmentanti sono finalizzate a miscelare il contenuto intestinale, mentre quelle propagate consentono lo spostamento del contenuto nel lume. Questi eventi sono regolati da meccanismi endocrini, paracrini, neuroendocrini e autocrini. Il controllo del sistema nervoso è garantito dall'innervazione estrinseca ad opera del sistema nervoso autonomo, con azione di modulazione, e da un sistema intrinseco rappresentato dal Sistema Nervoso Enterico (SNE).

Le fibre parasimpatiche sono fornite, per il colon destro, dal nervo vago, con effetto prevalentemente inibente, mentre i nervi pelvici originati a livello S₂-S₃, innervano il colon sinistro e il retto stimolandone l'attività motoria propagata. Le fibre ortosimpatiche derivano dal sistema spinale toracolombare (T₂-L₂) con motoneurone postgangliare situato nei gangli paravertebrali.

Il SNE è formato da neuroni afferenti, efferenti e d'interconnessione, raggruppati nel plesso mioenterico, situato tra i fasci della muscolatura liscia, e nel plesso sottomucoso. I principali neurotrasmettitori utilizzati dal SNE nel controllo dall'attività motoria del colon sono l'acetilcolina, con funzione eccitatoria, il peptide intestinale vasoattivo (VIP) e l'ossido nitrico (NO₂), che invece presentano azione inibitoria, e la serotonina che legandosi a recettori diversi (5-HT₃ e 5-HT₄) sembra modulare l'attività motoria regolando il riflesso peristaltico.

L'attività motoria del colon può essere quindi alterata per miopatie che interessino la muscolatura liscia, per lesioni neurologiche a livello del sistema nervoso (enterico, centrale, periferico), per azione di farmaci (Tabella 1) che interferendo con i neurotrasmettitori o con recettori a vari livelli possono causare un rallentato transito intestinale.

Stipsi può essere anche causata da una defecazione ostacolata per mancanza di percezione del riempimento rettale, e/o per comportamento dissinergico tra rilasciamento pelvico e attivazione del torchio addominale, e/o per una insufficiente spinta dovuta alla paresi dei muscoli addominali.

Il livello della lesione, la natura della malattia e/o del farmaco, possono fornire informazioni utili sulle strutture e i meccanismi alterati, ma frequentemente alterazioni del transito colico e della defecazione si associano in vario modo. È quindi utile nei casi difficili, ricorrere ad esami funzionali per discriminare il meccanismo patogenetico prevalente.

La gestione dei pazienti con stipsi secondaria irreversibile richiede

de un approccio finalizzato a ricercare la modalità che assicuri un costante e sufficiente svuotamento intestinale e non predisponga a complicanze, e senza interferire con la qualità di vita.

Se il paziente assume farmaci stiptizzanti (Tabella 1) è opportuno, dove possibile, sospenderli o sostituirli, prima di intraprendere una terapia con lassativi. Affrontando un paziente con grave stipsi secondaria, prima di iniziare qualsiasi trattamento, è necessario verificare l'eventuale presenza di impatto fecale; in tal caso è indispensabile rimuovere meccanicamente i fecalomi con clisteri ripetuti e, se necessario, con la frantumazione manuale o endoscopica. La dieta ad alto residuo con integratori di fibre, aumentando la massa fecale può indurre accelerazione del transito intestinale, ma la risposta non è costante e anzi nei pazienti in stato avanzato di malattia, in cui vi è spesso un'insufficiente idratazione, le fibre possono essere dannose sino a causare episodi (sub)occlusivi.

TABELLA 1 - Stipsi Secondaria

> MALATTIE INTESTINALI

- **Alterazioni Anatomiche:** stenosi (neoplastiche, post-ischemiche, malattia diverticolare), esiti di chirurgia, ragade anale, megacolon
- **Alterazioni SNE¹:** morbo di Hirshsprung, neuro displasie

> MALATTIE SISTEMICHE

- **Disordini endocrino-metabolici:** diabete mellito, ipotiroidismo, ipercalcemia, ipopotassiemia
- **Malattie Neurologiche:** Parkinsonismi, neuropatia autonoma del diabete, lesioni midollari, lesioni del lobo frontale, ictus, demenza, sclerosi multipla
- **Miopatie:** sclerosi sistemica, amiloidosi, distrofie muscolari
- **Disordini Psicologici:** depressione, disordini del comportamento alimentare, disturbo di somatizzazione, sindrome ansiosa

> FARMACI

- **Prescrizione Medica:** oppiacei, anticolinergici, antiipertensivi, antidepressivi triciclici, antiparkinsoniani, antipsicotici, diuretici, simpaticomimetici
- **Autoprescrizione:** antistaminici, integratori di calcio, integratori di ferro, antidiarroici, FANS², antiacidi contenenti calcio e alluminio.

¹ Sistema Nervoso Enterico; ² Farmaci Anti-infiammatori Non Steroidei.

Stipsi Indotta da Oppioidi

La stipsi cronica rappresenta l'effetto collaterale e, frequentemente, più disabilitante della terapia del dolore con oppioidi². Tra i pazienti trattati con oppioidi per dolore cronico, il 97% ottiene il controllo del dolore, ma di questi il 95% accusa stipsi e soltanto il 46%, pur facendo uso di lassativi, riferisce un controllo soddisfacente dell'alvo.

Ci sono tre tipi di recettori oppioidi, mu (μ) delta (δ) kappa (κ), ma clinicamente assumono un ruolo prevalente i recettori μ che possono essere stimolati dagli oppioidi endogeni (endorfine, encefaline e dinorfine) e dagli oppioidi esogeni, come morfina e codeina. Essi sono presenti nel sistema nervoso centrale, con un ruolo fondamentale nel controllo del dolore, e nel tratto gastroenterico. Qui il loro ruolo non è ben noto, ma sembra che contribuiscano alla regolazione della motilità intestinale, provocando tra l'altro: rallentato transito intestinale, incremento del tono anale a

riposo e minore rilasciamento anale durante distensione dell'ampolla rettale, meccanismi che possono provocare stipsi rispettivamente da rallentato transito e da defecazione dissinergica.

Il trattamento della stipsi da oppiacei si avvale attualmente dell'associazione di lassativi emollienti (docusato sodico) e stimolanti (bisacodile, sodio picosolfato, senna); recentemente è stata proposta la somministrazione di soluzioni elettrolitiche con Macrogol. Recentemente sono stati sviluppati antagonisti periferici che non interferiscono centralmente con l'effetto antalgico né causano sintomi generali da astinenza. Tra questi il Metilnaltrexone e l'Alvimopan sono antagonisti per i recettori μ , con selettività periferica, non passando la barriera ematoencefalica. È dimostrato che antagonizzano il ritardo del transito intestinale indotto dagli oppioidi e studi clinici hanno mostrato l'efficacia nella terapia della stipsi da oppioidi, senza presentare antagonismo a livello centrale. Effetti collaterali, dose dipendenti, sono crampi addominali, flatulenza, nausea, vomito, diarrea ³.

Stipsi Secondaria a Malattie Neurologiche

Lesioni del sistema nervoso centrale, periferico ed enterico possono causare stitichezza con presentazione clinica simile, alterando il transito lungo il colon-retto e/o l'atto della defecazione.

La deconnessione del parasimpatico sacrale dal controllo inibente dei centri superiori, dovuto a lesioni midollari prossimali a S2-S3, causa incremento dell'attività motoria segmentante e riduzione di quella propagata, ⁴ con rallentamento del transito intestinale, soprattutto a sinistra ⁵. Tempo di transito prolungato è stato descritto anche in malattie neurologiche che interessano centri spinali (malattia di Parkinson, lesioni vascolari cerebrali ecc.).

Nei pazienti neurolesi la defecazione può essere compromessa per alterazione dei riflessi e/o per un insufficiente controllo volontario. Una lesione prossimale ai centri sacrali, con la perdita del controllo inibitorio, induce iperattività anale e rinforzo della risposta eccitatoria dei riflessi sacrali, quindi, ai tentativi di ponzamento, all'incremento della pressione addominale, lo sfintere anale esterno risponde con una contrazione dissinergica che ostacola la defecazione ⁶. Una condizione simile è stata descritta in pazienti Parkinsoniani, e con sclerosi multipla, nei quali lo sfintere anale esterno non si rilassa durante ponzamento.

Altre cause di una defecazione inefficace possono essere la perdita della sensibilità, un'elevata compliance rettale, la paralisi della muscolatura addominale e/o pelvica.

La gestione dei pazienti neurolesi con stipsi richiede un approccio graduale per ricercare la modalità più idonea ad assicurare un costante e sufficiente svuotamento intestinale che eviti la formazione di fecalomi, e nello stesso tempo non li ponga a rischio d'incontinenza fecale. Considerando i meccanismi fisiopatogenetici della stitichezza bisogna tenere presente un duplice obiettivo terapeutico: facilitare la progressione delle feci nell'ampolla rettale e assicurare un efficace svuotamento rettale prevedendo evacuazioni ad intervalli fissi.

Lassativi di massa (psyllium, crusca, glucomannano) con un adeguato apporto di liquidi (1500 ml/die di acqua) possono incrementare la frequenza delle evacuazioni in pazienti paraplegici e

parkinsoniani, ma la risposta è incostante e pertanto va attentamente controllata.

Quando è necessario ricorrere a lassativi orali, è opportuno iniziare con gli osmotici e, per la minore presenza di effetti indesiderati, con le soluzioni elettrolitiche con Macrogol, che ottengono accelerazione del transito intestinale, aumentano la frequenza delle evacuazioni, migliorano la consistenza delle feci con riduzione dello sforzo evacuativo ⁷. Il loro effetto è proporzionale alla dose che è facilmente modulabile, permettendone la personalizzazione. La loro efficacia in soggetti parkinsoniani è stata dimostrata con uno studio controllato ⁸.

Anche nel caso di ricorso a lassativi stimolanti è bene preferire quelli scarsamente assorbibili (bisacodile, picosolfato di sodio). Per instaurare un regime terapeutico è sufficiente una frequenza di somministrazione pari a 2-3 volte la settimana, con la dose minima in grado di stimolare l'evacuazione senza provocare diarrea.

In alcuni casi è stato proposto il confezionamento di una stomia continentale nel colon prossimale (cieco o appendice) per mezzo della quale eseguire dei clisteri anterogradi (MACE: Malone Antegrade Continence Enema), con i quali si ottiene l'evacuazione in un intervallo di 15-45 min. L'indicazione è però limitata a stipsi di lieve entità senza alterazioni dell'evacuazione ed è gravato da frequenti effetti collaterali.

Quando c'è una perdita completa della sensibilità retto-anale, è necessario stimolare la defecazione mediante stimoli esterni meccanici e/o farmacologici, proponendo al paziente di provarli in modo sequenziale (Tabella 2) al fine di identificare quello con il quale ottenere un'evacuazione soddisfacente, con il massimo di autonomia ⁹.

TABELLA 2 - *Stimoli sequenziali* per stimolare l'evacuazione in pazienti neurolesi*

1. Massaggio o percussione addominale
2. Massaggio perianale
3. Digitazione ano-rettale o massaggio intra-anale
4. Supposta di glicerina
5. Supposta di lassativo da contatto
6. Clistere di volume ridotto (100-250 cc), ± supposta
7. Lassativo orale osmotico
8. Lassativo orale stimolante
9. Irrigazione Tans-Anale Autonoma (Peristeen)
10. Clistere evacuativo (1500 cc) ± lassativo di contatto

N.B.: Ricorrere allo stimolo successivo soltanto in caso di insuccesso di quello precedente

Recentemente, per i pazienti paraplegici è stato proposto un sistema d'irrigazione intestinale ¹⁰ costituito da una sacca per clistere corredata da un catetere con un palloncino ed una pompa, in modo che il paziente possa autonomamente introdursi il catetere, tenerlo in posizione con il palloncino gonfiato per evitare reflusso del liquido infuso, e irrigare il retto-colon creando con la pompa manuale una pressione nella sacca. Questo sistema è in grado di migliorare la stitichezza, l'incontinenza e la qualità di vita, ma non modifica l'uso dei lassativi orali ed inoltre in circa un terzo dei casi può presentare problemi tecnici.

Lecture

BIBLIOGRAFIA

1. Talley NJ, Jones Michael, Stat C, Dubois D. Risk factors for chronic constipation based on a general practice sample. *Am J Gastroenterol* 2003;98:1107-1111.
2. Walsh TD. Prevention of opioid side effects. *J Pain Symptom Manage* 1990;5:362-7.
3. Thomas J, Karver S, Cooney GA, et al. Methylnaltrexone for opioid-induced constipation in advanced illness. *N Engl J Med* 2008; 358:23-43.
4. Glick ME, Meshkinpour H, Haldeman S, et al. Colonic dysfunction in patients with thoracic spinal cord injury. *Gastroenterology* 1984; 86:287-294 .
5. Menardo G, Bausano G, Corazziari E, et al. Large bowel transit in paraplegic patients. *Dis Colon Rectum* 1987;30:924-928.
6. Vallès M, Vidal J, Clavé P, Mearin F. Bowel dysfunction in patients with motor complete spinal cord injury: clinical, neurological, and pathophysiological associations. *Am J Gastroenterol* 2006;101:2290-9.
7. Corazziari E, Badiali D, Habib FI, et al. Small volume isosmotic polyethylene glycol electrolyte balanced solution (PMF-100) in treatment of chronic nonorganic constipation. *Dig Dis Sci* 1996; 41:1636-1642.
8. Zangaglia R, Martignoni E, Glorioso M, et al. Macrogol for the Treatment of Constipation in Parkinson's Disease. A Randomized Placebo-Controlled Study. *Movement Disorders* 2007;22:1239-44.
9. Badiali D, Bracci F, Castellano V, et al. Sequential treatment of chronic constipation in paraplegic subjects. *Spinal Cord* 1997;35: 116-120.
10. Christensen P, Bazzocchi G, Coggrave M, et al. A randomized, controlled trial of transanal irrigation versus conservative bowel management in spinal cord-injured patients. *Gastroenterology* 2006;131:738-47.



Indice Autori Relatori al Congresso

	<i>Pagina</i>
Badiali D	130
Barbara G	29, 44
Basilisco G	23
Bassotti G	52
Bazzocchi G	78
Biondi M	46, 115
Candeloro L	21, 24
Cervigni M	50
Chiarioni G	112
Corazziari ES	11, 80
Corsetti M	54
Cucchiara S	43
Cuomo R	73
D'Amato M	82
De Giorgio R	29, 44
Donelli G	107
Guslandi M	110
Habib FI	24
Indinnimeo M	121
Inghilleri M	41
La Torre F	124
Pace F	119
Pescatori M	56
Staiano A	127
Stanghellini V	29, 44, 75
Vantini I	128

ATTIVITÀ DELL'ANEMGI ONLUS

RICERCA

Premio ANEMGI 2008 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 2008 un premio di € 1.033,00 al lordo delle ritenute di legge per un ricercatore di età inferiore ai 35 anni (al 31 Dicembre 2008) 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 2008 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}

