



**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)
© 2009 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 TERZA PARTE

Congresso ANEMGI ONLUS

**GESTIONE DIAGNOSTICO-TERAPEUTICA DEL PAZIENTE CON
DISTURBI CRONICI GASTROINTESTINALI**

ROMA, 23-24-25 SETTEMBRE 2009
SHERATON Roma Hotel & Conference Center - Viale del Pattinaggio 100

Indice
of contents

Programma Informazioni Generali 84

Lecture 85

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

ATTIVITÀ DELL'ANEMGI ONLUS 111

GESTIONE DIAGNOSTICO-TERAPEUTICA DEL PAZIENTE CON DISTURBI CRONICI GASTROINTESTINALI

Roma, 23-24-25 Settembre 2009

SHERATON Roma Hotel & Conference Center Viale del Pattinaggio 100, Roma

PRESIDENTE Professor Enrico S. Corazziari

Coordinatore
Emanuela Crescini

Numerose malattie e disturbi gastrointestinali (GI) sono cronici o ricorrenti, si manifestano con ricadute sintomatologiche e/o complicanze. Nella gestione di pazienti adulti ed in età pediatrica affetti da malattie e disturbi cronici GI, è importante razionalizzare il percorso diagnostico-terapeutico in funzione degli episodi di ricaduta e della prevenzione delle complicanze. La conoscenza e la condivisione di algoritmi diagnostici-terapeutici è utile come guida di come e quando eseguire gli esami, limitandone l'invasività, e di come indirizzare i tempi e le scelte terapeutiche in un'ottica di contenimento della spesa sanitaria.

FACULTY

Alvaro D, Angelico M, Annese V, Annibale B, Ardizzone S, Atili AF, Badiali D, Baldi F, Barbara G, Basilisco G, Basso N, Bassotti G, Bazzocchi G, Biondi M, Blandizzi C, Campieri M, Chirletti P, Cicala M, Corazziari ES, Corsetti M, Cucchiara S, Cuomo R, De Giorgio R, Di Lorenzo C, Ferretti G, Guslandi M, Habib FI, Kellow J, Kohn A, Leonetti F, Marzio L, Pace F, Pallone F, Pallotta N, Passaretti S, Papi C, Pescatori M, Piacentino D, Piretta L, Ravelli AM, Scarpignato C, Severi C, Staiano A, Stanghellini V, Tarsitani L, Tonelli F, Vecchi M, Vernia P

PROGRAMMA

MERCOLEDÌ 23 SETTEMBRE 2009

ore 12.30 - 14.00 REGISTRAZIONE PARTECIPANTI

ore 14.00 - 20.30 SESSIONI SCIENTIFICHE

ore 14.00 - 14.30 PRESENTAZIONE DI CASI CLINICI Faculty

ore 14.30 - 19.30

► MALATTIE INFIAMMATORIE CRONICHE INTESTINALI

Presidente Atili AF, Roma - Moderatore Pallone F, Roma

ASPETTI GENETICI Annese V, Foggia ore 14.30 - 14.50

MALATTIA DI CROHN ore 14.50 - 17.10

- Storia naturale Papi C, Roma
- La diagnosi precoce delle recidive dopo resezione ileale Pallotta N, Roma
- **Terapia e Casi Clinici**
 - Terapia tradizionale Campieri M, Bologna
 - Terapia biologica
 - Farmaci in uso e quelli futuri Pallone F, Roma
 - Adalimumab nel trattamento a lungo termine Ardizzone S, Milano
 - Terapia chirurgica Tonelli F, Firenze
- La Malattia di Crohn nei bambini Cucchiara S, Roma

Coffee Break ore 17.10 - 17.40

Presidente Alvaro D, Roma - Moderatore Campieri M, Bologna

RETTOCOLITE ULCEROSA ore 17.40 - 19.10

- Storia naturale e Prevenzione delle complicanze Kohn A, Roma
- **Terapia e Casi Clinici**
 - Recidive severe Vernia P, Roma
 - Colite distale/Proctiti Vecchi M, Milano
 - Terapia chirurgica Chirletti P, Roma

I RISCHI D'INFEZIONE NEL PAZIENTE IMMUNODEPRESSO ore 19.10 - 19.30

- Diagnosi e Terapia Ferretti G, Roma

ore 19.30 - 20.00

► NUOVE LINEE GUIDA INTERNAZIONALI PER L'APPROCCIO AL BAMBINO CON REFLUSSO GASTROESOFAGEO Staiano A, Napoli

ore 20.00 - 20.30

► TERAPIA DEL PAZIENTE OBESO: DALLA DIETA ALLA CHIRURGIA BARIATRICA Basso N, Roma

GIOVEDÌ 24 SETTEMBRE 2009 ore 8.30 - 19.00

ore 8.30 - 8.45 PRESENTAZIONE DI CASI CLINICI Faculty

Presidente Angelico M, Roma - Moderatore Corazziari ES, Roma

ore 8.45 - 9.05

► **DIAGNOSTIC ALGORITHMS FOR MAIN GASTROINTESTINAL SYMPTOMS** International Consensus, Rome Foundation guidelines*

Kellow J, Sydney, Australia

ore 9.05 - 10.00

► **DISPEPSIA FUNZIONALE**

- Definizione e storia naturale (Rome III Criteria) e Algoritmo diagnostico* Stanghellini V, Bologna
- Terapia e Casi Clinici Corsetti M, Milano

Coffee Break ore 10.00 - 10.30

ore 10.30 - 13.00

► **SINDROME INTESTINO IRRITABILE E DIARREA CRONICA (ROMA III)**

- Algoritmi diagnostici* Badiali D, Roma
 - Sindrome Intestino Irritabile
 - Diarrea cronica
- Il ruolo dell'Acqua Blandizzi C, Pisa
- Il ruolo degli Integratori
 - Fibre Pace F, Milano
 - Probiotici Guslandi M, Milano
 - Menta Piperita Marzio L, Pescara
- Terapia farmacologia Barbara G, Bologna

Snack Light Lunch ore 13.00 - 14.00

Presidente Corazziari ES, Roma - Moderatore Scarpignato C, Parma

ore 14.00 - 17.30

► **STIPSI FUNZIONALE**

- Algoritmi diagnostici*
 - Stipsi funzionale Habib FI, Roma
 - Disordini della defecazione Basilisco G, Milano
- **Terapia**
 - Fibre Bassotti G, Perugia
 - Probiotici - Simbiotici Bazzocchi G, Imola
 - Lassativi Scarpignato C, Parma
 - Stipsi e Macrogol una revisione critica dei risultati Passaretti S, Milano
 - Macrogol indicazioni nel trattamento della stipsi Corazziari ES, Roma
 - Nei bambini Staiano A, Napoli
 - Fisioterapia e biofeedback Badiali D, Roma
 - Chirurgica Pescatori M, Roma

Coffee Break ore 17.30 - 18.00

ore 18.00 - 18.30

► **TRATTAMENTO NEUROPSICOLOGICO DEI DISTURBI FUNZIONALI GASTROINTESTINALI**

Biondi M - Piacentino D - Tarsitani L, Roma

ore 18.30 - 19.00 DISCUSSIONE DI CASI CLINICI Faculty

* Presentazione in anteprima esclusiva e commenti su algoritmi diagnostici International Consensus, © Rome Foundation guidelines

VENERDÌ 25 SETTEMBRE 2009 ore 8.00 - 16.00

ore 8.00 - 8.30 PRESENTAZIONE DI CASI CLINICI Faculty

Presidente De Giorgio R, Bologna - Moderatore Ravelli AM, Brescia

ore 8.30 - 9.00

► **DISORDINI FUNZIONALI GASTROINTESTINALI NEL BAMBINO** Di Lorenzo C, Columbus, Ohio, USA

ore 9.00 - 9.30

► **NEUROPLASTICITÀ GASTROENTERICA. DAI GENI ALL'INFIAMMAZIONE** De Giorgio R, Bologna

ore 9.30 - 9.50

► **I DISTURBI NEUROGASTROENTEROLOGICI NEL BAMBINO** Ravelli AM, Brescia

Presidente Baldi F, Bologna - Moderatore Cuomo R, Napoli

ore 9.50 - 10.55

► **MALATTIA DA REFLUSSO GASTROESOFAGEO**

- Algoritmo diagnostico Cicala M, Roma
- Terapia Baldi F, Bologna
- Casi Clinici Cuomo R, Napoli

Coffee Break ore 10.55 - 11.20

ore 11.20 - 12.10

► **GASTRITI CRONICHE**

- Algoritmo diagnostico Annibale B, Roma
- Terapia dell'infezione HP e Casi Clinici Severi C, Roma

ore 12.10 - 13.00

► **IL PAZIENTE OBESO**

- Disturbi, malattie e complicanze gastrointestinali Piretta L, Roma
- Chirurgia bariatrica. Effetti fisiopatologici e metabolici Leonetti F, Roma

Snack Light Lunch ore 13.00 - 14.00

ore 14.00 - 15.30 DISCUSSIONE DI CASI CLINICI Faculty

ore 15.30 - 16.00

ECM - Compilazione dei questionari di apprendimento e schede di valutazione evento

Assegnati n. 13 Crediti Formativi ECM

Evento ECM n. 6958-9027185 per Medico Chirurgo

discipline principali Gastroenterologi e Gastroenterologi Pediatri, Medicina Interna, Medici di Medicina Generale (Medici di Famiglia), Chirurgia Generale, Pediatri

SEGRETERIA ORGANIZZATIVA

Messaggi International srl

Viale Piave 40/B - 20129 Milano

Tel +39 3497292510 +39 3336230140 Fax +39 027381635

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

Lecture

- *Sommario*
- *Lecture*

Sommario

Pagina

- **NEUROPLASTICITÀ GASTROENTERICA. DAI GENI ALL'INFIAMMAZIONE**
- 26 • NEUROPLASTICITÀ GASTROENTERICA: DAI GENI ALL'INFIAMMAZIONE**
 R. DE GIORGIO, C. FELICANI, V. NAPONELLI, C. CAPUTO, M. SERRA, V. GRASSO, G. BARBARA, C. CREMON, R.F. COGLIANDRO, A. GORI, P. CLAVENZANI*, V. STANGHELLINI, L. FRONZONI, M. TONINI[^], R. CORINALDESI
*Dipartimenti di Medicina Clinica e *Dipartimento Morfofisiologia Veterinaria e Produzioni Animali (DIMORFIPA), Università di Bologna; ^Dipartimento di Medicina Legale, Scienze Forensi e Farmaco - Tossicologia, Università di Pavia* 89
- **I DISTURBI NEUROGASTROENTEROLOGICI NEL BAMBINO**
- 27 • I DISTURBI NEUROGASTROENTEROLOGICI NEL BAMBINO**
 A. RAVELLI
Clinica Pediatrica Università di Brescia - Ospedale dei Bambini, Brescia 91
- **MALATTIA DA REFLUSSO GASTROESOFAGEO**
- 28 • MALATTIA DA REFLUSSO GASTROESOFAGEO: ALGORITMO DIAGNOSTICO**
 M. CICALA
Dipartimento di Malattie Digestive, Università Campus Biomedico, Roma 92
- 29 • MALATTIA DA REFLUSSO GASTRO-ESOFAGEO: LA TERAPIA**
 F. BALDI
Unità per lo Studio dei Disordini della Motilità digestiva, Policlinico S.Orsola-Malpighi - Bologna 94
- 30 • IL PAZIENTE CON MRGE REFRAATTARIO ALLA TERAPIA CON INIBITORI DELLA POMPA PROTONICA**
 R. CUOMO, ME. BOTTIGLIERI [§]
Gastroenterologia, Dipartimento di Medicina Clinica e Sperimentale Azienda Ospedaliera Universitaria "Federico II" - Napoli; [§]UOSD Celiachia e Malattie Motorie Digestive, PO Marcanise, ASL Caserta 97
- **GASTRITI CRONICHE**
- 31 • GASTRITI CRONICHE: ALGORITMO DIAGNOSTICO**
 B. ANNIBALE
UOC Malattie dell'Apparato Digerente e del Fegato Ospedale Sant'Andrea - Università degli Studi Sapienza di Roma 99
- 32 • TERAPIA DELL'INFEZIONE DA HELICOBACTER PYLORI**
 C. SEVERI
Università di Roma "La Sapienza" Roma 102

Sommario

Pagina

► **IL PAZIENTE OBESO**

33 • IL PAZIENTE OBESO: DISTURBI, MALATTIE E COMPLICANZE GASTROINTESTINALI

L. PIRETTA

Dipartimento di Scienze Cliniche, Università degli Studi Sapienza di Roma

104

34 • CHIRURGIA BARIATRICA: EFFETTI FISIOPATOLOGICI E METABOLICI

F. LEONETTI, D. CAPOCCIA, G. BORGONUOVO, F. COCCIA, R. ASPRINO

Dipartimento di Scienze Cliniche, Università degli Studi Sapienza di Roma

107

NEUROPLASTICITÀ GASTROENTERICA: DAI GENI ALL'INFIAMMAZIONE

R. DE GIORGIO, C. FELICANI, V. NAPONELLI, C. CAPUTO, M. SERRA, V. GRASSO, G. BARBARA, C. CREMON, R.F. COGLIANDRO, A. GORI, P. CLAVENZANI*, V. STANGHELLINI, L. FRONZONI, M. TONINI[^], R. CORINALDESI

Dipartimenti di Medicina Clinica e

*Dipartimento Morfofisiologia Veterinaria e Produzioni Animali (DIMORFIPA), Università di Bologna;

[^]Dipartimento di Medicina Legale, Scienze Forensi e Farmaco - Tossicologia, Università di Pavia

Con il termine "neuroplasticità" si intende l'insieme dei fenomeni che determinano il *remodeling* molecolare e cellulare dei neuroni del sistema nervoso centrale (SNC) e/o periferico (SNP) in risposta a vari stimoli, siano essi di natura fisiologica che patologica^{1,2}. Usualmente tale *remodeling* è di natura adattativa, potendosi anche associare a fenomeni di "repair" (soprattutto in risposta ad una noxa), ma può anche coinvolgere meccanismi degenerativi e di morte cellulare programmata. Sebbene i fenomeni neuroplastici siano molto studiati nel SNC, soprattutto per comprendere le capacità adattative neuronali nell'ambito delle patologie neurodegenerative, poco è noto circa la neuroplasticità nel sistema nervoso enterico (SNE), la maggior componente neurale del SNP³. La definizione dei meccanismi di plasticità neuroenterica apre notevoli prospettive circa la caratterizzazione fisiopatologica e la gestione terapeutica di molte patologie gastrointestinali di notevole impatto nella pratica clinica quotidiana quali, ad esempio, le malattie infiammatorie croniche e le cosiddette malattie funzionali dell'apparato digerente.

Il SNE è costituito da oltre 100 milioni di neuroni (oltre ad un sorprendente numero di cellule gliali che supera il miliardo, essendo il rapporto neuroni:glia di circa 1: 10) e, pur essendo parte integrante del SNP, ha la peculiarità di poter regolare l'attività gastrointestinale indipendentemente dall'innervazione estrinseca. In tal senso può virtualmente controllare tutte le funzioni gastrointestinali, quali motilità, attività secretoria, flusso sanguigno, rigenerazione della mucosa intestinale e diversi aspetti della risposta infiammatoria locale. I gangli del SNE sono organizzati in due plessi ganglionari maggiori, entrambi inclusi nello spessore dell'intero tratto digestivo, rispettivamente il plesso mienterico (di Auerbach) ed il plesso sottomucoso (di Meissner)⁴. In entrambi questi plessi si possono identificare classi neuronali funzionalmente distinte fra cui: neuroni sensitivi (o *intrinsic primary sensory neurons*, IPANs), in grado di ricevere ed elaborare informazioni provenienti dalle pareti dell'intestino concernenti ad esempio il grado di distensione ed il contenuto dell'intestino; motoneuroni, in grado di modulare, agendo attraverso un'ampia gamma di cellule effettrici (ad esempio le fibrocellule muscolari lisce) sia la motilità gastrointestinale che i processi secretivi e l'assorbimento intestinale; interneuroni, capaci di integrare le informazioni provenienti dai neuroni sensitivi per poi fornirle ai motoneuroni enterici. Esistono poi vari tipi di secretomotoneuroni e vasomotoneuroni, rispettivamente coinvolti nelle funzioni secretive/assorbitive dell'intestino e di controllo del tono vasale e quindi del flusso splan-

cnico⁴. I vari tipi di neuroni enterici sono sinapticamente connessi a formare circuiti neuronali riflessi che, di fatto, entrano in gioco nelle varie funzioni sopra menzionate^{3,4}. Sebbene i neuroni enterici siano cellule estremamente sensibili a varie noxae ed agenti patogeni, cominciano altresì ad accumularsi varie evidenze che indicano che il SNE possiede capacità adattative e di repair molto simili a quelle dimostrate dal SNC. Inoltre, come nel SNC, è stato dimostrato che le stesse cellule enterogliali contribuiscono all'attività del SNE e rispondono con modificazioni fenotipiche a diversi tipi di noxae. Sia il SNE che le cellule gliali ad esso associate, attraverso un *cross-talk* neuro-gliale, sono in grado di fornire una risposta adattativa a differenti stimoli, al fine di mantenere la delicata omeostasi dell'attività intestinale⁵.

Modificazioni neuroplastiche nel SNE si possono riscontrare sia in condizioni fisiologiche, quali ad esempio lo sviluppo e l'invecchiamento, che in diverse condizioni patologiche quali neuropatie del sistema enterico (malattia di Hirschsprung), malattie infiammatorie croniche intestinali, ma anche in patologie extraintestinali come ad esempio nel morbo di Parkinson. Tali modificazioni giocano un ruolo chiave anche nelle alterazioni funzionali dell'intestino riscontrabili nel contesto di una malattia infiammatoria intestinale, anche in siti distanti dalla sede del processo infiammatorio^{1,2}. In tali tessuti è possibile riscontrare, a livello microscopico, un'ampia gamma di alterazioni strutturali che vanno da un quadro di ipertrofia ed iperplasia cellulare fino a severa degenerazione e necrosi coinvolgenti gangli, fibre nervose e cellule gliali. Ad esempio, nei pazienti affetti da malattia di Crohn (MC), alterazioni strutturali di questo tipo si possono identificare in campioni di intestino prelevati sia in aree coinvolte dal processo infiammatorio che in campioni provenienti da aree apparentemente indenni. In biopsie a tutto spessore ottenute da pazienti con MC ed in alcuni casi di colite ulcerosa, le alterazioni neuroistopatologiche comprendono ipertrofia ed iperplasia dei tronchi nervosi a livello di mucosa, sottomucosa e del plesso mienterico. In entrambe le condizioni patologiche può essere presente un denso infiltrato infiammatorio che circonda le fibre nervose ed i gangli mienterici e/o sottomucosi (ossia una vera e propria *ganglionite*) predittivo di recidive se osservate in corso di MC⁶.

Una delle peculiarità del SNE è la capacità di sintetizzare, immagazzinare e rilasciare, in risposta a differenti stimoli, una vasta gamma di trasmettitori/mediatori. Fra questi, quelli maggiormente studiati fino ad ora, sia in modelli animali che nei pazienti con malattie infiammatorie croniche intestinali, sono la sostanza P (SP) ed il polipeptide intestinale vasoattivo (VIP)^{1,2}. La SP fa parte di una famiglia di peptidi strutturalmente correlati, nota come tachichinine, ed è contenuta sia nei neuroni enterici che nelle fibre afferenti primarie che si proiettano dai gangli delle radici dorsali. La componente neurale contenente SP è coinvolta sia nell'infiammazione neurogenica che nella nocicezione. Campioni di tessuto di pazienti con colite ulcerosa mostrano una quantità di neuroni mienterici SP-positivi tre volte superiore alla norma, spesso co-localizzati con i neuroni colinergici, sia nei tessuti infiammati che nei tratti più distanti⁷. Diversi studi hanno infatti dimostrato come un aumento dei neuroni SP positivi possa essere considerato un marker di colite ulcerosa; alla stessa maniera è stata dimostrata una importante *up-regulation* dei recettori per le tachichinine (soprattutto neurokinina-1 e -2) sia nel MC che nella colite ul-

Lettere

cerosa. L'espressione del VIP, contenuto nei motoneuroni inibitori, nei neuroni vasomotori e secretomotori è stata riscontrata essere particolarmente aumentata nei tessuti di pazienti affetti da MC⁷. Molti altri recettori e canali ionici possono andare incontro a fenomeni sia di *up-regulation* (ad es. i canali del potassio) che *down-regulation* (ad es. i canali ionici acido sensibili, ASICs e P2X3) nelle malattie infiammatorie croniche intestinali con conseguente modulazione dell'eccitabilità neuronale soprattutto a carico dei neuroni sensitivi intrinseci. Infatti l'attivazione dei ASICs contribuisce alla nocicezione dovuta all'acidosi che si genera nei tessuti infiammati ed è stato riscontrato un aumento fino a 3 volte di tali recettori in campioni provenienti da pazienti con MC. Tali modificazioni neuroplastiche potrebbero giustificare una importante percezione dei sintomi in pazienti con forme più lievi. Durante un processo infiammatorio, anche la secrezione intestinale neuromediata va incontro a diverse modificazioni ed è stata dimostrata un'alterazione della secrezione colinergica e mediata dalla prostaglandina E2, dalla SP e dalla capsaicina, anche in regioni distanti dal processo infiammatorio.

Così come gli astrociti nel sistema nervoso centrale, anche le cellule gliali nel SNE sono attivamente coinvolte nella risposta immunitaria e nell'infiammazione^{1,2,5}. Infatti, non solo forniscono un supporto trofico ai neuroni enterici, ma captano e degradano neurotrasmettitori, ne esprimono i recettori e sono anche in grado di produrre interleuchina⁶, interleuchina-1 β e TNF- α . Un aumento nell'espressione della proteina gliale fibrillare acida (GFAP) e la proliferazione delle cellule gliali sono stati riscontrati in campioni biopsici ottenuti sia da pazienti con MC che con colite ulcerosa; inoltre, l'ablazione di cellule enterogliali causa una severa forma di infiammazione dell'intestino tenue in vari modelli sperimentali⁸. Alterazioni strutturali a carico delle cellule gliali sono state riscontrate in campioni ottenuti da pazienti con MC anche prima dell'insorgenza dell'infiammazione intestinale, a suggerire che le alterazioni enterogliali sono probabilmente delle lesioni precoci nell'evoluzione del quadro infiammatorio. Infine, severe alterazioni del SNE sono spesso la conseguenza di neuropatie infiammatorie del tratto gastrointestinale, caratterizzate da un denso infiltrato di linfociti e plasmacellule localizzato nel plesso mienterico, realizzando così un quadro istopatologico definito come ganglionite mienterica⁹. Questo infiltrato è composto prevalentemente da linfociti T CD3 positivi (sia CD4 che CD8) e può associarsi a gravi alterazioni degenerative dei neuroni mienterici sino ad una pressoché completa perdita delle cellule neuronali ("ganglionosi acquisita"). Tutte queste modificazioni conducono, a lungo andare, ad una compromissione della motilità intestinale che può sfociare in disturbi della motilità digestiva quali l'acalasia, la gastroparesi, il megacolon e la pseudo-ostruzione intestinale cronica. In questi pazienti è stata inoltre evidenziata una produzione di anticorpi antineurone, quali anti-Hu e/o contro i canali ionici voltaggio dipendenti (ad es.: VGCC e VGKC)^{9,10}.

In conclusione, diverse evidenze indicano che vari tipi di fenomeni adattativi possono verificarsi nel SNE. Tale neuroplasticità enterica è alla base di alterazioni funzionali che possono essere osservabili in varie condizioni patologiche, dalle malattie infiammatorie croniche intestinali alle patologie funzionali dell'apparato digerente. La definizione dei meccanismi coinvolti nella neuropla-

sticità enterica potrebbe favorire la comprensione della fisiopatologia di molte affezioni gastrointestinali e aprire nuove prospettive terapeutiche.

BIBLIOGRAFIA

1. Vasina V, Barbara G, Talamonti L et al. Enteric neuroplasticity evoked by inflammation. *Autonom Neurosci: Basic and Clinical* 2006;127:264-272.
2. Mawe GM, Strong DS, Sharkey KA. Plasticity of enteric nerve functions in the inflamed and postinflamed gut. *Neurogastroenterol Motil* 2009;21:481-91.
3. Wood JD. Neural and humoral regulation of gastrointestinal motility. In: Schuster MM, Crowell MD, Koch KL, eds. *Gastrointestinal Motility in Health and Disease*. London: BC Decker, 2002: 19-42.
4. Furness JB. *The Enteric Nervous System*. Oxford, UK: Blackwell Publishing, 2006.
5. Savidge TC, Sofroniew MV, Neunlist M. Starring roles for astroglia in barrier pathologies of gut and brain. *Lab Invest* 2007; 7:731-736.
6. Ferrante M, de Hertogh G, Hlavaty T et al. The value of myenteric plexitis to predict early postoperative Crohn's disease recurrence. *Gastroenterology* 2006;130:1595-1606.
7. Neunlist M, Aubert P, Toquet C et al. Changes in chemical coding of myenteric neurones in ulcerative colitis. *Gut* 2003;52:84-90.
8. Bush TG, Savidge TC, Freeman TC et al. Fulminant jejuno-ileitis following ablation of enteric glia in adult transgenic mice. *Cell* 1998; 93:189-201.
9. De Giorgio R, Guerrini S, Barbara G et al. Inflammatory neuropathies of the enteric nervous system. *Gastroenterology* 2004;126:1872-1883.
10. Hubball A, Martin JE, Lang B, De Giorgio R, Knowles CH. The role of humoral autoimmunity in gastrointestinal neuromuscular diseases. *Prog Neurobiol* 2009;87:10-20.

I DISTURBI NEUROGASTROENTEROLOGICI NEL BAMBINO

A. RAVELLI

Clinica Pediatrica Università di Brescia - Ospedale dei Bambini, Brescia

Il prototipo dei disturbi neurogastroenterologici in età pediatrica è rappresentato dalla pseudo-ostruzione intestinale (POI). Si tratta di una malattia rara, severa e invalidante caratterizzata da ripetuti episodi o manifestazioni persistenti di ostruzione intestinale, in assenza di documentabili cause organiche di ostruzione¹. La POI pediatrica è dovuta a una patologia neurogena o miogena primitiva, trasmessa più spesso come carattere autosomico e talvolta a distribuzione familiare². Le neuropatie includono la malattia di Hirschsprung, le ipo- e iper-ganglionosi, l'imaturità neuronale e la ganglioneuromatosi intestinale. Le miopatie includono assenza o eccesso di strati muscolari, fibrosi e degenerazione dei miociti e alterazioni delle proteine contrattili¹⁻³. La POI causa considerevole morbilità e mortalità: molti pazienti sono dipendenti dalla nutrizione parenterale totale e alcuni devono essere sottoposti a trapianto intestinale¹. Il quadro clinico della POI pediatrica è dominato da vomito, stipsi, distensione e dolore addominale, ma vi è una considerevole eterogeneità clinica, legata a età di insorgenza, tipo di presentazione, decorso, estensione e sede delle lesioni, coinvolgimento di altri apparati, tipo di patologia e complicanze¹. Dal 45% al 75% delle forme pediatriche di POI si manifesta in epoca neonatale, ma una degenerazione neuronale o muscolare mediata da T linfociti autoreattivi può essere innescata da un'infezione intercorrente¹⁻³. La diagnosi di POI è essenzialmente clinica, ma per un inquadramento preciso e una terapia ottimale sono indispensabili un approccio multidisciplinare ed una costante interazione tra clinico, radiologo, patologo, chirurgo e microbiologo¹.

La POI comprende quindi le condizioni più gravi nell'ambito dei disturbi neurogastroenterologici, ma si tratta comunque di malattie rare. Viceversa, disturbi gastrointestinali in qualche modo condizionati da una patologia neurologica sono molto frequenti nei bambini con paralisi cerebrale e ritardo psicomotorio. Complessivamente, il 75-80% di questi bambini soffre di disturbi gastrointestinali e/o di problemi di alimentazione⁴. Nella grande maggioranza dei casi si tratta di disturbi della motilità intestinale, quali disfagia (50-55%), vomito o malattia da reflusso gastroesofageo (20%) e stipsi cronica (55-60%), che non di rado sono presenti nello stesso paziente⁴. Questi disturbi sono spesso sottovalutati e anche per questo possono provocare uno stato di malnutrizione, nonché di pari passo ricadute negative sulla condizione neurologica o neuromuscolare⁵. Un approccio corretto implica l'attenta valutazione della situazione clinica, della patologia neurologica di base e dello status socio-economico. Possono essere utili indagini strumentali (radiologia, endoscopia, pH-metria, ecc.) per inquadrare il tipo e la severità del problema⁴. In rapporto a questi, il supporto terapeutico può includere interventi nutrizionali (per es. supplementazione calorica, nutrizione mediante gastrostomia, adeguata istruzione logopedica, ecc.), farmacologici (per es. inibitori di pompa protonica, procinetici, lassativi) o chirurgici (miotomie, plastica antireflusso, procedura di Malone per il lavaggio anterogrado del colon, ecc.)^{4,5}.

BIBLIOGRAFIA

1. Heneyke S, Smith VV, Spitz L, Milla PJ. Chronic intestinal pseudo-obstruction: treatment and long-term follow-up of 44 patients. *Arch Dis Child* 1999;81:21-27.
2. Chitkara DK, Di Lorenzo C. From the bench to the crib-side: implications of scientific advances to paediatric neurogastroenterology and motility. *Neurogastroenterol Motil* 2006;18:251-62.
3. Van den Berg MM, Di Lorenzo C, Mousa HM, Benninga MA, Boeckxstaens GEE, Luquette M. Morphological changes of the enteric nervous system, interstitial cells of Cajal, and smooth muscle in children with colonic motility disorders. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2008;48:22-9.
4. Sullivan PB. Gastrointestinal disorders in children with neurodevelopmental disabilities. *Dev Disabil Res Rev* 2008;14:128-36.
5. Campanozzi A, Capano G, Miele E et al. Impact of malnutrition on gastrointestinal disorders and gross motor abilities in children with cerebral palsy. *Brain Dev* 2007;29:25-9.

Lettere

MALATTIA DA REFLUSSO GASTROESOFAGEO: ALGORITMO DIAGNOSTICO

M. CICALA

Dipartimento di Malattie Digestive
Università Campus Biomedico, Roma

Il riconoscimento dell'elevata prevalenza e rilevanza clinica della forma non-erosiva (NERD) e delle manifestazioni extra-esofagee, così come della loro ridotta risposta alla terapia medica, ed i recenti avanzamenti nelle tecniche diagnostiche per il monitoraggio del reflusso gastro-esofageo hanno spinto a riconsiderare l'iter diagnostico della malattia da reflusso gastroesofageo (MRGE) ¹.

È importante sottolineare l'importanza di un'anamnesi esaustiva e per quanto possibile chiara. Il ricorso a criteri condivisi (uso di questionari) e quindi ad univoche misure di efficacia della terapia anti-secreta è cruciale. Avremo il più delle volte di fronte un paziente sofferente ed insoddisfatto della scarsa attenzione dei medici al suo malessere, che spesso ha difficoltà a distinguere la piroso ed il regurgito (ossia i sintomi tipici, molto sensibili e specifici di malattia così come stabilito dai consensi internazionali) dai sintomi dispeptici, spesso associati; può non essere facile per il paziente distinguere l'efficacia delle precedenti terapie sui sintomi tipici e non; non di rado, infine, il paziente sarà già stato classificato, a volte irrimediabilmente, come affetto da MRGE dallo specialista otorinolaringoiatra o pneumologo, che non trova altre spiegazioni a probabili, ma non certi, sintomi extra-esofagei del reflusso ^{2,4}. Il rischio di mal-classificare il paziente, dando uguale peso a sintomi specifici, atipici e extra-esofagei è sempre più segnalato in letteratura e porta spesso a problemi di gestione clinica.

Test con IPP. Diversi studi prospettici e controllati confermano, nel sospetto di MRGE, l'utilità diagnostica di un trattamento empirico con inibitori di pompa protonica (IPP). Senza dubbio il test con IPP è il primo step diagnostico perché, in assenza di sintomi d'allarme, nella maggioranza dei casi la malattia è definita dai soli sintomi (NERD) e l'obiettivo della terapia è la risoluzione dei sintomi. Inoltre, stabilire precocemente la risposta del paziente alla terapia è utile nella successiva gestione clinica e il test con IPP dimostra di possedere tra tutti i test la miglior performance in termini di costo/beneficio: la sensibilità del test è riportata da due studi essere di circa il 75% (tra il 68 e l'80%) nei confronti dei risultati congiunti endoscopici e pH metrici (non poco, perché identifica un maggior numero di pazienti); va tuttavia considerato che il risultato positivo non consente una diagnosi di precisione, a volte utile per ottimizzare la terapia, e che una risposta negativa non può escludere con certezza la diagnosi ⁵. È opportuno sottolineare l'importanza di eseguire il test correttamente, cercando di verificare l'aderenza del paziente alla terapia prima di etichettarlo, erroneamente, come non responder. Più della durata è l'entità della soppressione acida gastrica e quindi esofagea ad essere direttamente correlata alla risoluzione dei sintomi, e maggiore è l'esposizione acida esofagea maggiore sarà la risposta. Infine, negli studi pubblicati, in due settimane i pazienti con malattia non erosiva (NERD) raggiungono i livelli di risposta degli erosivi solo con dosi maggiori (l'esofago acido-sensibile di Watson) ⁶.

Esofago-gastro-duodenoscopia. Posto che la malattia da reflus-

so si stabilisce sulla base dei sintomi e del loro impatto sulla qualità di vita, quando è utile il ricorso ad indagini strumentali, prima tra tutte alla esofago-gastro-duodenoscopia (EGDS)? Dai dati di storia naturale sappiamo dell'importanza di identificare le complicanze della MRGE per pianificare al meglio il trattamento e il follow-up, e l'endoscopia è il *gold standard* a questo scopo; siamo certamente consci del fatto che avremo relativamente poche possibilità di trovarci di fronte alle complicanze erosive, soprattutto se il paziente ha da poco smesso un ciclo di terapia anti-secreta o con H₂-antagonisti, e vanno tenuti presenti l'invasività e il costo dell'esame. Le più recenti linee-guida ci ribadiscono che la EGDS è appropriata in caso di scarsa/mancata risposta dei sintomi tipici agli IPP, se il paziente ha un'età superiore a 50 anni e con storia familiare di cancro gastrico, se il paziente riferisce sintomi cronici/ricorrenti da oltre 5 anni, perché sintomi cronici e di lunga durata aumentano significativamente il rischio di sviluppare l'esofago di Barrett e l'adenocarcinoma esofageo. È mandatoria, senza indugi, in presenza di concomitanti sintomi d'allarme, ossia di disfagia o calo ponderale non intenzionale, o vomito ricorrente, anemia, melena, ematemesi ³.

Ruolo e timing della pH-metria ambulatoriale. È questa l'unica metodica in grado di misurare quantitativamente l'esposizione esofagea all'acido e, ancora più importante, di documentare, in maniera non empirica, la relazione temporale e il nesso di causalità tra reflusso e sintomo, misurabile con indici di significatività (*Symptom Index, Symptom Association Probability index*). Documentare o escludere l'esistenza di un reflusso acido patologico può essere importante nella gestione dei pazienti con endoscopia negativa, candidati all'intervento chirurgico o a procedure endoscopiche, e nei casi di incompleta o mancata risposta agli IPP, ma anche in presenza di sintomi atipici o extra-esofagei ⁷. Anche in assenza di un profilo patologico di pH (50% dei casi nei NERD) potremo riscontrare una significativa relazione acido-sintomo, nei cosiddetti casi di esofago ipersensibile. Dati di una recente meta-analisi mostrano difatti che, rispetto alla malattia erosiva e ancora di più rispetto all'esofago di Barrett, i pazienti non-erosivi presentano in minor percentuale un'esposizione patologica dell'esofago all'acido ma più frequentemente una positiva associazione sintomo-reflusso (valutata in termini di *symptom-index* e/o *symptom association probability*), un diverso trend che li testimonia più sensibili al reflusso acido ⁸. Il più recente uso della pH-metria in corso di trattamento con IPP è una scelta non facile: se, da un lato, vorremmo, nel paziente con NERD, oggettivare la presenza di acido patologico o la relazione reflusso-sintomo, quindi eseguire l'esame senza trattamento, dall'altra, nel nostro sfortunato paziente resistente agli IPP, ci interesserà sapere se il farmaco ha funzionato in termini di soppressione dell'acidità e se può essere escluso un reflusso patologico. La pH-metria in corso di terapia può anche guidarci nella scelta di trattamenti più aggressivi, un'unica avvertenza è che in letteratura mancano dati consistenti del profilo di pH esofageo durante terapia in pazienti che hanno risposto alla terapia e ce ne sono ancora pochi nei pazienti *non-responder*. C'è, da poco, la possibilità, attraente, di utilizzare un sistema telemetrico, *wireless* che offre diversi vantaggi. La mancanza di un sondino nel naso aumenta la soddisfazione e compliance del paziente al test e, interferendo meno sulle attività quotidiane (l'esercizio fisico, è dimostrato, aumenta di tre volte l'esposizione acida

esofagea), ci fornisce un'immagine più accurata e reale del profilo di esposizione acida. La possibilità di registrazione per 48-72 ore aumenta sensibilmente la percentuale di pazienti con esposizione patologica (del 12%), riducendo, inevitabilmente, la specificità del test, ma, soprattutto, offre maggiori opportunità di stabilire l'associazione sintomo-reflusso, come indicato da studi prolungati che identificano meglio l'associazione, anche con i sintomi atipici (dolore toracico) ⁹.

pH-impedenzometria ambulatoriale delle 24 ore. È una tecnica diagnostica disponibile da alcuni anni, che permette di superare i limiti della pH-metria e di fornire informazioni più precise sul reflusso gastro-esofageo. Viene utilizzato un sondino naso-gastrico sul quale sono posizionati sensori di pH e segmenti misuranti l'impedenza elettrica. La resistenza all'impedenza varia al passaggio del bolo, potendo discriminare una deglutizione da un reflusso e conoscere l'estensione del reflusso in esofago; è, inoltre, possibile misurare meglio il grado di acidità e la composizione liquida e gassosa del reflusso. Le misurazioni combinate di pH ed impedenza hanno consentito di classificare il reflusso in:

- Reflusso acido (pH < 4)
- Reflussi acidi ripetuti mentre il pH è < 4 (riconosciuti dalla pH-metria come un unico episodio di reflusso)
- Reflusso debolmente acido, con pH compreso tra 4 e 7
- Reflusso non acido o debolmente alcalino (pH > 7)

L'impiego della pH-impedenzometria consente di ottenere un guadagno diagnostico significativo nell'individuare un'associazione positiva tra sintomi riferiti dal paziente ed episodi (e tipo) di reflusso. È stato recentemente dimostrato che circa il 20% dei pazienti con NERD, che presentano una pH-metria nella norma e un'associazione tra sintomi ed episodi di reflusso acido negativa, studiato con la pH-impedenzometria, rivela una positiva associazione tra sintomi ed episodi di reflusso di tipo debolmente acido ¹⁰. La pH-impedenzometria permette inoltre una migliore determinazione della relazione temporale esistente tra la tosse cronica e il reflusso gastro-esofageo e, in particolare, consente di identificare un sottogruppo di pazienti affetti da tosse cronica associata a episodi di reflusso di tipo debolmente acido ¹¹. La possibilità di identificare con maggiore accuratezza un'associazione tra sintomi e reflusso consente di distinguere meglio, in caso di scarsa risposta agli IPP, i pazienti con esofago ipersensibile dai pazienti con pirosi funzionale ¹². Infine questa metodica è oramai considerata dirimente nell'indirizzare i pazienti affetti da MRGE alle tecniche chirurgiche anti-reflusso e nel successivo *follow-up*.

BIBLIOGRAFIA

1. Lind T, Havelund T, Carlsson R et al. Heartburn without oesophagitis: efficacy of omeprazole therapy and features determining therapeutic response. *Scand J Gastroenterol* 1997;32:974-9.
2. Smout AJ. The patient with GORD and chronically recurrent problems. *Best Pract Res Clin Gastroenterol* 2007;21:365-78.
3. An evidence-based appraisal of reflux disease management--the Genval Workshop Report. *Gut* 1999;44 Suppl 2:S1-16.
4. Vakil N, van Zanten SV, Kahrilas P, Dent J, Jones R; Global Consensus Group. The Montreal definition and classification of gastroesophageal reflux disease: a global evidence-based consensus. *Am J Gastroenterol* 2006 ;101:1900-20.
5. Schenk BE, Kuipers EJ, Klinkenberg-Knol EC et al. Omeprazole as a diagnostic tool in gastroesophageal reflux disease. *Am J Gastroenterol* 1997;92:1997-2000.
6. Schindlbeck NE, Klauser AG, Voderholzer WA, Müller-Lissner SA. Empiric therapy for gastroesophageal reflux disease. *Arch Intern Med* 1995;155:1808-12.
7. Hirano I, Richter JE; Practice Parameters Committee of the American College of Gastroenterology. ACG practice guidelines: esophageal reflux testing. *Am J Gastroenterol* 2007;102:668-85.
8. Martinez SD, Malagon IB, Garewal HS, Cui H, Fass R. Non-erosive reflux disease (NERD), acid reflux and symptom patterns. *Aliment Pharmacol Ther* 2003;17:537-45.
9. Prakash C, Clouse RE. Value of extended recording time with wireless pH monitoring in evaluating gastroesophageal reflux disease. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2005; 3:329-34.
10. Savarino E, Zentilin P, Tutuian R et al. The role of nonacid reflux in NERD: lessons learned from impedance-pH monitoring in 150 patients off therapy. *Am J Gastroenterol* 2008;103:2685-93.
11. Sifrim D, Dupont L, Blondeau K, Zhang X, Tack J, Janssens J. Weakly acidic reflux in patients with chronic unexplained cough during 24 hour pressure, pH, and impedance monitoring. *Gut* 2005;54:449-54.
12. Mainie I, Tutuian R, Shay S et al. Acid and non-acid reflux in patients with persistent symptoms despite acid suppressive therapy: a multicentre study using combined ambulatory impedance-pH monitoring. *Gut* 2006 ;55:1398-402.

Lettere

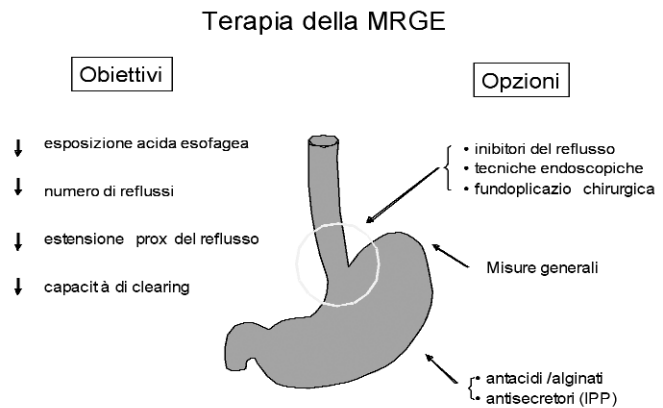
MALATTIA DA REFLUSSO GASTRO-ESOFAGEO LA TERAPIA

F. BALDI

Unità per lo Studio dei Disturbi della Motilità digestiva Policlinico S.Orsola-Malpighi - Bologna

La malattia da reflusso gastroesofageo (MRGE) è una sindrome clinica estremamente variegata in cui coesistono diverse tipologie di pazienti che possono essere classificati a seconda della presenza e gravità di lesioni a carico della mucosa esofagea e delle manifestazioni cliniche prevalenti, tipiche od extraesofagee. In tutti i casi il meccanismo fisiopatologico fondamentale è rappresentato dalla esposizione dell'esofago con il materiale refluito dallo stomaco. In particolare si ritiene che una eccessiva esposizione della mucosa esofagea all'acido sia il meccanismo fondamentale e pertanto la somministrazione dei farmaci antisecretori ha sempre rappresentato il cardine della strategia terapeutica. Dall'analisi dei dati riportati in letteratura ¹ si ricava che gli Inibitori della Pompa Protonica (IPP) sono sicuramente efficaci nell'alleviare la sintomatologia tipica da RGE ma si ricava altresì che la risoluzione completa della piroisi si ottiene in non più del 60% dei casi e che l'effetto è sicuramente maggiore nei pazienti con esofagite rispetto a quelli con malattia non-erosiva. Una possibile spiegazione di questo parziale fallimento può essere ricavata dall'analisi delle caratteristiche del reflusso in queste diverse categorie di pazienti. Un recente studio ² condotto con la metodica della pH-impedenziometria in 10 soggetti di controllo ed in 50 pazienti con MRGE, di cui 10 con malattia non-erosiva, ha evidenziato che il tempo di esposizione acida dell'esofago è significativamente maggiore rispetto ai controlli solo nei pazienti con esofagite di grado moderato-severo o con esofago di Barrett. Negli altri casi, che peraltro rappresentano la maggior parte dei pazienti con MRGE, l'esposizione acida rientra in molti casi nei limiti di normalità e questo può spiegare il parziale insuccesso della terapia con antisecretori. Se invece viene analizzato il numero complessivo degli episodi di reflusso si osserva un incremento progressivo dello stesso nei pazienti con MRGE e la presenza, accanto agli episodi di reflusso acido, di reflussi a bassa acidità, cioè con pH tra 4 e 7, in proporzione variabile dal 33% al 46%. Inoltre, rispetto ai controlli, i pazienti con MRGE presentano una più o meno ridotta capacità di clearing del materiale refluito ed in generale una maggiore estensione in senso prossimale del reflusso. Quest'ultima caratteristica può risultare importante dal momento che è stato dimostrato che i reflussi che giungono nell'esofago prossimale vengono maggiormente percepiti dai pazienti ³. La terapia della MRGE deve pertanto avere come obiettivo non solo quello di ridurre l'esposizione acida dell'esofago ma anche quello di ridurre il numero dei reflussi, sia acidi che a bassa acidità, nonché la loro propagazione prossimale migliorando se possibile anche la capacità di clearing dell'esofago. I mezzi a disposizione per cercare di raggiungere questi obiettivi possono essere suddivisi in due gruppi principali, e cioè quelli che agiscono più direttamente sulla giunzione gastro-esofagea, e quindi sulla barriera antireflusso, e quelli invece che agiscono modificando il contenuto gastrico, e quindi il materiale disponibile per il reflusso (Figura 1).

FIGURA 1



Un cenno a parte meritano le misure riguardanti le abitudini di vita del paziente, che in realtà hanno lo scopo di ridurre il reflusso in generale. Esse consistono nel ridurre l'assunzione di cibi che possono favorire il reflusso o che possono avere un'azione irritante, peggiorando la piroisi, come pure norme posturali e la riduzione del peso corporeo. Non esistono dati che dimostrino scientificamente la loro efficacia ma non vi è dubbio che alcuni pazienti, ed in particolare quelli in sovrappeso e quelli che hanno sintomi notturni, possono trarre beneficio dalla loro adozione.

I mezzi terapeutici che agiscono sul contenuto gastrico sono essenzialmente rappresentati da antiacidi/alginati e dagli IPP. I composti contenenti antiacidi ed acido alginico vengono adoperati per la loro capacità di neutralizzare il contenuto gastrico e di stratificarsi sul materiale acido che, in particolare nel periodo postprandiale, si trova nella parte prossimale del fondo gastrico. L'efficacia clinica di questi composti nell'alleviare i sintomi da RGE è stata dimostrata con studi controllati vs placebo. Più recentemente è stato analizzato il loro effetto sul RGE con la metodica della pH-impedenziometria ⁴ ed è stato osservato che sono in grado di ridurre significativamente il numero di reflussi acidi postprandiali e, dato sicuramente interessante, l'estensione prossimale del materiale refluito.

I farmaci antisecretori, ed in particolare gli IPP, hanno avuto e continuano ad avere un ruolo centrale nella terapia della MRGE. La loro efficacia clinica è stata ampiamente dimostrata e la loro capacità di risolvere la sintomatologia tipica da reflusso sia nei pazienti con esofagite che in quelli non indagati o senza lesioni è significativamente superiore a quella degli H₂-antagonisti ⁵. Inoltre dall'analisi dei dati di letteratura si ricava che, a differenza degli H₂-antagonisti, sono in grado di prevenire in maniera statisticamente significativa la recidiva dell'esofagite e quindi possono essere utilmente impiegati nelle terapie di mantenimento ⁶. Resta il problema della sicurezza legata al loro impiego a lungo termine dal momento che sono stati segnalati effetti indesiderati legati sia alla ipocloridria gastrica (carcinoidi, polipi fundici, malassorbimento di vitamine e sali minerali, sovrainfezioni batteriche) sia alla possibile interazione con altri farmaci (fenitoina, warfarin, clopidogrel) o più direttamente farmacologici (nefrite acuta interstizia-

le, pancreatiche). Dall'analisi della letteratura riguardante l'impiego degli IPP in una vastissima popolazione e per periodi superiori anche a 10 anni, si ricava un giudizio complessivamente positivo sulla loro sicurezza a lungo termine per cui il loro impiego è ampiamente giustificato in presenza di indicazioni cliniche corrette⁷. L'effetto benefico degli IPP è sicuramente legato alla loro capacità di inibire la secrezione acida e quindi l'esposizione all'acido della mucosa esofagea. Recenti studi effettuati con la metodica della pH-impedenziometria hanno confermato la loro capacità di ridurre il numero di reflussi acidi ma hanno altresì evidenziato che la somministrazione di questi farmaci non riduce, ed in alcuni casi aumenta, il numero dei reflussi a bassa acidità e non modifica l'estensione prossimale del reflusso^{8,9}.

L'obiettivo della riduzione degli episodi di reflusso è sicuramente più difficile da raggiungere, almeno con i mezzi farmacologici. Nella genesi del reflusso sono implicati fattori anatomici e funzionali localizzati a livello della giunzione GE. Essi comprendono la muscolatura longitudinale dell'esofago distale, lo sfintere esofageo inferiore (SEI) e la muscolatura del diaframma crurale. Il ruolo fondamentale è comunque svolto dall'attività fasica del SEI che può rilasciarsi anche in assenza degli atti deglutitivi. Questo fenomeno, noto come rilasciamento transitorio (TLESR), è ritenuto il meccanismo principale del reflusso sia nei soggetti normali che nei pazienti con MRGE. Alla base dei rilasciamenti transitori vi è un riflesso vago-vagale neuromediato che origina per lo più dalla distensione del fondo gastrico e che passa attraverso i nuclei nervosi del midollo allungato. Negli ultimi anni sono stati identificati alcuni dei neuromediatori coinvolti in questo riflesso e sono stati effettuati con successo tentativi di blocco farmacologico dei TLESRs utilizzando il Baclofen che è un agonista dei recettori GABA-B. Studi recenti effettuati con la pH-impedenziometria in pazienti con MRGE che non rispondevano alla terapia con IPP hanno dimostrato che la somministrazione di Baclofen alla dose di 20 mg tid era in grado di ridurre significativamente il numero totale dei reflussi, in questo caso non acidi, indipendentemente dalla presenza o meno di ernia jatale¹⁰. A fronte di questa efficacia farmacologica e clinica vi era però il riscontro piuttosto frequente di effetti indesiderati di tipo centrale (sonnolenza, nausea, vertigini). Pertanto la ricerca farmacologica si è orientata verso agenti GABergici analoghi al Baclofen o verso neuromediatori coinvolti nello stesso riflesso, ma ad azione maggiormente periferica e quindi con minori effetti indesiderati. I risultati degli studi clinici di fase II tuttora in corso con questi nuovi farmaci consentiranno di valutare la validità del loro impiego clinico.

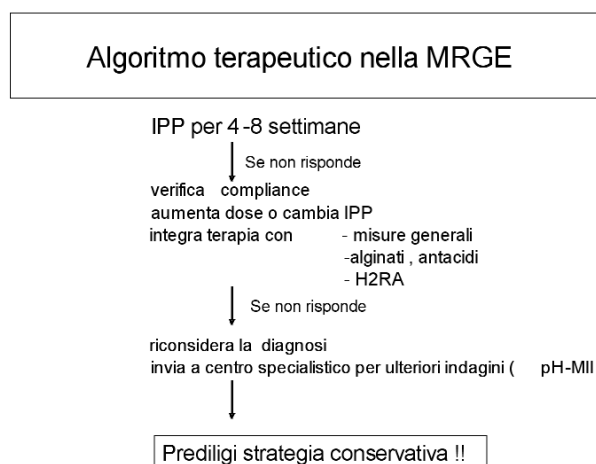
Un'altra possibilità di agire sulla barriera antireflusso è quella di intervenire per via endoscopica sulle strutture della giunzione GE. Le tecniche endoscopiche possono essere suddivise in 3 gruppi principali e cioè quelle iniettive (Enteryx, Gatekeeper), quelle suturative (oesophyx, plicator, endocinch) e quelle con radiofrequenza (STRETTA). A seconda della sede in cui agiscono esse modificano prevalentemente il tono del LES, il numero dei rilasciamenti transitori e la distensione dello stomaco prossimale, senza ovviamente agire sulla componente diaframmatica della giunzione GE. Esistono studi clinici che dimostrano la loro efficacia, per lo meno nel breve termine, mentre gli studi condotti per valutare il loro effetto sul reflusso sono in genere discordanti. Una recente valutazione del reflusso mediante pH-impedenziometria effettuata

prima e dopo plicatio endoscopica in un gruppo di 18 pazienti ha evidenziato che la metodica riduceva il numero dei reflussi acidi e l'estensione prossimale del reflusso, ma non modificava il numero di episodi a bassa acidità od alcalini¹¹. Comunque non esistono al momento sufficienti evidenze scientifiche che consentano di annoverare le tecniche endoscopiche tra le terapie della MRGE, per lo meno al di fuori degli studi clinici controllati¹².

La *funduplicatio* chirurgica rappresenta in un certo senso il *gold standard* della terapia della MRGE poiché interviene direttamente sulla giunzione GE e sullo jato diaframmatico. Pertanto la terapia chirurgica costituisce una valida alternativa alla terapia con IPP in tutti i pazienti che traggono beneficio dal trattamento farmacologico. Dal momento che esiste, seppur minoritaria, una quota di pazienti che non risponde alla terapia con IPP si pone il quesito se anche in questi casi sia valida l'opzione chirurgica. In uno studio condotto su un gruppo di 171 pazienti non responder agli IPP, il cui reflusso era stato studiato con pH-impedenziometria, è stato dimostrato che la *funduplicatio* risultava efficace in tutti i pazienti in cui era stata dimostrata una correlazione tra sintomi e reflusso, che nella maggior parte dei casi era non acido¹³. D'altro canto l'intervento chirurgico antireflusso contiene i presupposti per ridurre il reflusso indipendentemente dalla sua composizione. Il problema vero è in tutti i casi la dimostrazione del nesso causale tra i sintomi del paziente ed il reflusso, particolarmente nei casi con manifestazioni atipiche od extraesofagee. In uno studio condotto presso la Cleveland Clinic nel 2006¹⁴, un gruppo di 10 pazienti con sintomi laringo-faringei attribuiti al reflusso che non avevano risposto alla somministrazione di IPP è stato sottoposto su base volontaria ad intervento di *funduplicatio*. La valutazione del decorso clinico a distanza di 1 anno ha evidenziato un miglioramento dei sintomi solo in 1 paziente su 10 mentre negli altri casi sono state ricercate altre cause in grado di giustificare la sintomatologia.

In conclusione, alla luce delle evidenze disponibili, è proponibile un algoritmo in cui lo step iniziale deve essere rappresentato dalla somministrazione di IPP per 4-8 settimane (Figura 2).

FIGURA 2



Lettere

Successivamente, se il paziente non risponde alla terapia si dovrà verificare la compliance al trattamento ed eventualmente aumentare la dose di IPP od integrare la terapia con misure generali, se già non adottate, antiacidi/alginati ed H₂ antagonisti. Se anche dopo questo *up-grading* della terapia i sintomi persistono, bisognerà considerare l'ipotesi di aver sbagliato diagnosi oppure bisognerà proporre al paziente un approfondimento diagnostico specialistico, ed in particolare uno studio del reflusso mediante pH-impedenziometria da effettuarsi con il paziente in terapia ed in fase sintomatica. Solo dopo aver compiuto un percorso così articolato potremo prendere in considerazione opzioni terapeutiche alternative a quella farmacologica e comunque adattate alle caratteristiche del singolo paziente.

12. Pace F, Costamagna G, Penagini R, Repici A, Annese V. Review article: endoscopic antireflux procedures - an unfulfilled promise? *Aliment Pharmacol Ther* 2008;27:375-384.
13. Mainie I, Tutuian R, Agrawal A, Adams D, Castell DO. Combined multichannel intraluminal impedance-pH monitoring to select patients with persistent gastro-oesophageal reflux for laparoscopic Nissen fundoplication *Br J Surg* 2006;93:1483-7.
14. Swoger J, Ponsky J, Hicks DM et al. Surgical Fundoplication in Laryngopharyngeal Reflux Unresponsive to Aggressive Acid Suppression: A Controlled Study. *Clinical Gastroenterol and Hepatol* 2006;4:433-441.

BIBLIOGRAFIA

1. Dean BB, Gano AD Jr, Knight K et al. Effectiveness of proton pump inhibitors in nonerosive reflux disease. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2004;2:656-664.
2. Bredenoord AJ, Hemmink GJM, Smout AJPM. Relationship between gastro-oesophageal reflux pattern and severity of mucosal damage. *Neurogastroenterol Motil* 2009; 21:807-812.
3. Cicala M, Emerenziani S, Caviglia R et al. Intra-oesophageal distribution and perception of acid reflux in patients with non-erosive gastroesophageal reflux disease. *Aliment Pharmacol Ther* 2003; 18: 605-13.
4. Zentilin P, Dulbecco P, Savarino E et al. An evaluation of the antireflux properties of sodium alginate by means of combined multichannel intraluminal impedance and pH-metry. *Aliment Pharmacol Ther* 2005;21:29-34.
5. van Pinxteren B, Numans MME, Bonis P, Lau J. Short-term treatment with proton pump inhibitors, H₂-receptor antagonists and prokinetics for gastro-oesophageal reflux disease-like symptoms and endoscopy negative reflux disease. *The Cochrane Library* 2009, Issue 3.
6. Donnellan C, Preston C, Moayyedi P, Sharma N. Medical treatments for the maintenance therapy of reflux oesophagitis and endoscopic negative reflux disease *The Cochrane Library* 2009, Issue 3.
7. Kahrilas PJ, Shaheen NJ, Vaezi MF. American Gastroenterological Association Institute Technical Review on the Management of Gastroesophageal Reflux Disease. *Gastroenterology* 2008;135:1392-1413.
8. Vela MF, Camacho-Lobato L, Srinivasan R, Tutuian R, Katz PO, Castell DO. Intraoesophageal Impedance and pH measurement of acid and non-acid reflux: effect of omeprazole. *Gastroenterology* 2001;120:1599-1606.
9. Hemmink GJM, Bredenoord AJ, Weusten LAM, Monkelbaan JF, Timmer R, Smout AJPM. Esophageal pH-Impedance Monitoring in Patients With Therapy-Resistant Reflux Symptoms: 'On' or 'Off' Proton Pump Inhibitor? *Am J Gastroenterol* 2008;103:2446-2453.
10. Beaumont H, Boeckxstaens GEE. Does the Presence of a Hiatal Hernia Affect the Efficacy of the Reflux Inhibitor Baclofen During Add-On Therapy? *Am J Gastroenterol* 2009;104:1764-1771.
11. Conchillo JM, Schwartz MP, Selimah M et al. Role of intra-oesophageal impedance monitoring in the evaluation of endoscopic gastroplication for gastro-oesophageal reflux disease. *Aliment Pharmacol Ther* 2007;26:61-68.

IL PAZIENTE CON MRGE REFRATTARIO ALLA TERAPIA CON INIBITORI DELLA POMPA PROTONICA

R. CUOMO, ME. BOTTIGLIERI[§]

Gastroenterologia, Dipartimento di Medicina Clinica e Sperimentale Azienda Ospedaliera Universitaria "Federico II" - Napoli;

[§]UOSD Celiachia e Malattie Motorie Digestive, PO Marcianise, ASL Caserta

Gli inibitori della pompa protonica (IPP) hanno un elevato grado di efficacia nel trattamento della malattia da reflusso gastroesofageo (MRGE), ma molto spesso sono riportati casi di insufficiente o mancata risposta alla terapia con IPP. La definizione del fallimento della terapia della MRGE non ha ancora termini precisi in quanto nel caso di esofagite erosiva (ERD) è la mancata risoluzione dell'infiammazione mucosale ad 8 settimane, mentre nel caso di malattia non erosiva o MRGE sintomatica (NERD) è il mancato miglioramento dei sintomi a 4 settimane. In una casistica di 298 pazienti, gli autori hanno riportato che circa il 43% aveva esigenza di assumere più di una dose standard al giorno di IPP¹. In un'altra casistica, che riporta gli esiti di una terapia con IPP su 11.064 pazienti sofferenti di piroso retrosternale cronica, solo il 58% riferisce una completa remissione dei sintomi². Questi sono solo alcuni esempi di una sostanziosa letteratura che dimostra l'esistenza di una percentuale variabile dal 10 al 40% di pazienti con MRGE con una scarsa risposta alla terapia con IPP³.

Il fenomeno del fallimento terapeutico della MRGE è in costante crescita come dimostra una casistica raccolta nel periodo 1997-2004 che evidenzia un incremento di almeno il 50% di pazienti in cui è necessario raddoppiare la dose di IPP⁴. I fattori coinvolti nel determinismo della refrattarietà alla terapia della MRGE sono diversi. Tra questi citiamo: la piroso funzionale, il reflusso non-acido ed i reflussi acidi deboli, l'esofago ipersensibile, la severità dell'esofagite erosiva, la compliance del paziente, la biodisponibilità, la metabolizzazione ed il timing di somministrazione del farmaco, lo svuotamento gastrico, fattori psicologici ed infine le comorbilità.

Tra i pazienti refrattari alla terapia con la somministrazione di una dose standard di IPP *quaque die* (*qd*), si individuano il 40-50% dei pazienti con la NERD, il 6-15% di quelli con la ERD ed il 20% di quelli con esofago di Barrett. Nei pazienti con la NERD si osserva una diretta relazione tra l'esposizione acida esofagea e la risposta alla terapia con IPP, mentre nei pazienti con esofagite erosiva o con esofago di Barrett, la scarsa risposta al trattamento con IPP è legata ad un più alto grado di infiammazione mucosale. L'alto numero di pazienti refrattari tra quelli affetti da NERD è dovuto alla presenza di quelli che sono definiti come "piroso funzionale" e che raggiungono anche il 45% del totale. Questi soggetti, che hanno una endoscopia normale ed una normale esposizione acida esofagea, dimostrano una risposta sintomatologica significativamente inferiore al trattamento con IPP *qd* rispetto agli altri soggetti con NERD. Alla definizione delle cause di tale bassa risposta terapeutica ha contribuito negli ultimi anni la pH-impedenziometria. In particolare, questa metodologia ha permesso di capire che vi sono pazienti con esofago ipersensibile correlato anche al solo reflusso non-acido. Questo rilievo porta la quota dei

soggetti con vera piroso funzionale al 26%⁵.

La pH-impedenziometria ha consentito di individuare anche fenomeni di reflusso caratterizzati da un pH che si trova tra 4 e 7 e definiti come reflussi acidi deboli. Tali reflussi, seppur con minor impatto, sono correlati a "sintomi tipici" e sono particolarmente presenti nei pazienti reflussori che non rispondono ad una terapia con doppia somministrazione giornaliera di IPP⁶.

Gli studi nei pazienti con ERD trattati con IPP *qd* mostrano percentuali di guarigione variabili dall'85% al 96% dopo 8 settimane di terapia. I pazienti con una esofagite di grado più severo, classificata con lo score di Los Angeles (LA), mostrano percentuali di guarigione con la terapia standard molto basse (LA C: 13-30%; LA D: 20-36%). Considerando che le ERD LA C e D hanno una prevalenza tra il 15 ed il 30% di tutte le esofagiti erosive, il problema può essere considerato limitato⁴.

Il fallimento della terapia con IPP nell'esofagite erosiva può essere facilmente determinato dalla dimostrazione della persistenza dell'infiammazione esofagea. Tuttavia, la completa guarigione dell'esofagite erosiva e, quindi, dell'infiammazione, non sempre corrisponde alla guarigione sintomatologica. Infatti, più del 15% dei pazienti che hanno una guarigione endoscopica della patologia mostra ancora la persistenza dei sintomi⁷. Inoltre, non si conosce il numero di coloro che hanno una remissione sintomatologica ma continuano a presentare erosioni esofagee.

Tra i fattori da esplorare in caso di refrattarietà alla terapia, troviamo anche la compliance del paziente. A determinare la compliance vi sono diversi elementi che riguardano soprattutto i pazienti con trattamenti di lunga durata. In particolare, si segnala la conoscenza della patologia trattata, la presenza o assenza di sintomi, la percezione della severità dei sintomi, gli effetti collaterali del farmaco, il numero di compresse da assumere o farmaci per altre comorbilità, l'età del paziente e la sua personalità.

Lo svuotamento gastrico è stato spesso chiamato in causa come fattore determinante la MRGE ed alcuni studi hanno dimostrato la prevalenza di svuotamento gastrico ritardato in circa il 40% dei soggetti con malattia da reflusso. Alcuni ricercatori hanno ipotizzato che tale alterazione possa contribuire al determinismo della refrattarietà alla terapia della MRGE. Pochi studi su soggetti che assumevano IPP hanno dimostrato che nei soggetti che non avevano risposto alla terapia vi era uno svuotamento ritardato rispetto ai pazienti responsivi⁴. Comunque mancano ancora dati sufficienti a sostegno del ruolo della motilità gastrica nel determinismo della refrattarietà alla terapia con MRGE. Appare più credibile che in alcuni pazienti la persistenza di sintomi dispeptici sia correlata ad una dismotilità gastrica e che questi sintomi possano indurre erroneamente a classificare un paziente come non responsivo alla terapia per la MRGE.

Anche il *timing* della somministrazione del farmaco può essere rilevante. La somministrazione degli IPP più efficace deve avvenire 30 minuti prima del pasto. In uno studio condotto in pazienti con uno scarso controllo della MRGE, gli autori hanno trovato che nel 54% vi era una somministrazione sub ottimale, il 39% assumeva il farmaco 60 minuti prima del pasto, il 30% dopo il pasto ed il 28% prima di andare a letto⁸.

La biodisponibilità del farmaco nel determinismo dell'efficacia della terapia rappresenta un altro elemento di discussione. Esiste una variabilità della biodisponibilità tra i diversi IPP la cui rilevanza

Lettere

za clinica non è ancora completamente definita. Invece l'aspetto sicuramente più interessante sono le caratteristiche di metabolizzazione degli IPP che possono essere marcatamente differenti tra gli individui. Infatti i metaboliti degli IPP sono farmacologicamente inattivi per cui la presenza di un meccanismo di rapida metabolizzazione abbassa l'efficacia del farmaco. In uno studio condotto somministrando lansoprazolo 30 mg in soggetti con esofagite erosiva si dimostrava che i metabolizzatori rapidi avevano una percentuale di guarigione ad 8 settimane del 45%, mentre nei metabolizzatori lenti la percentuale saliva a circa l'85%⁹.

La presenza di comorbilità con patologie gastrointestinali funzionali come la SII è stata chiamata in causa per spiegare perché alcuni pazienti con MRGE siano refrattari alla terapia. I pazienti con SII coesistente mostrano una sintomatologia più severa rispetto a coloro che hanno la sola malattia da reflusso⁴.

Fattori psicologici sono stati chiamati in causa soprattutto nei pazienti con evidenti correlazioni tra reflusso e sintomi, cioè in quella condizione che viene comunemente indicata come esofago ipersensibile. Generalmente questi pazienti hanno un più alto livello di ansietà ed isteria. Uno studio ha dimostrato per la prima volta che i soggetti che non rispondono alla terapia hanno una storia evidente di stress psicologico¹⁰.

In conclusione, si può affermare che le cause di refrattarietà della MRGE alla terapia possono essere molteplici. Attualmente la maggiore attenzione sembra essere rivolta al ruolo del reflusso non acido e di quello debolmente acido, meccanismi molto bene identificati dalla pH-impedenziometria. Tuttavia, non vanno dimenticate altre importanti condizioni come l'ipersensibilità viscerale, lo svuotamento gastrico ritardato e fattori psicologici.

Solo un adeguato algoritmo diagnostico in caso di mancata risposta terapeutica potrà individuare gli elementi giusti per impostare una terapia appropriata con maggiore probabilità di miglioramento del quadro clinico.

7. Johnson DA, Lauritsen K, Junghard O, Levine D. Evaluation of symptoms is an unreliable predictor of relapse of erosive esophagitis in patients receiving maintenance PPI therapy. *Gastroenterology* 2003;124(4 Suppl):A540.
8. Gunaratnam NT, Jessup TP, Inadomi JM, Lascewski DP. Sub-optimal proton pump inhibitor dosing is prevalent in patients with poorly controlled gastro-oesophageal reflux disease. *Aliment Pharmacol Ther* 2006;23:1473-1477.
9. Furuta T, Shirai N, Watanabe et al. Effect of cytochrome P4502C19 genotypic differences on cure rates for gastroesophageal reflux disease by lansoprazole. *Clin Pharmacol Ther* 2002;72:453-460.
10. Rubenstein JH, Nojkov B, Korsnes S et al. Oesophageal hypersensitivity is associated with features of psychiatric disorders and the irritable bowel syndrome. *Aliment Pharmacol Ther* 2007;26:443-452.

BIBLIOGRAFIA

1. Inadomi JM, McIntyre L, Bernard L, Fendrick AM. Step-down from multiple- to single-dose proton pump inhibitors (PPIs): a prospective study of patients with heartburn or acid regurgitation completely relieved with PPIs. *Am J Gastroenterol* 2003;98:1940-4.
2. Crawley JA, Schmitt CM. How satisfied are chronic heartburn sufferers with their prescription medications? Results of the patient unmet needs study. *JCOM* 2000;7:29-34.
3. Fass R, Shapiro M, Dekel R, Sewell J. Systematic review: proton-pump inhibitor failure in gastro-oesophageal reflux disease - where next? *Aliment Pharmacol Ther* 2005;22:79-94.
4. Fass R, Gasiorowska A. Refractory GERD: what is it? *Curr Gastroenterol Rep* 2008;10:252-7.
5. Savarino E, Zentilin P, Tutuian R et al. The role of nonacid reflux in NERD: lessons learned from impedance-pH monitoring in 150 patients off therapy. *Am J Gastroenterol* 2008;103:2685-93.
6. Vela M, Camacho-Lobato L, Srinivasan R et al. Simultaneous intraesophageal impedance and pH measurement of acid and nonacid gastroesophageal reflux: effect of omeprazole. *Gastroenterology* 2001;120:1599-1606.

GASTRITI CRONICHE : ALGORITMO DIAGNOSTICO

B. ANNIBALE

UOC Malattie dell'Apparato Digerente e del Fegato
Ospedale Sant'Andrea - Università degli Studi Sapienza di Roma

Il termine di gastrite definisce una infiammazione istologicamente accertata e il referto istologico costituisce il "veicolo diagnostico" delle gastriti¹. L'istologia distingue due principali categorie di gastrite:

- 1) gastriti croniche non associate ad atrofia mucosa (cioè, gastriti non-atrofiche);
- 2) gastriti croniche associate ad atrofia mucosa (cioè, gastriti atrofiche).

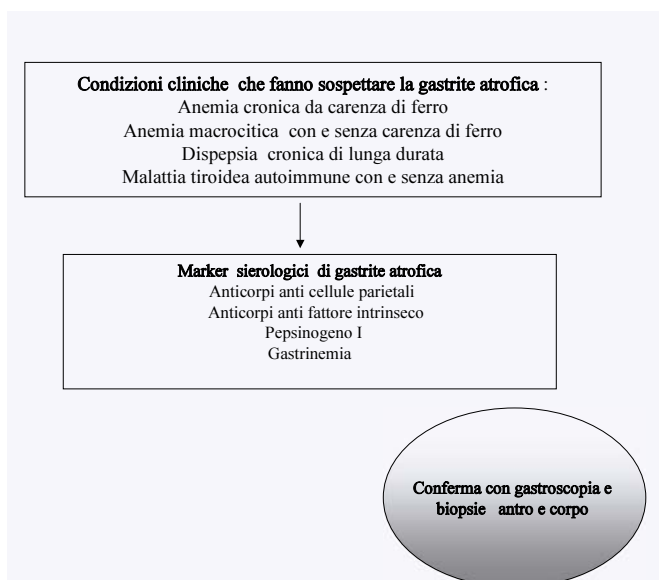
Gastrite cronica non-atrofica. È una infiammazione mucosa non associata a modificazioni quantitative (numero di strutture ghiandolari) o qualitative (= metaplasia) delle ghiandole gastriche. L'infiltrato flogistico può comprendere sia cellule infiammatorie tipiche della flogosi cronica (istiociti, plasmacellule, linfociti), sia un infiltrato infiammatorio "acuto" (granulociti neutrofilici). Il decorso clinico di queste forme di gastrite è variabile e dipende dall'agente eziologico. La maggior parte delle gastriti non-atrofiche è secondaria ad infezione da *H. pylori*. La gastrite non-atrofica associata ad *H. pylori* ha elettiva localizzazione antrale (cosiddetta gastrite non-atrofica antro predominante). Alcune forme hanno storia breve (gastriti autolimitate), altre di molti anni (gastriti non-autolimitate) e non danno conseguenze fisiopatologiche e/o cliniche rilevanti.

Gastrite atrofica del corpo-fondo (GAC). È una malattia spesso asintomatica dal punto di vista gastrointestinale. Talvolta, i pazienti presentano dei quadri di dispepsia, principalmente pesantezza epigastrica, gonfiore postprandiale e sazietà precoce, che non sono tuttavia specifici in quanto sono molto frequenti anche in assenza di GAC. In questi casi la diagnosi di GAC è posta casualmente se durante l'iter diagnostico in corso di gastroscopia vengono effettuati prelievi biotici del corpo-fondo. Inoltre, la presenza di alcune malattie autoimmuni, tra le più frequenti le tireopatie autoimmuni, la vitiligine e il diabete di tipo I, possono far nascere il sospetto di GAC².

Invece, una manifestazione non esclusivamente gastroenterologica quale l'anemia, sia sideropenica che macrocitica da deficit di vitamina B₁₂, risulta essere un importante segno per sospettare la presenza di GAC. Infatti, studi di screening dedicati alla diagnosi di GAC hanno dimostrato una prevalenza di questa condizione nel 25-30% di pazienti affetti da anemia macrocitica e nel 19-25% di pazienti con anemia sideropenica³. La fisiopatologia della GAC spiega chiaramente ambedue i tipi di anemia che possono essere presenti anche in forma mista. Infatti, la progressiva riduzione della massa delle cellule parietali con conseguente diminuita produzione del fattore intrinseco, indispensabile per l'assorbimento della vitamina B₁₂ a livello dell'ileo, conduce all'instaurarsi di anemia perniciosa, che si può associare a gravi danni neurologici⁴. Alla riduzione del numero delle cellule ossintiche consegue anche la ridotta produzione di acido cloridrico con ripercussione negativa sull'assorbimento del ferro, in quanto la secrezione acida ha un ruolo importante per rendere solubile e quindi assor-

bibile il ferro inorganico presente negli alimenti⁵. La secrezione acida gastrica, infatti, ha un ruolo fondamentale per l'assorbimento del ferro non-emico, la fonte principale di ferro nella dieta occidentale, in quanto l'acido limita la polimerizzazione, previene il legame con le proteine e permette inoltre la riduzione da ferro ferrico a ferro ferroso. Il più potente promotore dell'assorbimento di ferro non-emico è l'acido ascorbico, la cui importanza è stata paragonata a quella del fattore intrinseco per l'assorbimento della vitamina B₁₂. Quindi, l'anemia sideropenica deve essere tenuta presente come importante segno di GAC: infatti la GAC rappresenta circa il 20-30% dei casi di anemia sideropenica non secondaria a perdite ematiche croniche^{5,6}.

Un metodo diagnostico non-invasivo che fa sospettare la presenza della GAC è la cosiddetta biopsia biochimica che prevede il dosaggio della gastrinemia basale e del Pepsinogeno I associato alla determinazione degli anticorpi anti-*Helicobacter pylori*² (Figura 1).



Infatti, in pazienti con GAC, per la presenza di ipocloridria dovuta alla ridotta massa di cellule parietali, i livelli della gastrinemia basale risultano elevati, mentre la ridotta massa di cellule principali dà luogo a bassi livelli di Pepsinogeno I. Comunque, essenziale per la diagnosi della GAC è l'esofagogastroduodenoscopia con prelievi biotici multipli dell'antro e del corpo-fondo per la valutazione istologica standardizzata dall'*Updated Sydney System* che descrive l'assenza, l'espressione lieve, moderata o severa delle alterazioni istologiche¹.

Dato che durante gli esami gastroscopici effettuati di routine per epigastralgia, dispepsia, sintomi da malattia da reflusso gastroesofageo o per altri motivi, il più spesso vengono prelevati campioni biotici soltanto dalla mucosa dell'antro che non consentono di porre diagnosi di GAC, si può legittimamente supporre che la condizione della GAC sia verosimilmente sottodiagnosticata. Da uno studio di popolazione che utilizzava la biopsia biochimica è emerso che la frequenza di GAC ammonta a circa il 6%⁷.

Lettere

GASTRITE ATROFICA DEL CORPO-FONDO: MALATTIA HP-CORRELATA

L'infezione da *H. pylori* porta ad una risposta infiammatoria prevalentemente Th1-mediata determinando aumentati livelli di varie citochine, tra cui l'interleuchina (IL)-1 β . Il fatto che la stessa infezione da *H. pylori* possa evolvere in quadri clinici molto differenti non è del tutto chiarito e sembra dipendere dall'interazione tra fattori del batterio e fattori dell'ospite. Infatti vi sono evidenze che determinati polimorfismi proinfiammatori del gene dell'IL-1 β possano favorire lo sviluppo della gastrite da *H. pylori* prevalentemente nel corpo-fondo gastrico, maggiormente associata a adenocarcinoma gastrico.

È ben noto che la diagnosi di infezione da *H. pylori* è difficile in pazienti con GAC, in quanto la scomparsa del batterio può avvenire parallelamente alla progressione dell'atrofia del corpo-fondo e l'unico segno di una pregressa infezione può essere la sierologia (anticorpi anti-*H. pylori* IgG).

Test invasivi basati sulla biopsia gastrica

Per quanto riguarda la diagnosi dell'infezione da *H. pylori*, nella GAC nessun singolo test (invasivo o non invasivo) può attualmente essere considerato sufficientemente affidabile per diagnosticare la colonizzazione dell'*H. pylori*⁷.

Nella pratica clinica la diagnosi di infezione attiva da *H. pylori* in pazienti con GAC viene generalmente posta sulla base dell'esame istologico dei campioni biopsici dell'antro e del corpo-fondo, utilizzando le colorazioni specifiche di Giemsa o Genta, in aggiunta all'ematossilina e eosina di routine. L'accuratezza dell'esame istologico per la diagnosi di infezione da *H. pylori* attiva è alta in pazienti senza atrofia gastrica con una sensibilità del 98,8% ed una specificità del 99,2%⁸. Comunque, un limite intrinseco dei test invasivi basati sulla biopsia è che prendono in esame soltanto una piccola parte della mucosa gastrica, incorrendo quindi nell'errore di campionamento che può giocare un ruolo importante nella GAC, in cui la densità batterica è generalmente bassa e la colonizzazione da parte del batterio è per lo più discontinua (*patchy*). Per gli stessi motivi, anche l'esame colturale dell'*H. pylori* è difficile e riveste un ruolo marginale in pazienti con GAC.

Test non-invasivi

Purtroppo, nella GAC, i test non-invasivi, che non sono legati all'errore da campionamento mucoso, come il ¹³C-Urea Breath Test e la ricerca degli antigeni dell'*H. pylori* nelle feci, hanno dei limiti legati alle alterazioni del microambiente gastrico: infatti, la bassa carica batterica in pazienti con GAC, in seguito all'incapacità da parte dell'*H. pylori* a colonizzare la mucosa sede di atrofia e/o metaplasia intestinale, ha come conseguenza una minore escrezione di antigeni fecali e una minor attività metabolica batterica, e può quindi influenzare negativamente la performance sia del ¹³C-Urea Breath Test che della ricerca degli antigeni dell'*H. pylori* nelle feci. Inoltre, la presenza dell'ipocloridria compromette l'attività pH-dipendente dell'ureasi e l'accuratezza di ambedue i test non-invasivi, essendo inficiata dall'uso di inibitori della pompa protonica e di H₂-antagonisti che possono causare risultati falsamente negativi, sembra dipendere dalla presenza di un pH intragastrico acido. Recentemente è stato riportato che il ¹³C-Urea Breath Test e la ricerca degli antigeni dell'*H. pylori* nelle feci sono poco utili come

strumenti aggiuntivi per la diagnosi di infezione attiva da *H. pylori* in pazienti con GAC.

La sierologia (IgG anti Hp) viene invece considerata un importante strumento nella diagnosi di infezione da *H. pylori* nella GAC, con il limite che la sierologia positiva (presenza di anticorpi IgG) per l'*H. pylori* non indica necessariamente un'infezione attiva, ma può indicare semplicemente un pregresso contatto con il batterio⁸. Lavori recenti hanno riportato che la metodica sierologica del Western Blotting permette una più accurata classificazione di una pregressa infezione da *H. pylori* rispetto a metodiche sierologiche convenzionali. Recentemente è stato dimostrato che nei pazienti con GAC *H. pylori* negativi con tecniche convenzionali esistono tracce sierologiche dell'infezione da *H. pylori* rilevabili con l'immunoblotting verso antigeni specifici (CagA e VacA)⁹. Tale metodo permette una più accurata diagnosi di pregressa infezione da *H. pylori* e sulla base di metodiche convenzionali può risultare una sottostima della pregressa esposizione all'infezione da *H. pylori*.

La GAC è considerata una condizione predisponente per lo sviluppo di neoplasie gastriche, in particolare di adenocarcinoma di tipo intestinale e di tumori carcinoidi di tipo I¹.

Negli studi che hanno affrontato la problematica del rischio di cancro gastrico nella GAC, sono state riportate incidenze annuali che vanno dallo 0,1% allo 0,8%. In uno studio condotto in Italia su oltre 100 pazienti è stato osservato, in un periodo mediano di 6,7 anni (range: 4-11, 4 anni), che complessivamente l'8% dei pazienti ha sviluppato lesioni neoplastiche (incidenza anno di adenocarcinoma 0,14%). Pertanto si può calcolare che i pazienti con GAC hanno un rischio 6 volte superiore rispetto alla popolazione generale di sviluppare lesioni neoplastiche gastriche¹⁰.

Un altro dato interessante emerso da questo studio è che il fattore di rischio per lo sviluppo di lesioni neoplastiche in pazienti con GAC è rappresentato dalla presenza della concomitante atrofia della mucosa del corpo-fondo e dell'antro (panatrofia). Infatti è noto che la gastrite atrofica multifocale, ha un rischio di circa 3-4 volte superiore per lo sviluppo di cancro gastrico rispetto all'atrofia gastrica limitata al corpo-fondo, classicamente considerata di origine autoimmune.

I pazienti con GAC hanno anche un rischio aumentato per lo sviluppo di carcinoidi gastrici di tipo I, che costituiscono fino al 75% di tutti i carcinoidi gastrici, sono spesso associati ad anemia perniziosa, possono essere multifocali, sono ad evoluzione prevalentemente benigna, e sono correlati alla presenza di ipergastrinemia. L'incidenza di carcinoidi nella GAC varia tra l'1% e il 7% e nell'80% dei casi si manifesta come lesioni polipoidi del corpo/fondo.

Nonostante queste evidenze, non viene a tutt'oggi raccomandato un follow-up endoscopico-istologico regolare per la prevenzione di queste neoplasie e, di fatto, pochi studi sono stati condotti al fine di comprendere l'utilità e il costo-beneficio di un tale programma di sorveglianza. È stato riportato che il primo follow-up endoscopico-istologico dopo la diagnosi di GAC ad un intervallo di 4 anni può essere considerato sicuro per la diagnosi di potenziali lesioni neoplastiche¹¹.

CONCLUSIONI

La GAC, condizione predisponente per lo sviluppo di neoplasie gastriche, è una malattia caratterizzata spesso da un decorso silen-

te ma che si può presentare con importanti segni, quali l'anemia sideropenica o da carenza di vitamina B₁₂, quando il danno atrofico della mucosa gastrica ha raggiunto uno stadio avanzato. Alla base della GAC vi è l'infezione da *H.pylori*, le cui tracce vanno accuratamente ricercate con l'impiego di più di un mezzo diagnostico (istologia, sierologia, urea breath test, antigeni fecali). Il *management* del paziente con GAC prevede l'eradicazione dell'infezione da *H.pylori*, il monitoraggio e la terapia delle anemia da carenza di ferro e/o di vitamina B₁₂ nonché il monitoraggio clinico e/o endoscopico-istologico a lungo termine per la prevenzione delle neoplasie gastriche.

BIBLIOGRAFIA

1. Dixon MF, Genta RM, Yardley JH et al. Classification and grading of gastritis. The updated Sydney system. *Am J Surg Pathol* 1996;20: 1161-81.
2. Lee EL, Feldman M. Gastritis and other gastropathies. In: Sleisenger & Fordtran's *Gastrointestinal and Liver Disease: pathophysiology, diagnosis, management*. Edited by Feldman M, Friedman LS, Sleisenger MH. 7th edition, Saunders, Philadelphia; 2002:810-27.
3. Marignani M, Delle Fave G, Mecarocci S et al. High prevalence of atrophic body gastritis in patients with unexplained microcytic and macrocytic anemia: a prospective screening study. *Am J Gastroenterol* 1999;94:766-72.
4. Toh BH, Alderuccio F. Pernicious Anemia. *Autoimmunity* 2004; 37:357-61.
5. Annibale B, Capurso G, Delle Fave G. The stomach and iron deficiency anaemia: a forgotten link. *Dig Liver Dis* 2003;35:288-95.
6. Annibale B, Capurso G, Chistolini A et al. Gastrointestinal causes of refractory iron deficiency anemia in patients without gastrointestinal symptoms. *Am J Med* 2001;111:439-45.
7. Weck MN, Stegmaier C, Rothenbacher D, Brenner H. Epidemiology of chronic atrophic gastritis: population-based study among 9444 older adults from Germany. *Aliment Pharmacol Ther* 2007;26:879-887.
8. Cutler AF, Havstad S, Ma CK et al. Accuracy of invasive and non-invasive tests to diagnose *Helicobacter pylori* infection. *Gastroenterology* 1995;109:136-41.
9. Lahner E, Vaira D, Figura N et al. Role of noninvasive tests (13C-Urea Breath Test and Stool Antigen Test) as additional tools in diagnosis of *Helicobacter pylori* infection in patients with atrophic body gastritis. *Helicobacter* 2004;9:436-442.
10. Lahner E, Bordini C, Cattaruzza MS et al. Long-term follow-up in atrophic body gastritis patients: atrophy and intestinal metaplasia are persistent lesions irrespective of *Helicobacter pylori* infection. *Aliment Pharmacol Ther* 2005;22:471-81.
11. Lahner E, Caruana P, D'Ambra G et al. First endoscopic-histologic follow-up in patients with body-predominant atrophic gastritis: when should it be done? *Gastrointestinal Endoscopy* 2001;53:443-448.

Lettere

TERAPIA DELL'INFEZIONE DA HELICOBACTER PYLORI

C. SEVERI

Università di Roma "La Sapienza" Roma, Italia

Nel corso degli anni si sono susseguiti numerosi studi volti ad individuare i protocolli terapeutici di maggiore efficacia per eradicare l'*H. pylori* in quanto, nell'ultimo decennio, i tassi di eradicazione sono andati progressivamente riducendosi. La coltura del batterio con relativo antibiogramma non è facilmente ottenibile e non sempre risulta essere risolutiva per l'eradicazione in quanto limitata dalla non adeguata concordanza tra resistenza *in vivo* ed *in vitro*, soprattutto per quanto concerne il metronidazolo. Sono stati così proposti molteplici schemi suddivisibili, dal punto di vista temporale, in trattamenti di prima, seconda e terza linea, di diversa durata e con diversi dosaggi. Sebbene siano state stilate, nel corso degli anni, alcune linee guida riguardanti il *management* dell'infezione da *H. pylori*, queste hanno principalmente una valenza di carattere nazionale ed internazionale non risultando quindi sempre adattabili alle realtà locali. Infatti è emerso sempre più chiaramente che non tutti gli schemi terapeutici possono essere applicati alle stesse popolazioni, che esistono differenze regionali in termini di resistenza di alcuni antibiotici utilizzati, così come vi sono individui affetti da allergie ad alcuni principi attivi, inseriti negli schemi standard, che ne limitano l'utilizzo¹.

Le indicazioni all'eradicazione dell'infezione da *H. pylori* sono state oggetto nel 2006 di due distinte Consensus Conference^{2,3}, le cui raccomandazioni costituiscono tuttora le Linee Guida rispettivamente europee ed italiane. Le indicazioni sono rappresentate dall'ulcera peptica (gastrica e duodenale), dal linfoma MALT a basso grado, dalla familiarità di 1° grado per cancro gastrico, dalla resezione per cancro gastrico, dall'uso cronico di FANS, dalla trombocitopenia idiopatica, dall'anemia sideropenica non riferibile ad altre possibili cause e dalla dispepsia non ulcerosa. Nelle linee guida europee² viene anche inclusa, fra le indicazioni alla eradicazione, la terapia a lungo termine con inibitori della pompa protonica (IPP).

Per l'approccio terapeutico all'infezione viene suggerito che lo schema di trattamento da utilizzare debba essere scelto in base alla prevalenza della resistenza batterica nei confronti degli antibiotici, particolarmente della claritromicina che risulta tuttora il farmaco più potente contro questa infezione. La terapia di prima linea rimane a tutt'oggi la triplice terapia (IPP, claritromicina 500 mg ed amoxicillina 1 g o tinidazolo 500 mg; tutti b.i.d) la cui durata varia in funzione delle differenze regionali in termini di resistenza alla claritromicina. Se la resistenza batterica alla claritromicina è inferiore al 15-20%, la terapia è di 7 giorni mentre se il valore di resistenza è >20% viene consigliata di somministrarla per 14 giorni. Alternativamente a questi schemi, le linee guida italiane³ suggeriscono la terapia sequenziale di 10 giorni (5+5), che consiste nella somministrazione dell'IPP (b.i.d.) associato nei primi 5 giorni all'amoxicillina (1g b.i.d) e nei successivi 5 giorni alla claritromicina (500mg b.i.d) e al tinidazolo (500 mg b.i.d)⁴. Per quanto riguarda la terapia di seconda linea, in Italia viene consigliata una triplice terapia di combinazione con IPP, levofloxacina 250 mg ed amoxicillina 1 g, tutti b.i.d., per 10 giorni. In caso di

allergia all'amoxicillina, si può utilizzare la claritromicina o il tinidazolo insieme alla levofloxacina. L'IPP deve essere assunto mezz'ora prima di colazione e cena, mentre gli antibiotici dopo colazione e cena. Poiché, riguardo agli IPP, non vi è evidenza che la percentuale di eradicazione venga influenzata dal tipo di farmaco, ne consegue che possono essere utilizzati tutti gli inibitori presenti in commercio. Altra possibile soluzione di seconda linea è la quadruplica terapia che consiste nella somministrazione per 10 giorni di un IPP, bismuto, tetracicline e metronidazolo. In caso di fallimento anche della terapia di seconda linea, viene consigliato di inviare il paziente in centri di riferimento per la valutazione dei fattori di rischio e l'eventuale uso di schemi terapeutici non standardizzati che prevedono l'uso della rifabutina e del furazolidone⁵. Infatti, oltre alla resistenza agli antibiotici, esistono altri vari fattori di rischio di non eradicazione quali il fumo e l'età⁶, il diabete mellito⁷, l'indice di massa corporea⁸, la carica ed il fenotipo batterico⁹. Anche la tipologia della patologia *H. pylori*-relata influenza l'esito della terapia, la dispepsia non ulcerosa rappresentando un fattore prognostico negativo rispetto all'ulcera duodenale¹⁰. Da recenti studi sperimentali, si è ipotizzato che anche il pattern di gastrite, cioè l'estensione dell'infezione al corpo/fondo gastrico, possa rappresentare un fattore di rischio di non eradicazione, avendo raggiunto con una terapia standard di 7 giorni in pazienti con pangastrite un tasso di eradicazione poco superiore al 50%¹¹. Nel caso siano presenti fattori di rischio di non eradicazione, è bene limitarsi a somministrare un solo ciclo di terapia eradicante e, in caso di fallimento, indirizzare il paziente in un centro di riferimento specialistico.

Anche se l'efficacia delle terapie di prima linea sta progressivamente riducendosi, una buona compliance del paziente ed il rispetto di alcune linee di condotta consentono di migliorare le percentuali di eradicazione. Per tale motivo, in un recente documento delle Sezioni Regionali Lazio AIGO-SIED-SIGE¹², sono stati elaborati alcuni consigli pratici da ricordare quando si deve somministrare una terapia eradicante. Ad esempio, non deve mai essere ripetuto lo stesso schema eradicante nello stesso soggetto, non bisogna mai sottoporre il paziente ad un 2° ciclo di terapia eradicante solo sulla base della persistenza dei sintomi (ad esempio la dispepsia). È sempre necessario verificare prima l'eventuale mancata eradicazione con la terapia somministrata in precedenza ed il controllo dell'eradicazione deve essere fatto con l'urea breath test o con l'antigene fecale non prima di 45 giorni dalla fine della terapia eradicante e sospensione della terapia con IPP. Nella pratica clinica, per porre diagnosi di infezione da *H. pylori* o per controllare l'avvenuta eradicazione non usare il dosaggio degli anticorpi circolanti, questi ultimi non essendo segno di malattia attiva. Inoltre è bene non cambiare tipo e posologia dei farmaci consigliati in quanto non tutti gli antibiotici di una stessa classe sono uguali (ad esempio l'ampicillina non può sostituire l'amoxicillina, così come la ciprofloxacina non può essere usata al posto della levofloxacina). Poiché l'*H. pylori* non è un produttore di beta-lattamasi, l'associazione di amoxicillina ed acido clavulanico non risulta di alcun vantaggio ed è più costosa della semplice amoxicillina. Infine per migliorare la compliance, è bene consegnare al paziente un preciso prospetto terapeutico nel quale vengono indicati dosaggi, tempo ed orari di assunzione dei singoli farmaci ed informarlo dei possibili effetti collaterali della terapia, che nella maggior parte dei casi sono di lieve entità e autolimitanti.

In conclusione, nonostante l'importanza di sviluppare nuove strategie terapeutiche per superare il problema della resistenza, è necessario impiegare al meglio le terapie attualmente disponibili prestando molta attenzione alla compliance del paziente per evitare che la resistenza dell'*H.pylori* riduca drasticamente l'efficacia di qualsiasi terapia antibiotica.

BIBLIOGRAFIA

1. Vakil N. *H.pylori* treatment: new wine in old bottles? *Am J Gastroenterol* 2009;104:26-30.
2. Malfertheiner P, Megraud F, O'Morain C et al. Current concepts in the management of *Helicobacter pylori* infection: the Maastricht III Consensus Report. *Gut* 2007;56:772-81.
3. Caselli M, Zullo A, Maconi G et al. Working Group of the Cervia II Meeting. "Cervia II Working Group Report 2006": guidelines on diagnosis and treatment of *Helicobacter pylori* infection in Italy. *Dig Liver Dis* 2007;39:782-9.
4. Vaira D, Zullo A, Vakil N et al. Sequential therapy vs. standard triple-drug therapy for *Helicobacter pylori* eradication: a randomized trial. *Ann Intern Med* 2007;146:556-63.
5. O'Conner A, Gisbert J, O'Morain C. Treatment of *Helicobacter pylori* infection. *Helicobacter* 2009;14(S1):46-51.
6. Brouter N, Tchamgoué S, Pereira E, Lamouliatte H, Salamon R, Mégraud F. Risk factors for failure of *Helicobacter pylori* therapy – results of an individual data analysis of 2571 patients. *Aliment Pharmacol Ther* 2003;17:99-109.
7. Gasbarrini A, Ojetti V, Pitocco D et al. Insulin-dependent diabetes mellitus affects eradication rate of *Helicobacter pylori* infection. *Eur J Gastroenterol Hepatol* 1999;11:713-716.
8. Abdoullahi M, Annibale B, Capoccia D et al. The eradication of *Helicobacter pylori* is affected by Body Mass Index (BMI). *Obes Surg* 2008;18:1450-1454.
9. Suzuki T, Matsuo K, Sawaki A et al. Systematic review and meta-analysis : importance of CagA status for successful eradication of *Helicobacter pylori* infection. *Aliment Pharmacol Ther* 2006;24: 273-280.
10. Gisbert JP, Pajares R, Pajares JM. Evolution of *Helicobacter pylori* therapy from a meta-analytical perspective. *Helicobacter* 2007; 12(S2):50-58.
11. Severi C, Abdoullahi M, Tari R et al. High efficacy of bismuth subcitrate for *Helicobacter pylori* eradication in pangastritis . *Dig Liv Dis* 2009;41:555-558.
12. Franceschi F, Severi C, Zullo A. La terapia dell'infezione da *Helicobacter Pylori*. "Raccolta dei Documenti di Indirizzo Regione Lazio AIGO SIED SIGE", Editrice Gastroenterologica Italiana, Roma, in press, 2009.



Lecture

IL PAZIENTE OBESO: DISTURBI, MALATTIE E COMPLICANZE GASTROINTESTINALI

L. PIRETTA

Dipartimento di Scienze Cliniche
Università degli Studi Sapienza di Roma

L'obesità e il sovrappeso rappresentano una condizione di rischio per varie patologie, in particolare metaboliche, cardiovascolari, ortopediche e tumorali. Le evidenze in letteratura sono sempre più numerose al punto da poter considerare l'aumento patologico del peso corporeo come il fattore di rischio più importante per le malattie responsabili delle principali cause di morbidità e mortalità dei Paesi sviluppati. Secondo i dati dell'ISTAT relativi all'anno 2005 e pubblicati nel 2007, in Italia la prevalenza del sovrappeso e dell'obesità si attesta al 34,2% e 9,8% rispettivamente con un netto predominio del sesso maschile (sovrappeso + obesi: 53%) rispetto a quello femminile (sovrappeso + obese 44%). Questi valori, sebbene siano tra i più bassi d'Europa sono aumentati nel loro insieme di circa il 10% dal 2003 al 2005. I dati evidenziano una maggiore prevalenza nel sud d'Italia (dato sorprendente in virtù della maggiore disponibilità in queste regioni, di materia prima ideale per seguire una dieta mediterranea) e nelle fasce più povere e meno istruite. Altri dati dell'Istituto Superiore di Sanità mostrano valori di prevalenza dell'eccesso ponderale nell'età infantile intorno al 36%.

Il paziente obeso presenta alcune caratteristiche che permettono di disegnare un profilo ben definito. Abituamente è portatore di un assetto genetico e metabolico che gli permette di ottimizzare le risorse energetiche risparmiando le calorie ingerite. Questa capacità migliora facendo diete ripetute e di conseguenza gli è sempre più difficile riuscire a dimagrire. Il suo apporto calorico è superiore al dispendio, la scelta alimentare trascura la qualità salutistica, le modalità di assunzione del cibo sono spesso scorrette e svolge attività fisica molto scarsa. Ognuna di queste caratteristiche ha un ruolo molto importante sia nel determinare l'aumento del peso che, indipendentemente da questo fatto, nel favorire la comparsa di malattie e disturbi. È molto importante capire che l'aumento del peso corporeo rappresenta un fattore di rischio importante per la comparsa di numerose patologie sia per l'effetto meccanico che per l'effetto chimico-metabolico del tessuto adiposo dal momento che quest'ultimo è in grado di produrre un'elevata quantità di sostanze biologicamente attive. È però altrettanto importante comprendere che l'individuo obeso tende ad assumere alimenti che con maggior frequenza contengono sostanze poco salutari o addirittura dannose sia per il tipo di alimento ingerito che per il tipo di cottura alla quale tale alimento è stato sottoposto. Recenti evidenze hanno messo in relazione l'eccesso ponderale anche con alcune patologie del tratto gastrointestinale.

OBESITÀ E MRGE

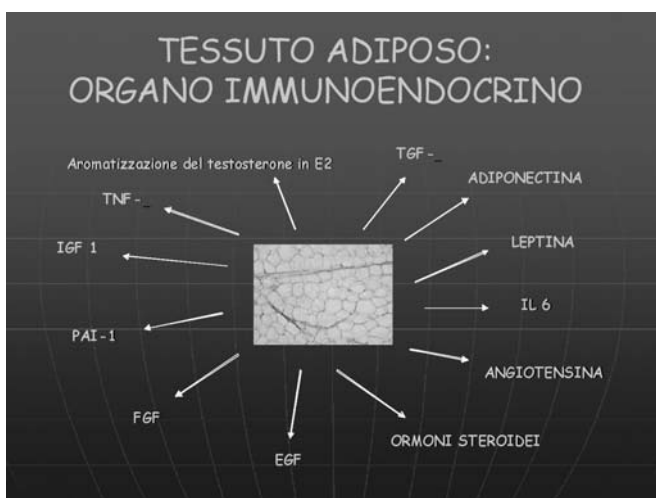
Due recenti meta-analisi^{1,2} hanno preso in considerazione 20 e 9 studi rispettivamente che valutavano l'associazione tra l'aumento ponderale e la malattia da reflusso gastroesofageo riscontrando una correlazione positiva tra le due condizioni. Altri studi hanno evi-

denziato come l'obesità aumenti il tempo di esposizione all'acido³, l'aumento dell'indice di massa corporea (BMI) favorisca un maggior gradiente pressorio gastro-esofageo a livello della giunzione⁴ e come i pasti copiosi favoriscano la comparsa di un maggior numero di rilasciamenti transitori dello sfintere esofageo inferiore⁵. Tutti questi dati sottolineano come il rapporto esistente tra obesità e MRGE non sia casuale.

La prevalenza di pazienti in sovrappeso e obesi in una popolazione affetta da RGE (dimostrata da una pH-metria delle 24 ore patologica) è maggiore nel sesso maschile (53,8%) rispetto al sesso femminile (48,5%) come avviene anche nella popolazione generale (50,9% vs 34,8%), ma l'aumento del sovrappeso/obesità nel gruppo di pazienti di sesso femminile con la comparsa del RGE rispetto alla popolazione generale è molto più spiccato (e statisticamente significativo) rispetto all'analogo aumento nel gruppo di sesso maschile, avvicinando di molto le percentuali dei due gruppi⁶. Questo fatto potrebbe fare ipotizzare un ruolo ormonale esercitato dal tessuto adiposo (per esempio in seguito all'aumento dell'aromatizzazione del testosterone in estrogeni da parte del tessuto adiposo incrementato).

È importante sottolineare che la maggior parte degli studi che analizza gruppi di pazienti obesi e in sovrappeso utilizza come strumento diagnostico il BMI. Pur essendo un indice di facilissimo impiego e buona sensibilità, non permette di distinguere l'obesità viscerale da quella sottocutanea. Questo fatto può risultare determinante nell'analisi finale degli studi in quanto è il tessuto adiposo viscerale quello più in grado di secernere adipochine, ormoni, interleuchine, modulatori dell'infiammazione e della trombosi e il cui aumento è inversamente correlato alla secrezione dell'adiponectina (adipochina sensibilizzante per l'insulina e quindi preventiva per la comparsa del diabete mellito tipo II) (Figura 1).

FIGURA 1 - Tessuto adiposo viscerale e principali sostanze secrete



Nel caso del RGE probabilmente l'azione meccanica svolge un ruolo determinante ma solo studi più approfonditi potranno fornire ulteriori informazioni sul ruolo biologico del tessuto adiposo in questa patologia.

Sebbene le metodiche diagnostiche come RMN, TAC e DEXA siano in grado di dare informazioni più precise in merito alla presenza di un aumento di peso a scapito di un tipo o un altro di tessuto adiposo, diventa molto utile nella pratica clinica l'impiego, accanto al BMI, di due misure come la circonferenza vita (v.n. <102 cm nei maschi e < 88cm nelle femmine) e il rapporto vita/fianchi (v.n. < 0,95 nei maschi e < 0,8 nelle femmine).

OBESITÀ E TUMORE DEL COLON

Bisogna ricordare che il profilo del paziente obeso lo identifica come un individuo che non solo eccede nell'alimentazione in termini di quantità ma anche in termini di scarsa attenzione alla composizione salutistica dell'alimento. Tra i fattori di rischio del tumore del colon interviene non solo l'obesità di per sé, ma anche l'eccessiva assunzione di grassi animali, di carne rossa, di composti derivanti dalla cottura ad alte temperature (frittura e grigliata), alcol e, in contrapposizione, una scarsa assunzione di fibra. Gli alimenti sono un importante veicolo di numerose sostanze diverse dai nutrienti, alcune con effetto positivo sulla salute e altre negative, ma quasi tutte biologicamente attive e con un ruolo potenziale sull'integrità funzionale cellulare (Figura 2).

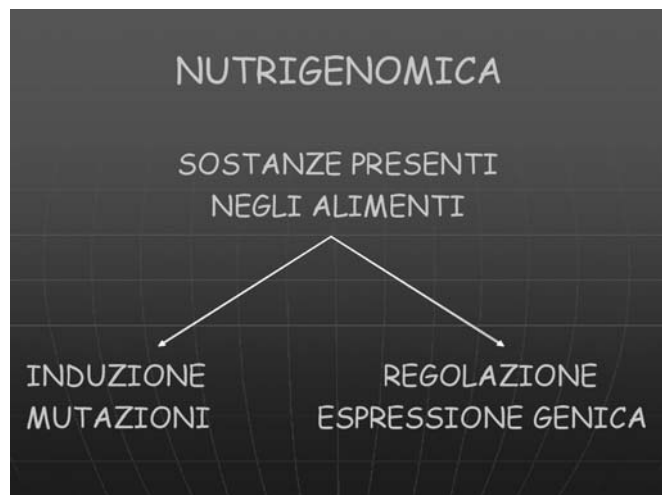
FIGURA 2 - Sostanze presenti negli alimenti con ruolo biologico

ALIMENTI	
⌘	NUTRIENTI (CHO, protidi, lipidi, vitamine, sali minerali, acqua)
⌘	SOSTANZE NON NUTRIENTI CON ATTIVITÀ BIOLOGICA (licopene, resveratrolo, peptidi)
⌘	ANTINUTRIENTI (inibitori enzimatici, tannini, ossalati, fitati, goitrine)
⌘	SOSTANZE TOSSICHE NATURALI (alcaloidi, cianidrina, alcol)
⌘	SOSTANZE TOSSICHE VEICOLATE (diossina, aflatoossina)
⌘	SOSTANZE TOSSICHE DI COTTURA (acrilammide, acroleina, idrocarburi)

Le azioni di queste sostanze si esplicano a livello cellulare, e in particolare a livello genetico, determinando conseguenze importanti nel favorire o impedire la comparsa di mutazioni, oppure, agendo a livello epigenetico, nell'agevolare o reprimere l'espressione di un determinato gene (Figura 3). Se il gene in questione è un oncogene o un gene oncosoppressore si avrà un maggiore o minore rischio di degenerazione tumorale. La nutrigenomica è una disciplina che studia appunto come un alimento, attraverso i suoi componenti, possa favorire od ostacolare l'espressione di un determinato gene. Si differenzia dalla nutrigenetica che al contrario studia come, a partire da una determinata condizione genetica (per esempio il deficit di lattasi o di G6PDH), si manifesti una risposta correlata (disturbi GI e crisi emolitica). Si può affermare, in al-

tre parole, che la nutrigenomica rende conto della biodiversità acquisita mentre la nutrigenetica si occupa della biodiversità congenita.

FIGURA 3 - La Nutrigenomica studia gli effetti sui geni delle sostanze contenute negli alimenti (nutrienti e non nutrienti)



Le mutazioni genetiche di un singolo nucleotide (SNPs) compaiono spontaneamente ad una frequenza di 10^{-7} divisioni cellulari. Considerando che nell'arco di una vita si verificano 10^{16} divisioni, il numero di mutazioni SNPs spontanee che un gene potrebbe subire durante la vita di un individuo sarebbe 10^9 . Questo numero si può modificare in funzione all'esposizione maggiore o minore ad agenti mutageni (chimici, radianti, virali ecc.). Di fatto una SNP è presente ogni 1000 nucleotidi e in pratica circa il 90% dei geni ne possiede una. Non basta certo una SNP per determinare la comparsa tumorale ma quanto più aumentano tanto maggiore è il rischio. Se la mutazione avviene su un proto-oncogene (per esempio il gene della proteina RAS, molto importante nel favorire la normale riproduzione cellulare) trasformandolo in oncogene, il rischio tumorale aumenta. In questo caso si tratta di mutazioni dominanti e quindi è sufficiente il coinvolgimento di un allele per aumentare il rischio. Il rischio aumenta anche se viene colpito un gene oncosoppressore (per esempio quello che codifica la proteina p 53 o la proteina Retinoblastoma, che si incaricano di regolare la apoptosi cellulare), ma in questo caso l'interessamento deve riguardare entrambi gli alleli per essere determinante, in quanto sono mutazioni recessive. Gli agenti cancerogeni provenienti dagli alimenti (aflatoossine, acrilammide, acroleina, idrocarburi policiclici, amine aromatiche, contaminanti ambientali ecc.) agiscono come mutageni modificando la funzione o la regolazione di questi geni. Al contrario gli agenti protettivi degli alimenti (polifenoli, licopene, omega-3, acido folico, calcio, butirrato) agiscono proteggendo questi geni o favorendo l'espressione dei geni oncosoppressori. Gli alimenti più ricchi di sostanze utili alla prevenzione tumorale sono pertanto quelli più ricchi in fibra fermentescibile (che dà origine ad acidi grassi a catena corta come il butirrato) fra cui aglio, cipolla, carciofi, cicoria, mele, arance. La presenza di acido folico che favorisce la metilazione del DNA riducendo l'espressio-

Lecture

ne degli oncogeni è altrettanto utile e quindi gli alimenti che lo contengono (spinaci, rape, formaggi, fegato, legumi, orzo, carote) devono essere consumati in abbondanza in particolare nei soggetti a maggior rischio.

Gli acidi omega-3 agiscono riducendo la sovraespressione della COX-2 (condizione a maggior rischio tumorale) riducendo la sintesi di NO (che ostacola i meccanismi di riparazione del DNA) e regolando l'apoptosi. Sono particolarmente presenti nel pesce e soprattutto nel pesce azzurro (sgombri, sardine, alici).

Infine il calcio (latte e formaggio) controbilancia gli effetti pericolosi dell'eme presente in abbondanza nella carne rossa.

8. Levy RL, Linde JA, Feld KA, Crowell MD, Jeffery RW. The association of gastrointestinal symptoms with weight, diet, and exercise in weight-loss program participants. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2005;3:992-6.
9. Bourre JM. Roles of unsaturated fatty acids (especially omega-3 fatty acids) in the brain at various ages and during ageing. *J Nutr Health Aging* 2004; 8:163-74.
10. Bazan NG. Neuroprotectin D1-mediated anti-inflammatory and survival signaling in stroke, retinal degenerations, and Alzheimer's disease. *J Lipid Res* 2009;50 Suppl:S400-5.

OBESITÀ E DISTURBI FUNZIONALI GI

Questa associazione è stata descritta in letteratura ^{7,8} e in particolare l'obesità appare correlata al dolore addominale associato alla diarrea e/o alla nausea ma non alla stipsi.

Sebbene il meccanismo fisiopatologico di questa associazione sia tutt'altro che chiarito si potrebbe ipotizzare un primo meccanismo meccanico e osmotico legato all'eccessiva introduzione di cibo e calorie come si verifica con maggior frequenza nei pazienti obesi. Una seconda ipotesi più ardita potrebbe coinvolgere una non corretta funzionalità neuronale del sistema nervoso GI. In analogia ad alcuni studi che hanno associato un'alterata struttura e funzionalità neuronale del SNC in carenza di omega-3 ⁹ questa disfunzione potrebbe verificarsi anche a livello neuronale del tratto GI. Considerando inoltre che gli omega-3, grazie alla sintesi della NPD, proteggono i neuroni dallo stress ossidativo e svolgono un ruolo neurotrofico e antinfiammatorio ¹⁰ ci sono le basi per avviare un'ipotesi di lavoro sulla possibile carenza di questo tipo di acidi grassi nei pazienti obesi con disturbi funzionali gastrointestinali.

BIBLIOGRAFIA

1. Corley DA, Kubo A. Body mass index and gastroesophageal reflux disease: a systematic review and meta-analysis. *Am J Gastroenterology* 2006;101:2619-28.
2. Hampel H, Abraham NS, El-Serag HB. Meta-analysis: obesity and the risk for gastroesophageal reflux disease and its complications. *Ann Int Med* 2005;143:199-211.
3. El Serag HB, Ergun JA, Pandolfino J, Fitzgerald S, Tran T, Kramer GR. Obesity increases oesophageal acid exposure. *Gut* 2007;56:749-55.
4. Pandolfino JE, El Serag HB, Zhang Q, Shah N, Ghosh SK, Karhilas PJ. Obesity: a challenge to esophagogastric junction integrity. *Gastroenterology* 2006;130:639-49.
5. Scheffer RC, Akkermans LM, Bias JE, Roelofs JM, Smou AJ, Gooszen HG. Elicitation of transient lower oesophageal sphincter relaxations in response to gastric distension and meal ingestion. *Neurogastroenterol Mot* 2002; 14:647-55.
6. Piretta L, Alghisi F, Anzini F, Corazziari E. Prevalence of overweightness in patients with gastro-esophageal reflux. *World J Gastroenterol* 2007; 13:4602-5.
7. Talley NJ, Talley NJ, Howell S, Poulton R. Obesity and chronic gastrointestinal tract symptoms in young adults: a birth cohort study. *Am J Gastroenterol*. 2004;99:1807-14.

CHIRURGIA BARIATRICA: EFFETTI FISIOPATOLOGICI E METABOLICI

F. LEONETTI, D. CAPOCCIA, G. BORGONUOVO, F. COCCIA,
R. ASPRINO

Dipartimento di Scienze Cliniche,
Università degli Studi Sapienza di Roma

L'obesità è spesso associata a diverse comorbilità, come l'ipertensione arteriosa, il diabete, la dislipidemia, che sottendono alla sindrome metabolica. In questa cascata di eventi, l'insulino-resistenza sembra giocare il ruolo patogenetico più importante. Il grasso viscerale produce molte citochine che possono provocare un peggioramento dell'insulino-resistenza sul metabolismo dei carboidrati e dei lipidi. L'obiettivo del trattamento dell'obesità è la riduzione del grasso addominale, un miglioramento dei fattori di rischio correlati all'obesità, delle comorbilità e della qualità di vita, e una riduzione della mortalità. Il successo del trattamento medico dell'obesità nel mantenimento della perdita di peso è scarso e seguito da un andamento a "yo-yo" del peso corporeo. Al contrario, la chirurgia bariatrica rappresenta il trattamento più efficace per l'obesità patologica in termini di perdita di peso e del mantenimento a lungo termine. In particolare, sulla base di dati recenti, l'interesse maggiore è focalizzato sul miglioramento e la cura del diabete mellito con i maggiori interventi di chirurgia bariatrica. La chirurgia bariatrica è stata recentemente proposta come il trattamento più efficace per la risoluzione del Diabete Mellito tipo 2 (DMT2) nei pazienti obesi. Più di 10 anni fa, Pories et al dimostrano che l'83% dei pazienti con DMT2 avevano una normale glicemia e normali livelli di emoglobina glicosilata sette anni dopo By-Pass Gastrico¹. Inoltre, il 99% dei pazienti con ridotta tolleranza ai carboidrati diventava normotollerante dopo l'intervento. Il meccanismo che sottende alla risoluzione del diabete sembra in alcuni casi indipendente dal calo ponderale e dovuto ad una normalizzazione della sensibilità insulinica, con modalità e tempi diversi a seconda della procedura scelta.

La chirurgia bariatrica oggi dispone di interventi restrittivi, malassorbitivi e misti, tutti anche effettuabili per via laparoscopica.

Il Bendaggio Gastrico Regolabile (BGR) rappresenta la principale procedura restrittiva. Essa è stata confrontata, in diversi studi, con la terapia medica convenzionale, risultando più efficace nel miglioramento dell'assetto glico-metabolico².

Il calo ponderale ottenuto con BGR avviene in maniera graduale, passando dal 35% di perdita dell'eccesso di peso a 6 mesi, al 40% a 12 mesi e 50% a 24 mesi. Dati recenti della letteratura dimostrano che il BGR induce una risoluzione del DMT2 in circa il 70% dei pazienti a due anni dall'intervento³. La risoluzione della malattia diabetica sembra dipendere esclusivamente dall'entità del calo ponderale ottenuto gradualmente e si verifica, pertanto, in tempi più lunghi rispetto alle procedure malassorbitive. Tuttavia il Bendaggio resta la procedura con maggior percentuale di recupero del peso corporeo a lungo termine e con più alta recidiva di diabete.

Un'altra procedura restrittiva, inizialmente considerata come il primo "step" della Diversione Bilio-Pancreatica, è la Sleeve Gastrectomy (SG). Dati preliminari⁴, ancora in fase di valutazione, dimostrano che la SG, ad un anno dall'intervento, ha un effetto sul calo ponderale superiore al Bendaggio e simile al By Pass Gastrico

(GBP) e alla Diversione Bilio Pancreatica (DBP). La risoluzione del DMT2 avviene nel 60% circa dei casi dopo 6 mesi dall'intervento di SG⁵. Il meccanismo che sottende alla risoluzione del diabete è ancora in gran parte sconosciuto.

FIGURA 1 - Bendaggio gastrico regolabile

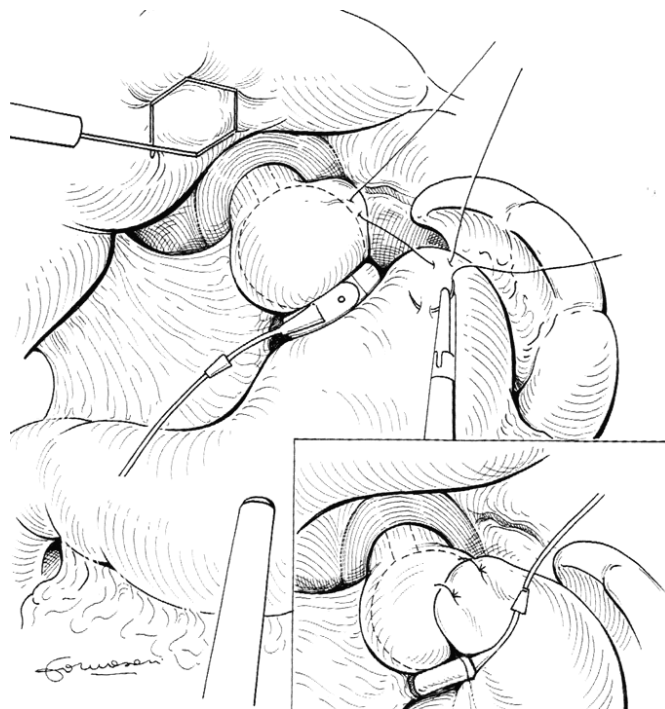
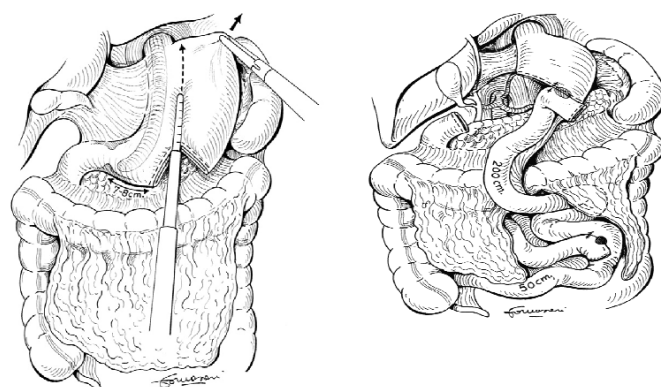


FIGURA 2 - Sleeve Gastrectomy e Diversione bilio-pancreatica secondo Scopinaro



Opinioni divergenti propongono tanto meccanismi endocrini indipendenti dal calo ponderale, quanto meccanismi associati alla riduzione del peso.

Alcuni Autori riportano la riduzione post-operatoria dei livelli pla-

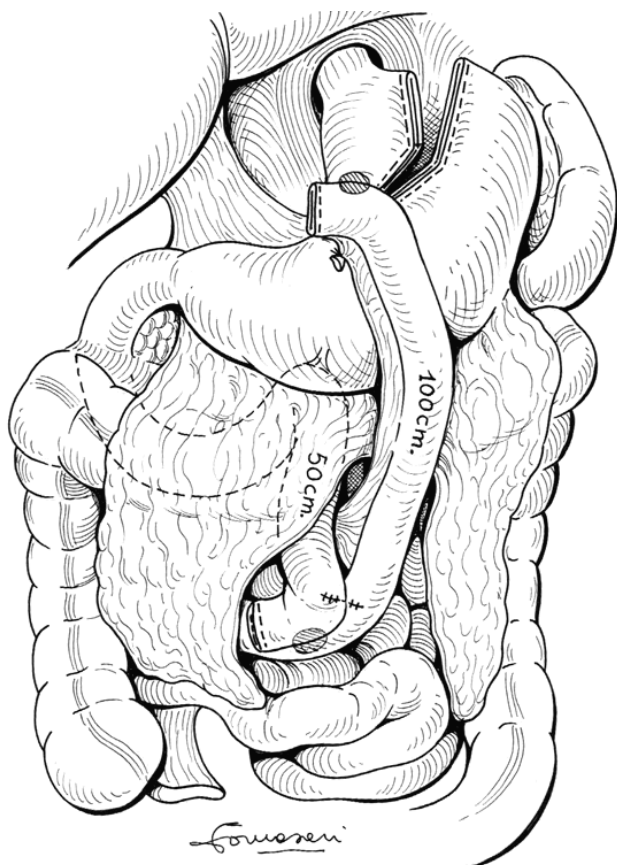
Letture

smatici di ghrelina, un ormone ad attività orezzizzante secreto dalle cellule del fondo gastrico, come un meccanismo alla base del miglioramento glico-metabolico e del cospicuo calo ponderale che differenzia la SG da altre tecniche restrittive ⁶.

Mancano tuttavia dati più precisi sul miglioramento delle principali comorbidità e sul mantenimento del peso corporeo a lungo termine dopo SG. Eventuali fallimenti terapeutici di tale procedura vengono generalmente trattati con la DBP.

La procedura di chirurgia bariatrica fino ad oggi maggiormente utilizzata è il By-Pass Gastrico (GBP). Essa induce una sostanziale perdita dell'eccesso ponderale (60-70%) e un significativo miglioramento delle comorbidità associate all'obesità, verosimilmente per meccanismi di regolazione endocrina (ghrelina, incretine) secondari all'intervento chirurgico stesso ⁷. In particolare, la letteratura è concorde nel sostenere che il DMT2 è approssimativamente risolto nel 80% dei pazienti operati di GBP ⁸.

FIGURA 3 - Bypass gastrico laparoscopico



Infine, la Diversione Bilio Pancreatica (DBP), associata o meno a Duodenal Switch, ha un impatto drammatico sulla perdita di peso nei primi 12 mesi post-operatori e più graduale nei mesi successivi. Il 95% dei pazienti con BMI inferiore a 50 Kg/m² e il 70% di quelli con BMI superiore a 50, ottengono una perdita dell'ecce-

denza ponderale del 50% ⁹. Inoltre, drammatici sono anche i risvolti sulle comorbidità: almeno il 90% dei pazienti con DMT2 interrompe la terapia ipoglicemizzante dopo 12-36 mesi. Alla base di tali risvolti, oltre al calo ponderale e alla restrizione calorica, sembra sottostare un meccanismo di tipo "incretinico", potenziato dall'esclusione del bolo alimentare al transito nel tratto prossimale dell'intestino. L'isolamento chirurgico di una larga parte del piccolo intestino altera la normale distribuzione delle cellule endocrine intestinali, determinando un significativo aumento dei livelli sierici di GLP-1, una diminuzione dei livelli circolanti di leptina che risultano in un netto miglioramento della sensibilità insulinica ¹⁰. Una metanalisi che ha analizzato 621 studi pubblicati dal 1990 al 2006 ⁸, ha dimostrato che la DBP comporta una maggior perdita di peso e un più significativo miglioramento di tutte le comorbidità rispetto ad ogni altra procedura di chirurgia bariatrica. Sebbene BPD, RGB e BG si siano dimostrati più efficaci rispetto alla terapia medica convenzionale, l'efficacia relativa di ciascuna procedura non è stata ancora correttamente definita, poiché mancano al momento studi di confronto tra popolazioni omogenee. I dati attualmente disponibili dimostrano con certezza che la DBP ha un effetto sul calo ponderale e sul DMT2 maggiore e più duraturo rispetto ad ogni altra procedura e per ogni grado di obesità.

BIBLIOGRAFIA

1. Pories WJ, MacDonald KG. The surgical treatment of morbid obesity. *Curr Opin Gen Surg* 1993;195-205.
2. Pontiroli AE, Folli F, Paganelli M et al. Laparoscopic gastric banding prevents type 2 diabetes and arterial hypertension and induces their remission in morbid obesity: a 4-year case-controlled study. *Diabetes Care* 2005;28:2703-9.
3. Dixon JB, O'Brien PE, Playfair J et al. Adjustable gastric banding and conventional therapy for type 2 diabetes: a randomized controlled trial. *JAMA* 2008;299:316-23.
4. Silecchia G, Boru C, Pecchia A et al. Effectiveness of laparoscopic sleeve gastrectomy (first stage of biliopancreatic diversion with duodenal switch) on co-morbidities in super-obese high-risk patients. *Obes Surg* 2006;16:1138-44.
5. Rosenthal R, Li X, Samuel S, Martinez P, Zheng C. Effect of sleeve gastrectomy on patients with diabetes mellitus. *Surg Obes Relat Dis* 2008 Nov 18.
6. De Paula Macedo et al. Hormonal evaluation following laparoscopic treatment of type 2 diabetes mellitus patients with BMI 20-34. *Surg Endosc* 2008, DOI 10.1007/s00464-008-0168-6.
7. Leonetti F, Silecchia G, Iacobellis G et al. Different plasma ghrelin levels after laparoscopic gastric bypass and adjustable gastric banding in morbid obese subjects. *J Clin Endocrinol Metab* 2003;88:4227-31.
8. Buchwald H, Estok R, Fahrbach K et al. Weight and type 2 diabetes after bariatric surgery: systematic review and meta-analysis. *Am J Med* 2009;122:248-256.
9. Anthone GJ. The duodenal switch operation for morbid obesity. *Surg Clin North Am* 2005;85:819-33.
10. Guidone C, Manco M, Valera-Mora E et al. Mechanisms of recovery from type 2 diabetes after malabsorptive bariatric surgery. *Diabetes* 2006;55:2025-31. ■

Indice Autori Relatori al Congresso

	<i>Pagina</i>
Annese V	11
Annibale B	99
Ardizzone S	23
Badiali D	67
Baldi F	94
Barbara G	45
Bassotti G	57
Bazzocchi G	59
Biondi M	72
Blandizzi C	37
Campieri M	15
Chirletti P	28
Cicala M	92
Corazziari ES	61
Corsetti M	35
Cuomo R	97
De Giorgio R	89
Di Lorenzo C	76
Guslandi M	42
Kellow JE	32
Leonetti F	107
Marzio L	44
Pace F	40
Pallone F	21
Pallotta N	13
Pescatori M	69
Piacentino D	72
Piretta L	104
Ravelli A	91
Severi C	102
Staiano A	29, 64
Stanghellini V	33
Tarsitani L	72
Vecchi M	25

ATTIVITÀ DELL'ANEMGI ONLUS

RICERCA

Premio ANEMGI 2009 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 2009 un premio di € 1.033,00 al lordo delle ritenute di legge per un ricercatore di età inferiore ai 35 anni (al 31 Dicembre 2009) 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 2009 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}

