

NEUROGASTROENTEROLOGIA

PROCEEDINGS

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, Roma



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

ANEMGI
V.le M. Pilsudski, 118 - 00197 Roma
Tel. / Fax +39 068078303 - e-mail: anemgi@anemgi.org - www.anemgi.org

ANEMGI is a non-profit organization devoted to the promotion of research, education and care of visceral dysfunctions in patients with nervous system alterations.

ANEMGI ONLUS

President

Enrico S. Corazziari

Public relations

Emanuela Crescini



NeUroGastroenterologia

Is the official publication of the Associazione per la NeUroGastroenterologia e la Motilità Gastrointestinale (ANEMGI)

NeUroGastroenterologia attempts to bridge the gap between research and patient care by transferring scientific advances from different competences and disciplines to those entrusted with the management of patients with visceral disorders and alterations of the nervous system.

The aim of the Journal *NeUroGastroenterologia* is to publish topics which are relevant for specialists, family practitioners and other health personnel involved in this multidisciplinary area.

Material to be published includes: editorials, review articles, original articles, case reports.

Editor

Enrico S. Corazziari

MESSAGGI
Edizioni

Publisher

MESSAGGI s.r.l.

Via G. Sismondi, 44 - 20133 Milano

Tel.+39 0276110205 Fax +39 027381635 - e-mail: messaggi_srl@tin.it - www.messaggi-publisher.org

© 2009 MESSAGGI s.r.l.

BENVENUTO

Enrico Stefano Corazziari

Dipartimento di Scienze Cliniche, Università degli Studi Sapienza di Roma

*“Lo stato di sofferenza,
non la condizione patologica, guida l’approccio
al paziente con disturbi cronici”*

La più grande sfida per i sistemi sanitari dei Paesi industrializzati è la capacità di affrontare il continuo aumento delle malattie croniche che progredisce parallelamente a quello della durata della vita.

Le malattie croniche gastrointestinali (GI), oltre a rappresentare una gran parte di queste condizioni cliniche, hanno aspetti distintivi e peculiari di un apparato che, per avere la maggior estensione a contatto con l’ambiente esterno, è dotato del più grande sistema immunitario e di uno sviluppatissimo sistema nervoso. Non è sorprendente quindi che le condizioni ambientali, fisiche e sociali, e quelle psicologiche abbiano un ruolo determinante nell’iniziare e nel mantenere disturbi e malattie croniche GI.

I disturbi cronici GI non solo sono numerosi, e ciascuno di essi ad elevata prevalenza, ma arrecano un considerevole grado di sofferenza individuale come conseguenza di un alterato stato di salute. La sofferenza non è necessariamente l’espressione diretta delle lesioni anatomopatologiche o delle alterazioni funzionali ma, piuttosto, il risultato finale dell’interazione tra alterazione anatomo-funzionale e il comportamento alimentare ed evacuativo, con effetti sullo stato di salute, sulle relazioni sociali e sugli atteggiamenti psicologici. Lo stesso stato di sofferenza cronica e l’eventuale presenza di pregressi o concomitanti eventi stressanti spesso giustificano un alterato comportamento da malattia che porta il paziente a ricercare continuo aiuto medico, mantiene la cronicizzazione del disturbo, riduce lo stato di benessere e la risposta al trattamento.

In considerazione di tutti questi fattori, l’effetto delle malattie croniche GI sullo stato di salute non può essere valutato semplicemente sulla base dei sintomi, segni o alterazioni anatomo-funzionali, ma anche sulla valutazione della qualità della vita che racchiude in un’unica misura diversi aspetti della condizione di salute.

La gestione dei pazienti con malattie croniche differisce notevolmente da quella dei pazienti con malattie acute, non solo nell’approccio diagnostico e terapeutico iniziale ma specialmente durante il successivo decorso quando si devono affrontare le problematiche della ricaduta, della prevenzione delle complicanze, del trattamento a lungo termine, e ancor più, della gestione del paziente. Il modello biomedico centrato sulla identificazione e rimozione dell’evento causale è di solito soddisfacente per una condizione acuta che sia il medico che il paziente considerano reversibile con uno stato di sofferenza limitato ad un tempo definitivo, ma non per una condizione cronica nella quale i fattori causali non sono sempre identificabili e l’armamentario terapeutico non è in grado di risolvere definitivamente il disturbo.

Nelle malattie croniche l’obiettivo della terapia non è necessariamente la guarigione ma, ad esempio, il contenimento o l’arresto della progressione di malattia, la remissione dei sintomi, la prevenzione o il trattamento di una recidiva o di una complicanza. Inoltre nei disturbi cronici, l’interazione tra le alterazioni anatomiche e funzionali con lo stato psicologico, il comportamento da malattia e le condizioni socio-ambientali consigliano di avere un approccio medico secondo il modello biopsicosociale che non si limiti a considerare solo la malattia o il disturbo, ma valuti lo stato di sofferenza, di disabilità e delle aspettative riguardo allo stato di sofferenza cronica e agli effetti sulle relazioni sociali, sull’attività fisica e sul comportamento emozionale.

Nella gestione terapeutica del decorso delle malattie croniche è importante non creare aspettative illusorie, ma stabilire, insieme al paziente, obiettivi credibili ed effettivamente raggiungibili. Se si considera che la causa di maggior insuccesso terapeutico è solitamente la mancata compliance, è essenziale motivare il paziente, coinvolgendolo e responsabilizzandolo nel suo trattamento. Aspetto quindi fondamentale e prioritario nella gestione terapeutica di una malattia cronica è quello di educare il paziente sulla storia naturale, sulla terapia, sul comportamento da avere durante il decorso.

È con piacere che vi porgo il benvenuto a partecipare al Congresso “Gestione Diagnostico-Terapeutica del Paziente con Disturbi Cronici Gastrointestinali” promosso dall’ANEMGI-ONLUS (ASSOCIAZIONE PER LA NEUROGASTROENTEROLOGIA E LA MOTILITÀ GASTROINTESTINALE).

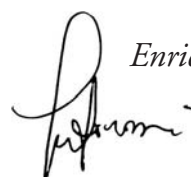
Questo è il terzo congresso promosso dall’ANEMGI-ONLUS con l’intento di fornire informazioni, critiche ed aggiornate, utili per la gestione dei pazienti affetti dalle malattie gastrointestinali croniche più rilevanti in termini di prevalenza e di gestione terapeutica, quali la malattia da reflusso gastroesofageo, la dispepsia funzionale, la malattia di Crohn, la rettocolite ulcerosa, il morbo celiaco, la dispepsia funzionale, la sindrome dell’intestino irritabile e la stipsi cronica.

In questo congresso verranno presentati gli algoritmi diagnostici delle condizioni cliniche gastrointestinali a maggiore prevalenza elaborati per la, e con l’ausilio della, Rome Foundation da esperti internazionali, con l’intento di offrire una guida basata sull’evidenza da applicare nella pratica quotidiana.

Si è voluto anche dare risalto all’obesità, una condizione cronica emergente ed ormai ad alta prevalenza e notevole impatto sullo stato di salute, per i suoi stretti rapporti con la funzione, la fisiopatologia e le malattie dell’apparato gastroenterico.

Mi auguro che questo Congresso serva a suscitare maggiore comprensione per la sofferenza causata dalle malattie croniche GI e maggiore interesse sull’importante aspetto della loro gestione terapeutica.

Desidero infine ringraziare il coordinatore Emanuela Crescini, senza la quale non ci sarebbe stato questo evento e la possibilità di essere qui riuniti, e tutti voi per la vostra partecipazione al Congresso.



Enrico Stefano Corazziari

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 diagnostico-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, Attili 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

SEGRETERIA ORGANIZZATIVA

Messaggi International srl

Viale Piave 40/B - 20129 Milano

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

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

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 Attili 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*

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*

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

GESTIONE DIAGNOSTICO-TERAPEUTICA DEL PAZIENTE CON DISTURBI CRONICI GASTROINTESTINALI

DATA E SEDE CONGRESSO

Roma, 23-24-25 Settembre 2009

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

✓ **23 settembre 2009**

ore 12.30 - 14.00 Registrazione Partecipanti
ore 14.00 - 20.30 Sessioni Scientifiche
negli orari è incluso coffee break
ore 20.30 *Snack Light Dinner*

✓ **24 settembre 2009**

ore 08.30 - 19.00 Sessioni Scientifiche
negli orari sono inclusi due coffee breaks e uno snack light lunch

✓ **25 settembre 2009**

ore 08.00 - 15.30 Sessioni Scientifiche
negli orari sono inclusi un coffee break e uno snack light lunch
ore 15.30 - 16.00 ECM

INFORMAZIONI GENERALI

- **Audience:** Partecipanti Iscritti
- **Lingue:** Italiano e Inglese - Italiano *traduzione simultanea*
- **Agenzia Viaggi:** Gruppo ALESSANDRO ROSSO

ASSEGNATI N. 13 CREDITI FORMATIVI ECM

Evento 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

- **MALATTIE INFIAMMATORIE CRONICHE INTESTINALI**
 - **ASPETTI GENETICI**
 - 1 • **MALATTIE INFIAMMATORIE CRONICHE INTESTINALI
ASPETTI GENETICI**
V. ANNESE
*UOC di Endoscopia Digeastiva
Ospedale "Casa Sollievo della Sofferenza" - IRCCS, San Giovanni Rotondo* 9
 - **MALATTIA DI CROHN**
 - 2 • **MORBO DI CROHN
LA DIAGNOSI PRECOCE DELLE RECIDIVE DOPO RESEZIONE ILEALE**
N. PALLOTTA
Gastroenterologia A, Dipartimento di Scienze Cliniche, Università "Sapienza", Roma 11
 - 3 • **TERAPIA TRADIZIONALE DELLE MALATTIE INFIAMMATORIE CRONICHE
INTESTINALI**
G. STRAFORINI, R. TAMBASCO, R. BRUGNERA, S. NOBILE, G. LIGUORI, G. SPURI FORNARINI,
D. RISO, C. CALABRESE, F. RIZZELLO, P. GIONCHETTI, M. CAMPIERI
*Dipartimento di Medicina clinica
Unità di Medicina interna e Malattie infiammatorie croniche intestinali, Università di Bologna* 13
 - 4 • **TERAPIA BIOLOGICA. I FARMACI IN USO E QUELLI FUTURI**
F. PALLONE, S. ONALI
Policlinico Tor Vergata - U.O.C. di Gastroenterologia ed Endoscopia Digestiva 19
 - 5 • **ADALIMUMAB NEL TRATTAMENTO A LUNGO TERMINE
DELLA MALATTIA DI CROHN**
S. ARDIZZONE
*Cattedra di Gastroenterologia, Ospedale "L. Sacco"
Azienda Ospedaliera - Polo Universitario, Milano* 21
 - 6 • **LA TERAPIA CHIRURGICA DELLA MALATTIA DI CROHN**
F. TONELLI
Azienda Ospedaliera Universitaria di Careggi, Firenze 22
 - **RETTOCOLITE ULCEROSA**
 - 7 • **TERAPIA DELLA COLITE ULCEROSA DISTALE E DELLA PROCTITE**
L. SPINA, L. PASTORELLI, F. CAVALLARO, E. TONTINI, M. VECCHI
*Unità Operativa di Gastroenterologia ed Endoscopia Digestiva, IRCCS Policlinico San Donato,
San Donato Milanese (MI) e Università degli Studi di Milano* 23

Sommario

Pagina

- 8 • TERAPIA CHIRURGICA DELLA RETTOCOLITE ULCEROSA**
 P. CHIRLETTI
Dipartimento di Chirurgia, Università degli Studi Sapienza di Roma 26
- **NUOVE LINEE GUIDA INTERNAZIONALI PER L'APPROCCIO AL BAMBINO CON REFLUSSO GASTROESOFAGEO**
- 9 • NUOVE LINEE GUIDA INTERNAZIONALI PER L'APPROCCIO AL BAMBINO CON REFLUSSO GASTROESOFAGEO**
 R. BUONAVOLONTÀ, P. QUITADAMO, M. MARTINELLI, A. TRAMONTANO, A. STAIANO
*Dipartimento di Pediatria, Facoltà di Medicina e Chirurgia
 Università degli Studi di Napoli "Federico II"* 27
- **DIAGNOSTIC ALGORITHMS FOR MAIN GASTROINTESTINAL SYMPTOMS**
- 10 • DIAGNOSTIC ALGORITHMS FOR MAIN GI SYMPTOMS**
 JE KELLOW
University of Sydney, Australia 30
- **DISPEPSIA FUNZIONALE**
- 11 • DISPEPSIA FUNZIONALE - DEFINIZIONE E STORIA NATURALE**
 V. STANGHELLINI, R. COGLIANDRO, A. ANTONUCCI, L. FRONZONI, R. CORINALDESI
*Policlinico S. Orsola-Malpighi, Dipartimento di Medicina Clinica
 Università degli Studi di Bologna* 31
- 12 • DISPEPSIA FUNZIONALE - TERAPIA E CASI CLINICI**
 M. CORSETTI
*Divisione di Gastroenterologia ed Endoscopia Digestiva
 Università Vita-Salute San Raffaele - IRCCS Ospedale San Raffaele di Milano* 33
- **SINDROME INTESTINO IRRITABILE E DIARREA CRONICA (ROMA III)**
- 13 • IL RUOLO DELL'ACQUA**
 C. BLANDIZZI
Divisione di Farmacologia e Chemioterapia, Dipartimento di Medicina Interna, Università di Pisa 35
- 14 • IL RUOLO DELLE FIBRE NEL TRATTAMENTO DELLA SINDROME DELL'INTESTINO IRRITABILE**
 F. PACE

Sommario

Pagina

- U.O. di Gastroenterologia, Dipartimento di Scienze Cliniche "L. Sacco", Università di Milano* 38
- 15 • I PROBIOTICI NEL TRATTAMENTO DELLA SINDROME DELL'INTESTINO IRRITABILE**
M. GUSLANDI
U.O. Gastroenterologia-Istituto Scientifico, H. San Raffaele - Milano 40
- 16 • L'OLIO DI MENTA PIPERITA NEL TRATTAMENTO DEL COLON IRRITABILE**
L. MARZIO
Università G. D'Annunzio, Chieti-Pescara 42
- 17 • TERAPIA FARMACOLOGICA DELLA SINDROME DELL'INTESTINO IRRITABILE**
G. BARBARA, G. CARINI, F. PALLOTTI, L. BELLACOSA, L. FRONZONI, C. CREMON, R. DE GIORGIO,
V. STANGHELLINI, R. CORINALDESI
Dipartimento di Medicina Clinica, Università degli Studi di Bologna 43
- **STIPSI FUNZIONALE**
- 18 • STIPSI FUNZIONALE: TERAPIA CON LE FIBRE**
*G. BASSOTTI, *N. CORAZZI, *E. CARLANI, °B. MOROZZI
*Clinica di Gastroenterologia ed Epatologia
°Chirurgia Oncologica
Università degli Studi di Perugia, Ospedale "Santa Maria della Misericordia", San Sisto, Perugia 45
- 19 • STIPSI FUNZIONALE: TERAPIA CON PROBIOTICI-SINBIOTICI**
G. BAZZOCCHI
Montecatone Rehabilitation Institute, Università di Bologna, Imola 47
- 20 • MACROGOL. INDICAZIONI NEL TRATTAMENTO DELLA STIPSI**
E.S. CORAZZIARI
Gastroenterologia A Dipartimento di Scienze Cliniche, Università "Sapienza", Roma 49
- 21 • STIPSI FUNZIONALE: TERAPIA NEI BAMBINI**
P. COCCORULLO, P. QUITADAMO, M. MARTINELLI, M. RUSSO, A. STAIANO
*Dipartimento di Pediatria, Facoltà di Medicina e Chirurgia
Università degli Studi di Napoli "Federico II"* 52
- 22 • TERAPIA DELLA STIPSI CRONICA: FISIOTERAPIA E BIOFEEDBACK**
D. BADIALI¹, S. DI BARNABA¹, M. MENCARINI²
¹ Dipartimento di Scienze Cliniche, Università degli Studi Sapienza di Roma
² Azienda Sanitaria Locale RM-H 55
- 23 • TERAPIA CHIRURGICA DELLA STIPSI FUNZIONALE**
M. PESCATORI
Unità di Colonproctologia, Casa di Cura Ars Medica, Roma 57

Sommario

Pagina

- **TRATTAMENTO NEUROPSICOLOGICO
DEI DISTURBI FUNZIONALI GASTROINTESTINALI**

- 24 • **TRATTAMENTO NEUROPSICOLOGICO DEI DISTURBI FUNZIONALI
GASTROINTESTINALI**
M. BIONDI, D. PIACENTINO, L. TARSITANI
*UOC Psichiatria e Psicofarmacologia Clinica, Dipartimento di Scienze Psichiatriche
e Medicina Psicologica, Università degli Studi Sapienza di Roma* 60

- **DISORDINI FUNZIONALI GASTROINTESTINALI NEL BAMBINO**

- 25 • **DISORDINI FUNZIONALI GASTROINTESTINALI NEL BAMBINO**
C. DI LORENZO
*Divisione di Gastroenterologia Pediatrica, Nationwide Children's Hospital of Columbus,
The Ohio State University, Columbus, Ohio, USA* 64

- **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* 66

- **I DISTURBI NEUROGASTROENTEROLOGICI NEL BAMBINO**

- 27 • **I DISTURBI NEUROGASTROENTEROLOGICI NEL BAMBINO**
A. RAVELLI
Clinica Pediatrica Università di Brescia - Ospedale dei Bambini, Brescia 68

- **MALATTIA DA REFLUSSO GASTROESOFAGEO**

- 28 • **MALATTIA DA REFLUSSO GASTROESOFAGEO: ALGORITMO DIAGNOSTICO**
M. CICALA
Dipartimento di Malattie Digestive, Università Campus Biomedico, Roma 69

- 29 • **MALATTIA DA REFLUSSO GASTRO-ESOFAGEO: LA TERAPIA**
F. BALDI
Unità per lo Studio dei Disturbi della Motilità digestiva, Policlinico S. Orsola-Malpighi - Bologna 71

Sommario

Pagina

- 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* 74
- **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* 76
- 32 • TERAPIA DELL'INFEZIONE DA HELICOBACTER PYLORI**
 C. SEVERI
Università di Roma "La Sapienza" Roma 79
- **IL PAZIENTE OBESO**
- 33 • IL PAZIENTE OBESO: DISTURBI, MALATTIE E COMPLICANZE GASTROINTESTINALI**
 L. PIRETTA
Dipartimento di Scienze Cliniche, Università degli Studi Sapienza di Roma 81
- 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 84

MALATTIE INFIAMMATORIE CRONICHE INTESTINALI ASPETTI GENETICI

V. ANNESE

UOC di Endoscopia Digeastiva
Ospedale "Casa Sollievo della Sofferenza" - IRCCS
San Giovanni Rotondo

Le Malattie Infiammatorie Croniche Intestinali (MICI) sono rappresentate dalla colite ulcerosa (CU), dove l'infiammazione è limitata al colon, e dalla malattia di Crohn (MC), in cui può essere coinvolto tutto il tratto gastro-intestinale. La predisposizione ed il decorso della malattia sono influenzati da una combinazione di fattori genetici, immunologici ed ambientali. Negli ultimi 20 anni, molta attenzione è stata rivolta alla disfunzione dei meccanismi che controllano la risposta immunitaria ai batteri commensali, che in individui geneticamente predisposti possono determinare l'insorgenza delle MICI¹.

Così come per altre malattie complesse, i progressi ottenuti nel campo della genetica delle MICI sono dipesi sostanzialmente dall'approfondimento delle conoscenze sulla sequenze di basi e sulla struttura del genoma umano. Di particolare importanza è stata l'identificazione sistematica delle variazioni di sequenze e patterns di 'linkage disequilibrium' sul genoma, grazie soprattutto al progetto HapMap (www.hapmap.org)².

Inoltre, hanno giocato un ruolo molto importante i progressi nel campo della tecnologia, metodologie statistiche e bioinformatiche, e collaborazioni nazionali ed internazionali che hanno utilizzato grandi dataset per aumentare il potere statistico. Questi fattori, uniti alla nuova tecnica di studio di associazione sull'intero genoma (GWA), hanno scongelato la situazione di stallo che si era creata dopo l'identificazione nel 2001 del NOD2 quale primo gene di suscettibilità per la MC (5,6). Tale metodologia ha permesso l'identificazione di più di 30 geni di suscettibilità, aprendo una nuova era di ricerca³.

Evidenze epidemiologiche suggeriscono un forte coinvolgimento dei fattori genetici nella suscettibilità delle MICI con un modello di ereditarietà familiare che non segue semplici modelli mendeliani⁴. Per questo motivo le MICI sono state classificate come malattie geneticamente complesse.

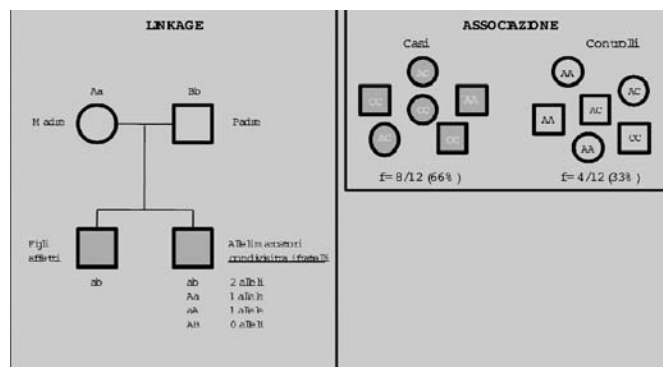
Sin dai primi casi di MICI descritti, è stata osservata per queste patologie un'aggregazione familiare con incidenza maggiore in individui con una storia familiare positiva. I dati riportati in letteratura sugli studi familiari, evidenziano che il rischio relativo (λ) di sviluppare la patologia per fratelli di pazienti è 20-35 per la MC e 8-15 per CU rispetto alla popolazione generale⁵. Gli studi sui gemelli supportano fortemente il contributo genetico con una concordanza maggiore nei gemelli monozigoti (37%-58%) rispetto ai gemelli eterozigoti (4%-12%) per la MC. La concordanza per la CU è invece inferiore, essendo riportata nel 6-17% dei gemelli monozigoti rispetto allo 0-5% degli eterozigoti⁶.

Nonostante la forte evidenza dell'importanza della suscettibilità genetica sia stata resa disponibile per decenni grazie ai dati epidemiologici, l'identificazione di specifici determinanti genetici è stata possibile solo negli ultimi anni.

I due approcci statistici genetici principali usati per studiare la su-

scettibilità genetica sono stati gli studi di *linkage* e quelli di associazione (Figura 1).

FIGURA 1 - Rappresentazione classica degli studi di *linkage* e di associazione. *f*=frequenza dell'allele



L'analisi di *linkage*, che utilizza famiglie con due o più soggetti affetti in modo da seguire l'ereditarietà di marcatori allelici e il fenotipo, permette l'identificazione di una regione cromosomica come un locus potenziale quando la malattia e l'allele marcatore sono ereditati insieme, con una frequenza superiore a quella attesa. Mentre per patologie con eredità classica mendeliana gli studi di *linkage* hanno permesso la diretta identificazione di geni, per le patologie complesse i risultati sono stati meno entusiasmanti, a causa della mancanza di una forte correlazione tra mutazione e malattia. Recentemente, l'attenzione si è concentrata sugli studi di associazione per l'identificazione di alleli causativi. Lo studio di associazione raffronta la frequenza allelica di un marcatore selezionato, di solito un polimorfismo a singolo nucleotide (SNP), tra pazienti e popolazione di controllo. Gli SNP rappresentano la maggior parte delle variazioni genetiche, con una stima di circa 10 milioni nel genoma umano (*International HapMap Consortium* 2003)². Di recente è stato dimostrato che una variazione genetica nel genoma umano esiste come un pattern semplice di SNP altamente correlati, definiti *aplotipi*, in cui avvengono pochi eventi di ricombinazione^{7,8}.

Gli studi di associazione hanno un potere statistico maggiore rispetto alle analisi di *linkage* per l'individuazione di alleli causali nelle malattie complesse. Il loro potere statistico dipende dalla numerosità campionaria, dalla frequenza dell'allele malattia, dalla capacità dello SNP selezionato di 'catturare' l'allele causativo, così come la frequenza della malattia nella popolazione. In passato studi di associazione sono stati adottati per studiare geni candidati situati in regioni di *linkage* o selezionati in base alla funzione. Attualmente gli studi di associazione sull'intero genoma (GWA) vengono utilizzati per studiare sia malattie semplici che complesse e rappresentano una nuova grande opportunità di studio.

Gli studi di *linkage* sull'intero genoma nelle MICI hanno permesso l'individuazione di più di dieci regioni cromosomiche specifiche per la MC, la CU o per entrambe. Il successivo 'finemapping' di queste regioni e gli studi di associazione per 'gene candidato',

Lecture

hanno permesso l'identificazione di diversi loci di suscettibilità, sebbene la riproducibilità del segnale dell'associazione vari notevolmente nelle varie casistiche.

Ad oggi, i geni identificati con queste metodologie sono il gene CARD15, il locus IBD5, l'antigene umano leucocitario (HLA) nel complesso maggiore di istocompatibilità (MHC), ed inoltre geni di suscettibilità come il DLG5, il TLR4 ed altri per cui sono ancora necessari studi di repliche e funzionali per accertarne il reale coinvolgimento. Tutti questi loci, comunque, spiegano soltanto una frazione del rischio genetico associato alla MICI. Per questa ragione, sono stati compiuti grandi sforzi per individuare altri loci genetici coinvolti utilizzando successivi studi di 'positional mapping' e di associazione sull'intero genoma (GWA).

Il gene CARD15/NOD2 sul cromosoma 16q12, è stato il primo gene di suscettibilità per la MC ad essere stato identificato con successo. È stato studiato utilizzando metodiche combinate di "positional cloning" in una regione di *linkage* e di analisi del gene funzionalmente candidato, ed è stato successivamente ed ampiamente replicato nelle popolazioni Caucasiche. Le tre principali mutazioni associate alla patologia identificate sono R702W (Arg702Trp), G908 (Gly908Arg) e 1000fs (Leu1007fs). Successive evidenze sulla eterogeneità della malattia sono state riportate da uno studio di meta-analisi in cui viene dimostrato che le varianti del NOD2 predispongono principalmente alla forma ileale della MC e non sono associate invece alle forme localizzate nel colon ⁹. Grazie alle tecniche di GWA sono state identificati numerosi geni candidati potenzialmente associati alle MICI come il IL23R, ECM1, ATG16L1, MST1-BSN, PTGR4, SCL22A5, IRGM, IL12B, HLA DQ/DR, ZNF365, NKX2-3, STAT3, PTPN2 (Tabella 1).

Tabella 1

Geni candidati nella malattia di Crohn (MC) e nella colite ulcerosa (CU)

Cromosoma	Geni di interesse	Associati con MC	Associati con CU
1p31	IL23R	Si	Si
1q21	ECM1	-	Si
2q37	ATG16L1	Si	No
3p21	Diversi incluso MST1-BSN	Si	Si
5p13	Intergenic, PTGR4	Si	No
5q31	Diversi incluso SLC22A5	Si	Non chiaro
5q33	Diversi incluso IRGM	Si	No
5q33	IL12B	Si	Si
6q21	HLA-DQ/DR	Si	Si
10q21	ZNF365	Si	Si
10q24	NKX2-3	Si	Si
16q12	NOD2	Si	No
17q21	Diversi incluso STAT3	Si	Si
18p11	PTPN2	Si	Si

I recenti progressi nella genetica delle MICI hanno allargato le nostre conoscenze sulla patogenesi specialmente della MC; attualmente un'attenzione particolare si sta rivolgendo alle GWA per l'identificazione di loci di suscettibilità per la CU e nelle MICI ad insorgenza pediatrica. Anche se con la meta-analisi e studi successivi in via di pubblicazione sono stati identificati più di 30 loci distinti di suscettibilità, solo un quinto delle variazioni genetiche stimate è spiegato da questi ricerche, suggerendo che devono

essere ancora scoperti altri contributi genetici significativi. Fatta eccezione per le varianti dei geni NOD2 e IL23R, il peso genetico della maggior parte degli alleli di suscettibilità individuati è relativamente modesto, con un *odd risk* che varia da 0,7 (allele minore che conferisce protezione) a 1,7 (allele minore che conferisce rischio). È da considerare però che le metodiche fin qui usate non sono in grado di identificare varianti rare; inoltre lo studio sull'intero genoma delle variazioni di numero di copie potrebbe aggiungere nuovi elementi.

Molte informazioni ottenute dalle GWA pubblicate forniscono utili stimoli per studiare *pathway* funzionali fino ad oggi del tutto insospettiti nella patogenesi (es. autofagia). L'identificazione delle varianti causali potrà migliorare queste conoscenze e magari svelare il peso dell'interazione ambientale. Infine, le conoscenze genetiche ottenute, gli approcci analitici e tecnologici sviluppati per studiare i fattori di rischio genetico applicati al campo della farmaco-genetica, potranno permettere l'identificazione di fattori genetici differenti responsabili delle risposte diverse ai farmaci.

Ci si augura che queste nuove conoscenze possano essere utili per stabilire la diagnosi nei casi incerti e per la gestione clinica dei pazienti.

BIBLIOGRAFIA

1. Van Limbergen J, Russell RK, Nimmo ER et al. Genetics of the innate immune response in inflammatory bowel disease. *Inflamm Bowel Dis* 2007;13:338-55.
2. The International HapMap Consortium. A haplotype map of the human genome. *Nature* 2005;437:1299-320.
3. Barrett JC, Hansoul S, Nicolae DL et al. Genome-wide association defines more than thirty distinct susceptibility loci for Crohn's disease. *Nat Genet* 2008;40:955-62.
4. Binder V. Genetic epidemiology in inflammatory bowel disease. *Dig Dis* 1998;16:351-5.
5. Parkes M, Jewell D. Ulcerative colitis and Crohn's disease: molecular genetics and clinical implications. *Expert Rev Mol Med* 2001;19:1-18.
6. Orholm M, Munkholm P, Langholz E, Nielsen OH, Sorensen TI, Binder V. Familial occurrence of inflammatory bowel disease. *N Engl J Med* 1991;324:84-8.
7. Gabriel SB, Schaffner SF, Nguyen H et al. The structure of haplotype blocks in the human genome. *Science* 2002;296:2225-9.
8. Daly MJ, Rioux JD, Schaffner SF, Hudson TJ, Lander ES. High-resolution haplotype structure in the human genome. *Nat Genet* 2001;29:229-32.
9. Economou M, Trikalinos TA, Loizou KT, Tsianos EV, Ioannidis JP. Differential Effects of NOD2 Variants on Crohn's Disease Risk and Phenotype in Diverse Populations: A Metaanalysis. *Am J Gastroenterol* 2004;99:2393-404.

**MORBO DI CROHN. LA DIAGNOSI PRECOCE DELLE
RECIDIVE DOPO RESEZIONE ILEALE***N. PALLOTTA*Gastroenterologia A, Dipartimento di Scienze Cliniche
Università "Sapienza", Roma

La malattia di Crohn (MC) è una malattia infiammatoria cronica intestinale ad eziopatogenesi multifattoriale, che può interessare qualsiasi tratto dell'apparato gastrointestinale. L'interessamento a tutto spessore della parete e la variabilità della localizzazione delle lesioni danno luogo ad un ampio spettro di manifestazioni cliniche, ciascuna delle quali può richiedere un diverso approccio diagnostico e terapeutico. L'andamento clinico della MC, diverso tra i vari pazienti per decorso e localizzazione, è caratterizzato da remissioni e riaccensioni con elevata tendenza alla recidiva dopo resezione chirurgica del tratto interessato ¹.

In circa il 60% dei pazienti con MC nel corso della vita si rende necessario l'intervento chirurgico ². La valutazione della recidiva delle lesioni intestinali e l'impatto sul decorso clinico post-chirurgico sono tuttavia eterogenei a causa della variabile definizione di recidiva di malattia, endoscopica, istologica o clinica ³. Quando la definizione di recidiva si basa sull'endoscopia, il 73% dei pazienti presenta lesioni della mucosa ad 1 anno dell'intervento e l'85% a 3 anni, ma soltanto il 20% ed il 34% rispettivamente, ha sintomi ⁴. Fino ad oggi la valutazione della recidiva precoce delle lesioni della MC a livello del neo-ileo terminale e la storia naturale delle stesse si sono basate esclusivamente sull'ileo-colonscopia ^{4,5}. Rutgeerts et al hanno per primi descritto e validato uno score endoscopico di severità delle lesioni mucose a livello dell'anastomosi ileo-colica e dell'ileo pre-anastomotico che è compreso tra 0 (assenza di recidiva) e 4.

Gli unici 2 studi prospettici effettuati utilizzando la ileo-colonscopia indicano che:

- la severità delle lesioni postchirurgiche ricorrenti è il fattore che meglio predice l'outcome clinico ⁴;
- la severità delle lesioni mucose tende ad aumentare con il tempo ⁵.

La colonscopia è tuttavia un esame invasivo, che riduce la compliance del paziente a sottoporsi a regolari esami di controllo allo scopo di rilevare precocemente la recidiva ^{6,7}, soprattutto in assenza di sintomi. Inoltre è da sottolineare che l'esame endoscopico è limitato alla valutazione della sola superficie mucosa, dei tratti prossimali (stomaco e duodeno) e distali (colon ed ileo terminale) dell'apparato digerente a fronte di una malattia che è trasmurale e può interessare variamente tutto il tratto digestivo.

Nel corso degli ultimi anni sono state pertanto sviluppate nuove metodiche in grado di valutare la parete intestinale nella sua interezza, come l'ultrasonografia (US) e la risonanza magnetica nucleare (RMN). Tuttavia entrambe le metodiche, per limiti intrinseci, non sono in grado di rilevare lesioni iniziali e differenziare i pazienti con score endoscopico 1 e 2.

L'ecografia intestinale dopo assunzione di contrasto orale (SICUS), confrontata alla radiologia convenzionale ed alla chirurgia, ha un'accuratezza diagnostica paragonabile alla chirurgia nella valutazione dell'estensione delle lesioni intestinali, del numero del-

le sedi coinvolte, del diametro endoluminale intestinale e, di conseguenza, della valutazione della presenza e del numero delle stenosi ^{8,9}. Due studi effettuati recentemente con tale metodica, comparativamente alla colonscopia, hanno riportato che la presenza di un ispessimento della parete a livello dell'ileo neo-terminale >4 mm ha una elevata sensibilità nel segnalare la presenza di recidiva delle lesioni mucose di grado severo (score 3 e 4), mentre al contrario ha una bassa sensibilità nel rilevare le lesioni mucose di grado lieve-moderato (score 1 e 2) ¹⁰⁻¹¹.

Nell'ambito di uno studio longitudinale, nel corso del quale ad intervalli regolari ed indipendentemente dalla presenza delle riaccensioni cliniche della malattia e della comparsa di complicanze, 58 pazienti con MC sono stati sottoposti, dopo una resezione chirurgica "curativa", ad esame SICUS, a controlli clinici, di laboratorio ed endoscopici, è stata valutata l'accuratezza diagnostica della SICUS nell'identificazione della recidiva precoce delle lesioni intestinali.

I risultati indicano che:

1. uno spessore di parete >3,5 mm a livello dell'anastomosi ileo-colica identifica il 100% dei pazienti con lesioni endoscopiche;
1. la SICUS è in grado di rilevare la recidiva precoce;
2. la valutazione combinata dello spessore della parete a livello dell'anastomosi ileo-colica e dell'estensione delle lesioni trasmurali a livello dell'ileo neo-terminale consente di graduare la severità delle lesioni recidivanti della MC.

In conclusione, la SICUS può essere considerata un metodo non invasivo, poco costoso, ben accetto ai pazienti, in grado di rilevare la recidiva precoce post-chirurgica della MC e come tale può essere suggerita nel follow-up dei pazienti sottoposti a resezione chirurgica. La possibilità di identificare precocemente e graduare con un esame non invasivo la presenza e la severità della recidiva post-chirurgica della MC può essere utile per valutare in futuri studi prospettici se e in che misura il coinvolgimento trasmurale delle lesioni possa influenzare il decorso clinico. Infine, una tempestiva identificazione della recidiva potrebbe permettere un precoce ed efficace trattamento della stessa allo scopo di prevenire il progressivo sviluppo di lesioni sempre più severe.

BIBLIOGRAFIA

1. Hurst RD, Molinari M, Chung TP et al. Prospective study of the features, indications, and surgical treatment in 513 consecutive patients affected by Crohn's disease. *Surgery* 1997;122:661.
2. Whelan G, Farmer RG, Fazio VW et al. Recurrence after surgery in Crohn's disease. Relationship to location of disease and surgical indication. *Gastroenterology* 1985;88:1826-33.
3. Penner RM, Madsen KL, Fedorack RN. Postoperative Crohn's Disease. *Inflamm Bowel Dis* 2005;8:765-777.
4. Rutgeerts P, Geboes K, Vantrappen G, Beyls J, Kerremans R, Hiele M. Predictability of the postoperative course of Crohn's disease. *Gastroenterology* 1990;99:956-963.
5. Olaison G, Smedh K, Sjodahl R. Natural course of Crohn's disease after ileo-colic resection: endoscopically visualised ileal ulcers preceding symptoms. *Gut* 1992;33:331-335.

Lecture

6. Ball JE, Osbourne J, Jowett S, Pellen M, Welfare MR. Quality improvement programme to achieve acceptable colonoscopy completion rates: prospective before and after study. *BMJ* 2004; 329:665-7.
7. Belsy J, Epstein O, Heresbach D. Systematic review: oral bowel preparation for colonoscopy. *Aliment Pharmacol Ther* 2007;25:373-384.
8. Pallotta N, Baccini F, Corazziari E. Ultrasonography of the small bowel after oral administration of anechoic contrast solution. *Lancet* 1999;353:985-986.
9. Pallotta N, Tomei E, Viscido A et al. Small Intestine Contrast Ultrasonography an Alternative to Radiology in the assessment of Small Bowel Disease. *Inflamm Bowel Dis* 2005;11:146-153.
10. Rispo A, Bucci L, Pesce G et al. Bowel sonography for the diagnosis and grading of postsurgical recurrence of Crohn's disease. *Inflamm Bowel Dis* 2006;12:486-90.
11. Calabrese E, Petruzzello C, Onali S et al. Severity of postoperative recurrence in Crohn's disease: correlation between endoscopic and sonographic findings. *Inflamm Bowel Dis* 2009; Apr 30.



TERAPIA TRADIZIONALE DELLE MALATTIE INFIAMMATORIE CRONICHE INTESTINALI

G. STRAFORINI, R. TAMBASCO, R. BRUGNERA, S. NOBILE,
G. LIGUORI, G. SPURI FORNARINI, D. RISO, C. CALABRESE,
F. RIZZELLO, P. GIONCHETTI, M. CAMPIERI

Dipartimento di Medicina clinica, Unità di Medicina interna e Malattie infiammatorie croniche intestinali, Università di Bologna

TERAPIA DELLA COLITE ULCEROSA

Per un corretto approccio terapeutico è necessario conoscere sia la severità che l'estensione della malattia. La valutazione e il monitoraggio del grado di infiammazione nella colite ulcerosa (CU) sono facilitati sia dal fatto che, quando il coinvolgimento del grosso intestino è di importanza entità, la severità dei sintomi e l'attività di malattia sono strettamente correlati, sia dalla possibilità, fornita dall'esame endoscopico, di una visione diretta della mucosa di tutto il colon. Le forme lievi-moderate e le forme a localizzazione distale (retto-sigma) rappresentano il 90% dei casi.

Il primo farmaco utilizzato in questa patologia è stato la salazopirina (SASP), introdotta dalla Schwarz nel 1938, ampiamente impiegato in precedenza nel trattamento della artrite reumatoide. La salazopirina è formata da un vettore rappresentato dal sulfamidico (sulfapiridina) responsabile di numerosi effetti collaterali e da una parte attiva con azione anti-infiammatoria (mesalazina). Attualmente ne è indicato l'utilizzo nei casi in cui si associno alla malattia di base manifestazioni extra-intestinali quali mio-artralgie.

Colite Lieve-Moderata (Figure 1-2)

Il trattamento di scelta nella colite lieve-moderata è la mesalazina (5-ASA). Esistono diverse formulazioni sia topiche che orali. Le preparazioni topiche sono di vario genere (supposte, gel, clisteri e schiume) ed ognuna possiede diverse capacità di raggiungere i tratti più alti del colon distale. Le preparazioni orali contenenti 5-ASA posseggono diversi meccanismi di rilascio intestinale: pH-dipendenti, pH- e tempo-dipendenti. Il 5-ASA orale è efficace sia nella malattia distale che in quella estesa, ma in quella distale la percentuale di remissione ottenibile è significativamente inferiore a quella ottenuta con le preparazioni topiche. Una combinazione tra formulazione orale e topica può essere maggiormente efficace, rispetto al singolo agente, nei pazienti refrattari¹⁻⁶.

Se il paziente non risponde dopo 2/4 settimane di terapia topica e/o orale con 5-ASA (o SASP), può essere preso in considerazione l'uso del beclometasone dipropionato (BDP), somministrato in clisteri o per via orale. Questo farmaco, come la budesonide per la malattia di Crohn, ha un'efficacia pressoché sovrapponibile a quella dei corticosteroidi sistemici, ma determina un'inibizione significativamente inferiore dell'asse ipotalamo-ipofisario-surrenale e dei livelli plasmatici di cortisolo⁷⁻⁸. Nelle forme distali inoltre è possibile associare metilprednisolone alla dose di 20-40 mg dentro ai clisteri di mesalazina.

In caso di persistente refrattarietà o nei casi in cui i sintomi siano particolarmente inabilitanti sono indispensabili gli steroidi convenzionali. Solitamente viene utilizzato il prednisone per via orale alla dose di 40-60 mg/die fino ad un sostanziale miglioramen-

to dei sintomi, cui segue la graduale riduzione fino a sospensione.

FIGURA 1 - Terapia della CU distale lieve moderata

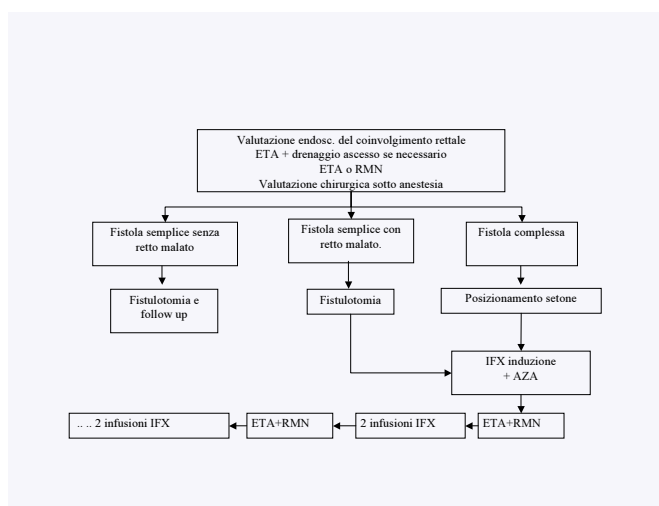
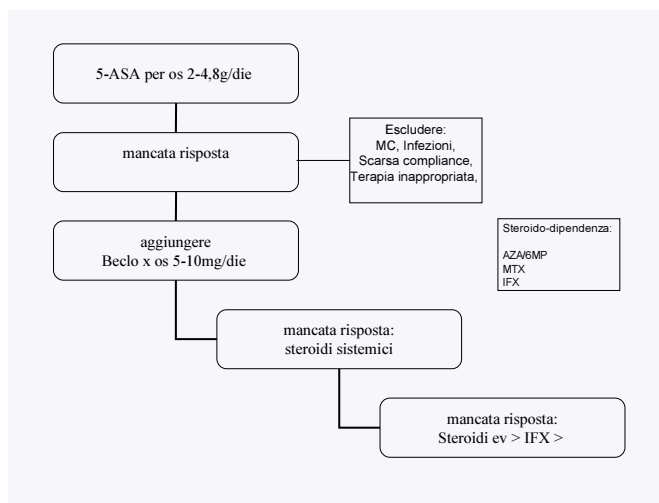


FIGURA 2 - Terapia della CU estesa lieve moderata



Colite Severa (Figura 3)

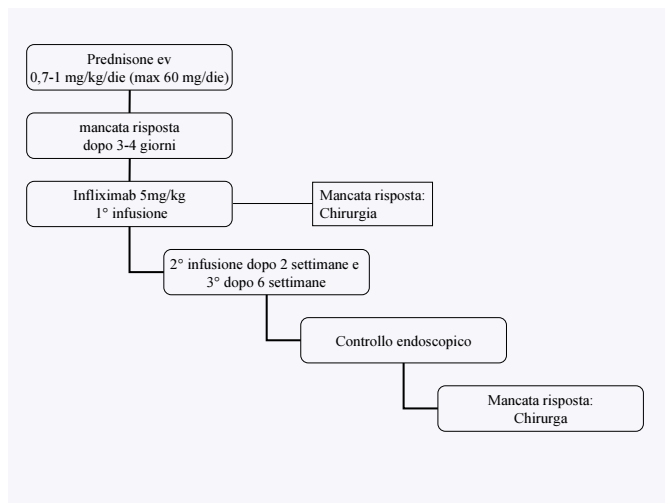
Nelle forme severe di CU, allo scopo di evitare l'intervento chirurgico, deve essere tentato un trattamento medico intensivo. Si raccomanda di iniziare la terapia con alte dosi di metilprednisolone per via endovenosa (0,7-1 mg/kg/die, fino a un massimo di 60 mg/die) e successivamente, raggiunto il miglioramento clinico, ridurre gradualmente il dosaggio⁹.

Il trattamento a lungo termine con steroidi sarebbe efficace nel mantenere la remissione della malattia, ma i numerosi effetti collaterali (diabete, osteoporosi, necrosi ossea asettica, ipertensione

Lettere

arteriosa, cataratta, comparsa di acne, irsutismo, nonché aggravamento o comparsa di disturbi psichici) ne limitano l'impiego. Inoltre il 30-40 % dei pazienti sviluppa steroido-dipendenza già dopo il primo ciclo di terapia e dall'8 al 40 % dei pazienti con attacco severo non risponde al cortisone (steroido-resistenza) ¹⁰⁻¹². Numerosi studi hanno dimostrato che la sospensione dell'alimentazione per os non modifica l'esito dell'attacco severo, a meno che non vi sia una complicanza in atto (impending megacolon). La dieta orale anzi assicura la fisiologica nutrizione della mucosa. Il ruolo degli antibiotici nel trattamento della CU attiva di grado severo è ancora controverso; sono stati effettuati molti studi incoraggianti utilizzando tobramicina, rifaximina, ciprofloxacina, ma ancora insufficienti a determinarne il ruolo effettivo. Tuttavia i protocolli per il trattamento della colite severa includono l'impiego degli antibiotici ad ampio spettro per i pazienti con segni di tossicità o peggioramento dei sintomi ¹³⁻¹⁵. Nel caso di attività moderata-severa e di mancata risposta allo steroide o di steroidodipendenza vi è indicazione all'utilizzo dell'infliximab e.v. ¹⁶⁻¹⁸.

FIGURA 3 - *Terapia della CU ad attività severa*

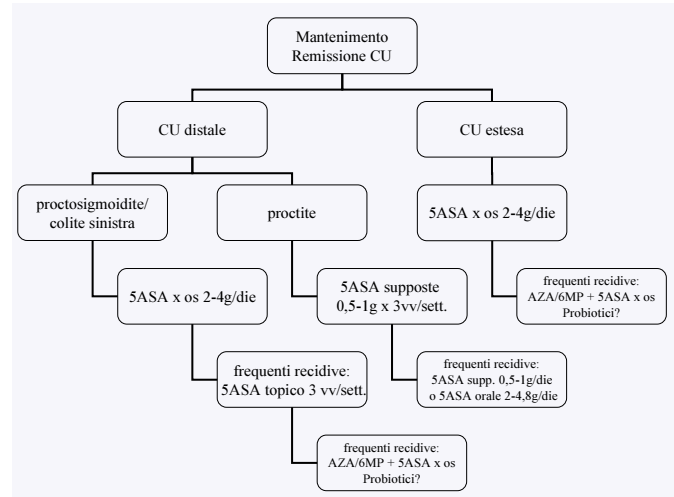


Mantenimento (Figura 4)

La mesalazina orale o la salazopirina sono la terapia di scelta per quanto riguarda il mantenimento della remissione, poiché modificano il decorso naturale della malattia, riducendo il numero e la severità delle recidive nonché, a quanto sembra, il rischio di displasia. Nel caso di intolleranza o allergia alla 5-ASA/salazopirina o nei pazienti steroido-dipendenti con attività cronica di malattia, l'unico trattamento in grado di mantenere la remissione è quello con gli immunosoppressori (azatioprina alla dose di 2-2,5 mg/kg, 6-mercaptopurina alla dose di 1-1,5 mg/kg) ¹⁹⁻²¹. È stato proposto l'uso dei probiotici. Alcuni studi hanno infatti dimostrato per i probiotici un'efficacia paragonabile al trattamento tradizionale nel mantenere i pazienti in remissione, sottolineando inoltre l'assenza di effetti collaterali significativi. Il razionale per

l'impiego dei probiotici nella CU si fonda sulla documentata correlazione tra processo infiammatorio e caratteristiche della microflora intestinale ²²⁻²⁴.

FIGURA 4



Chirurgia

Attualmente, l'intervento chirurgico ottimale nella CU consiste nell'esecuzione di una ileo-ano anastomosi con confezionamento di un reservoir ileale (IPAA). L'intervento consiste di una prima fase demolitiva, la proctocolecotomia totale, e di una seconda fase ricostruttiva, l'anastomosi ileo-ano. Scopo ultimo dell'intervento è la rimozione dei tratti di colon e di retto interessati da malattia, preservando la funzione sfinteriale anale. Elemento peculiare è il confezionamento del reservoir o pouch ileale, che funge da "neoretto", in modo da ridurre il numero delle evacuazioni giornaliere. Per costruire il reservoir, l'ileo viene piegato ed anastomizzato su se stesso (più frequentemente a J). La pouchite, infiammazione della tasca ileale, è la complicanza a lungo termine più frequente dell'intervento di IPAA. Ciprofloxacina e metronidazolo rappresentano i trattamenti di scelta per la pouchite attiva, mentre i probiotici ad alta concentrazione contenenti un cocktail di ceppi batterici sono efficaci nella prevenzione dell'esordio e delle recidive di pouchite. Nel caso di cronicizzazione dell'infiammazione invece può essere utile un trattamento combinato con antibiotici, budesonide orale e infine infliximab.

TERAPIA DELLA MALATTIA DI CROHN LUMINALE

La scelta terapeutica nella malattia di Crohn (MC) nasce da una serie di valutazioni: fattori di rischio del paziente (fumo, uso di contraccettivi orali), caratterizzazione della malattia (numero delle recidive annue), presenza di eventuali complicanze che richiedono un approccio chirurgico e che non possono trarre giovamento dalla terapia medica. Il passo successivo consiste nel quantifi-

care l'attività di malattia, tramite una valutazione clinica complessiva, indici laboratoristici e comorbilità, in grado lieve, moderato o severo.

MC Lieve-Moderata (Figura 5)

L'impiego della salazopirina (SASP) e della mesalazina (5-ASA) nel trattamento della MC lieve-moderata ha fornito risultati controversi, non solo per la minore efficacia rispetto alla CU, ma anche per l'elevata efficacia del placebo negli studi controllati.

La SASP, alla dose di 3 g/die, induce la remissione nel 58% dei casi e viene usata soprattutto nelle forme che coinvolgono il colon o che presentano manifestazioni extra-intestinali quali le mio-artralgie.

Il 5-ASA, invece, è efficace solo a dosaggi alti, pari a 4,5 g/die, con remissione nel 43% dei pazienti. Provato a dosi variabili rispetto al placebo durante la fase acuta, ha fornito in genere risultati assai modesti, a parte due studi condotti nella prima metà degli anni '90 nei quali dosi elevate comprese tra 3,2 e 4 g hanno mostrato nell'arco di 6-8 settimane risultati migliori del placebo e non dissimili da quelli dei corticosteroidi²⁵⁻²⁷.

Una valida alternativa è rappresentata dalla budesonide, steroide a bassa biodisponibilità, elevata affinità recettoriale, ridotta azione sull'asse cortico-ipotalamico ed efficacia non significativamente inferiore rispetto allo steroide sistemico. Alla dose ottimale, pari a 9 mg in un'unica soluzione per 8 settimane, può essere considerata la terapia di prima scelta nei casi in cui la sede di malattia è limitata all'ileo terminale ed al cieco-ascendente²⁸⁻³⁰.

Allo stato attuale, il metronidazolo e la ciprofloxacina, utilizzati da soli o in combinazione, alla posologia di 1 g/die ciascuno, sono risultati efficaci particolarmente nei pazienti che presentano segni/complicanze quali febbre, ascessi, pus nelle feci e manifestazioni tossiche, tutte condizioni evidenti di una partecipazione batterica al processo³¹. Nella pratica clinica, gli antibiotici vengono utilizzati anche nelle forme attive non complicate di MC, sebbene manchino ancora studi controllati che dimostrino la loro reale efficacia.

In caso di persistente refrattarietà o nei casi in cui i sintomi siano particolarmente inabilitanti, sono indispensabili gli steroidi convenzionali. Solitamente viene utilizzato il prednisone per via orale alla dose di 40-60 mg/die fino ad un sostanziale miglioramento dei sintomi, a cui segue la graduale riduzione fino a sospensione.

MC Severa (Figura 5)

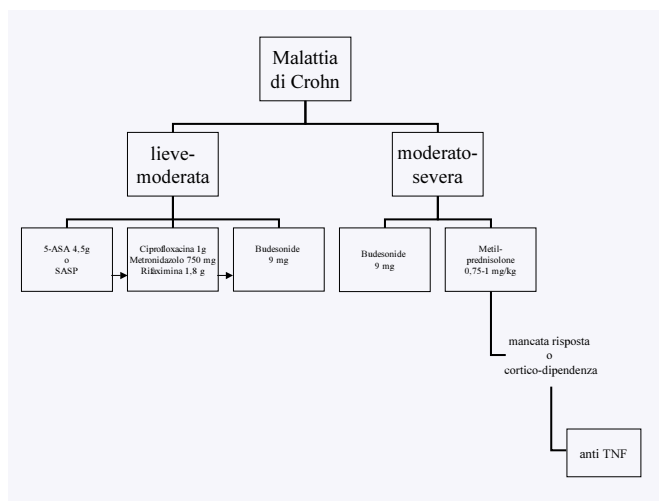
Negli attacchi severi, la terapia si basa quasi esclusivamente sulla somministrazione di un cortisonico per via sistemica.

Il più usato è, sicuramente, il metilprednisolone che, alla dose iniziale di 0,75-1 mg/kg/die, induce la remissione del quadro sintomatologico nel 80-90% dei casi. Si raccomanda di iniziare la terapia con dosi elevate e, successivamente, raggiunto il miglioramento clinico, ridurre il dosaggio gradualmente fino alla sospensione³²⁻³⁵.

In caso di malattia luminale cronicamente attiva, resistente alla terapia tradizionale o steroide-dipendente, trova indicazione l'utilizzo dei farmaci biologici, in particolare di infliximab, anticorpo monoclonale chimerico diretto contro il TNF- α , e di adalimumab, anticorpo monoclonale completamente umanizzato diretto

contro il TNF- α . Studi clinici controllati hanno dimostrato la loro capacità di induzione e mantenimento della remissione e di promuovere la cicatrizzazione delle lesioni mucosali³⁶⁻⁴¹.

FIGURA 5



Mantenimento

Per quanto riguarda la terapia di mantenimento della remissione, gli studi riportati in letteratura non sono omogenei soprattutto nella selezione dei pazienti arruolati. Alcune meta-analisi sottolineano un vantaggio nel trattamento a lungo termine con 5-ASA rispetto al placebo, anche se la differenza statistica è borderline. Comunque, non esiste accordo sul tipo di formulazione da usare e sul dosaggio del farmaco, che comunque non dovrebbe essere inferiore a 3,2 g/die⁴²⁻⁴⁴.

Nel caso di recidive frequenti e di steroide-dipendenza, ci si può avvalere degli immunosoppressori per os (azatioprina/6-mercaptopurina, metotrexate) oggi introdotti sempre più precocemente ed in molti centri utilizzati già dopo la prima riacutizzazione. Gli analoghi purinici (Aza 2-2,5 mg/kg/die, 6-MP 1-1,5 mg/kg/die) sono caratterizzati da un periodo di latenza e la loro efficacia si manifesta dopo almeno 17 settimane dall'inizio del trattamento; inoltre il paziente in terapia con questi farmaci deve essere sottoposto ad uno stretto follow-up laboratoristico per evidenziare possibili alterazioni della crasi ematica, della funzionalità epatica e pancreatiche⁴⁵⁻⁴⁹. In caso di intolleranza, è indicato l'uso del metotrexate alla dose di 15 mg/settimana i.m.

Per quanto riguarda le abitudini di vita è determinante l'astensione dal fumo, ormai considerato con evidenza scientifica un importante fattore di rischio nel favorire la riacutizzazioni, l'insorgenza di complicanze e il rischio di precoce reintervento chirurgico⁵⁰⁻⁵⁴. Nei pazienti sottoposti ad intervento chirurgico "curativo", la recidiva endoscopica precoce a 6-12 mesi dall'intervento è predittiva di recidiva clinica della malattia nei successivi 18 mesi. In questi pazienti sembra che la terapia con 5-ASA, alla dose di 3 g/die, riduca il numero delle recidive: diversi studi sembrano convalida-

Lettere

re questa osservazione. Nei pazienti con malattia particolarmente aggressiva o che hanno già subito due o più interventi di resezione, è indicato il trattamento con azatioprina o 6-mercaptopurina, dopo aver accertato che l'entità della resezione non sia tale da pregiudicare l'assorbimento del farmaco; in tale eventualità conviene prorogare la durata del trattamento per diversi anni (3-4 anni), benché le opinioni non siano tutte concordi al riguardo. Circa il 70 % dei pazienti sottoposti a resezione chirurgica presenta una recidiva di malattia entro dieci anni dall'intervento; è quindi necessario intraprendere il più precocemente possibile una terapia preventiva⁵⁵⁻⁵⁶.

Chirurgica

In presenza di complicanze di malattia oppure in caso di fallimento della terapia medica (effetti collaterali o inefficacia della terapia medica, incontinenza, diarrea inabilitante) viene posta indicazione all'intervento chirurgico. In pazienti ben selezionati, in particolare con stenosi molto corte, la resezione del segmento malato è stata quasi completamente sostituita dai nuovi interventi di "stricturoplastica" e "side-to-side anastomosis", che consistono nella dilatazione di una stenosi senza la resezione del tratto interessato. La terapia conservativa non è indicata nelle localizzazioni coliche dove le stenosi sintomatiche sono in genere accompagnate da ascessi e fistole che, come nell'ileo, pongono di necessità l'indicazione all'intervento resettivo.

TERAPIA DELLA MALATTIA DI CROHN PERIANALE (Figura 6)

La MC è complicata dalla presenza delle fistole perianali nel 17-43% dei pazienti. La sede della malattia influisce sull'incidenza delle fistole perianali; infatti, come confermano diversi studi, la localizzazione nel colon ha una più alta incidenza di fistole perianali rispetto alla sola localizzazione ileale, inoltre questa incidenza raggiunge il 100% nei pazienti se il retto è coinvolto dalla malattia. Una adeguata valutazione diagnostica che determini la sede ed il tipo di fistola, la presenza di ascessi e l'eventuale coinvolgimento del retto è molto importante per un corretto approccio terapeutico, che si avvale sia di strategie mediche sia chirurgiche. Per ottimizzare la valutazione delle fistole perianali, Schwartz et al hanno confrontato l'accuratezza di varie metodiche ottenendo i seguenti risultati: il 91% con Ecografia trans-ale, l'87% con Risonanza Magnetica Nucleare e il 91% con valutazione chirurgica sotto anestesia. Con la combinazione di due metodiche si ottiene una accuratezza del 100%⁵⁷⁻⁵⁸.

Il metronidazolo si è dimostrato efficace alla dose di 1-1,5 g/die, ma questi risultati sono controbilanciati dalla scarsa tollerabilità del farmaco e dalla recidiva delle fistole alla sua sospensione. L'associazione di ciprofloxacina, alla dose di 1000-1500 mg/die, e metronidazolo, alla dose di 500-1500 mg/die, determina una completa guarigione nel 28% e un notevole miglioramento nel 64% dei pazienti⁵⁹.

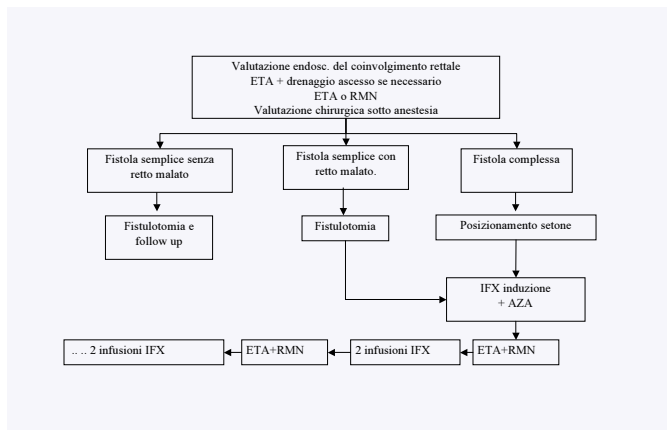
Anche la 6-mercaptopurina sembra avere effetto nell'induzione e nel mantenimento della chiusura delle fistole, come dimostrato da diversi studi⁶⁰⁻⁶¹.

D'altro canto, il trattamento chirurgico delle fistole richiede spes-

so procedure multiple tra le quali: il drenaggio degli ascessi, l'incisione della fistola (fistulotomia) per le forme superficiali, per le fistole transinterfiche basse e per le intersfinteriche con tratto basso semplice e il posizionamento di un setone in caso di fistole transinterfiche alte, sovrastfinteriche ed extrasfinteriche, ma le recidive sono comunque frequenti. Mentre le fistole semplici possono essere trattate con queste tecniche, le fistole complesse richiedono spesso una terapia chirurgica molto più aggressiva come per esempio gli interventi di resezione intestinale e/o il confezionamento di stomie di protezione. Malgrado ciò, 1/3 delle fistole complesse rimane aperto.

L'introduzione della terapia biologica, dell'infliximab prima e dell'adalimumab poi, da iniziare dopo una aggressiva bonifica chirurgica, è risultata efficace nell'indurre la cicatrizzazione delle fistole nel breve ed anche nel lungo periodo⁶²⁻⁶³.

FIGURA 6 - Algoritmo terapeutico della malattia perianale



BIBLIOGRAFIA

- Campieri M, Lanfranchi GA, Boschi S et al. Topical administration of 5-aminosalicylic acid enemas in patients with ulcerative colitis. Studies on rectal absorption and excretion. Gut 1985;26:400-5.
- Campieri M, Lanfranchi GA, Bertoni F et al. A double-blind clinical trial to compare the effects of 4-aminosalicylic acid to 5-aminosalicylic acid in topical treatment of ulcerative colitis. Digestion 1984;29:204-8.
- Gionchetti P, Rizzello F, Morselli C, Tambasco R, Campieri M. Review article: aminosalicylates for distal colitis. Aliment Pharmacol Ther 2006;24:41-4.
- Vecchi M, Meucci G, Gionchetti P et al. Oral versus combination mesalazine therapy in active ulcerative colitis: a double-blind, double-dummy, randomized multicentre study. Aliment Pharmacol Ther 2001;15:251-6.
- Sandborn WJ. Treatment of ulcerative colitis with oral mesalazine: advances in drug formulation, efficacy expectations and dose response, compliance, and chemoprevention. Rev Gastroenterol Disord 2006;6:97-105.

6. Gionchetti P, Rizzello F, Habal F et al. Standard treatment of ulcerative colitis. *Dig Dis* 2003; 21:157-67.
7. Biancone L, Gionchetti P, Del Vecchio Blanco G et al. Beclomethasone dipropionate versus mesalazine in distal ulcerative colitis: a multicenter, randomized, double-blind study. *Dig Liver Dis* 2007;39:329-37.
8. Gionchetti P, D'Arienzo A, Rizzello F et al. Topical treatment of distal active ulcerative colitis with beclomethasone dipropionate or mesalamine: a single-blind randomized controlled trial. *J Clin Gastroenterol* 2005;39:291-7.
9. Bossa F et al. Continuous infusion versus bolus administration of steroids in severe attacks of Ulcerative Colitis: a randomized, double blind trial. *Am J Gastroenterol* 2007;102:601-608.
10. Mingrone G, De Gaetano A, Pugeat M, Capristo E, Greco AV, Gasbarrini G. The steroid resistance of Crohn's disease. *J Investig Med* 1999;47:319-25.
11. Munkholm P, Langholz E, Davidsen M, Binder V. Frequency of glucocorticoid resistance and dependency in Crohn's disease. *Gut* 1994;35:360-2.
12. Farrell RJ, Kelleher D. Glucocorticoid resistance in inflammatory bowel disease. *Endocrinology* 2003;178:339-46.
13. Gionchetti P, Rizzello F, Campieri M. Probiotics and antibiotics in inflammatory bowel disease. *Curr Opin Gastroenterol* 2001;17:331-5.
14. Gionchetti P, Rizzello F, Lammers KM et al. Antibiotics and probiotics in treatment of inflammatory bowel disease. *World J Gastroenterol* 2006;12:3306-13.
15. Gionchetti P, Rizzello F, Lammers KM, Morselli C, Tambasco R, Campieri M. Antimicrobials in the management of inflammatory bowel disease. *Digestion* 2006;73 Suppl 1:77-85.
16. Rutgeerts P, Sandborn WJ et al. Infliximab for induction and maintenance therapy for Ulcerative Colitis. *N Engl J Med* 2005;353:2462-76.
17. Chey WY et al. Infliximab for refractory Ulcerative Colitis. *Am J Gastroenterol* 2001;96:2294-6.
18. Järnerot G et al. Infliximab as rescue therapy in severe to moderately severe Ulcerative Colitis: a randomized, placebo-controlled study. *Gastroenterology* 2005;128:1805-1811.
19. Orchard T, Probert CS, Keshav S. Review article: maintenance therapy in patients with ulcerative colitis. *Aliment Pharmacol Ther* 2006; 24 Suppl 1:17-22.
20. Van Staa TP, Card T, Logan RF, Leufkens HG. 5-Aminosalicylate use and colorectal cancer risk in inflammatory bowel disease: a large epidemiological study. *Gut* 2005;54:1573-8.
21. Velayos FS, Terdiman JP, Walsh JM. Effect of 5-aminosalicylate use on colorectal cancer and dysplasia risk: a systematic review and metaanalysis of observational studies. *Am J Gastroenterol* 2005; 100:1345-53.
22. Venturi A, Gionchetti P, Rizzello F et al. Impact on the composition of the faecal flora by a new probiotic preparation: preliminary data on maintenance treatment of patients with ulcerative colitis. *Aliment Pharmacol Ther* 1999;13:1103-8.
23. Gionchetti P, Lammers KM, Rizzello F, Campieri M. Probiotics and barrier function in colitis. *Gut* 2005;54:955-9.
24. Campieri M, Gionchetti P. Probiotics in inflammatory bowel disease: new insight to pathogenesis or a possible therapeutic alternative? *Gastroenterology* 1999;116:1246-9.
25. Anthonisen P, Barany F, Folkenborg O et al. The clinical effect of salazosulphapyridine (Salazopyrin r) in Crohn's disease. A controlled double-blind study. *Scand J Gastroenterol* 1974;9:549-54.
26. Van Hees PA, Van Lier HJ, Van Elteren PH et al. Effect of sulphasalazine in patients with active Crohn's disease: a controlled double-blind study. *Gut* 1981;22:404-9.
27. Singleton JW, Summers RW, Kern F Jr et al. A trial of sulfasalazine as adjunctive therapy in Crohn's disease. *Gastroenterology* 1979; 77:887-97.
28. Prantera C, Cottone M, Pallone F et al. Mesalamine in the treatment of mild to moderate active Crohn's ileitis: results of a randomized, multicenter trial. *Gastroenterology* 1999;116:521-6.
29. Seow CH, Benchimol EI, Griffiths AM, Otley AR, Steinhart AH. Budesonide for induction of remission in Crohn's disease. *Cochrane Database Syst Rev* 2008;16:CD000296.
30. Sutherland LR. Budesonide: is no evidence of a difference the same as evidence of no difference? *Inflamm Bowel Dis* 2001;7:58-59 discussion 62-3.
31. Prantera C, Zannoni F, Scribano ML et al. An antibiotic regimen for the treatment of active Crohn's disease: a randomized, controlled clinical trial of metronidazole plus ciprofloxacin. *Am J Gastroenterol* 1996;91:328-32.
32. Summers RW, Switz DM, Sessions JT Jr et al. National Cooperative Crohn's Disease Study: results of drug treatment. *Gastroenterology* 1979;77:847-69.
33. Winship DH, Summers RW, Singleton JW et al. National Cooperative Crohn's Disease Study: study design and conduct of the study. *Gastroenterology* 1979;77:829-42.
34. Modigliani R, Mary JY, Simon JF et al. Clinical, biological, and endoscopic picture of attacks of Crohn's disease. Evolution on prednisolone. *Gastroenterology* 1990;98:811-8.
35. Brignola C, De Simone G, Belloli C et al. Steroid treatment in active Crohn's disease: a comparison between two regimens of different duration. *Alim Pharm Ther* 1994;8:465-468.
36. D'Haens G, Van Deventer SJH, Van Hogezaand C, Chalmers D, Kothe C, Rutgeerts P. Endoscopic and histological healing with infliximab anti tumor necrosis factor antibodies in Crohn's disease: an European multicenter trial. *Gastroenterology* 1999;116:1029-1034.
37. Rutgeerts PJ. Review article: Efficacy of Infliximab in Crohn's disease - induction and maintenance of remission. *Alim Pharm Ther* 1999; 13 (suppl 4): 9-15.
38. Hanauer SB, Sandborn WJ, Rutgeerts P et al. Human anti-tumor necrosis factor monoclonal antibody (adalimumab) in Crohn's disease: the CLASSIC-I trial. *Gastroenterology* 2006 ;130:323-33.
39. Sandborn WJ, Hanauer SB, Rutgeerts P et al. Adalimumab for maintenance treatment of Crohn's disease: results of the CLASSIC II trial. *Gut* 2007;56:1232-9.
40. Mannon P. GAIN for loss: adalimumab for infliximab-refractory Crohn disease. *Ann Intern Med* 2007;146:888-90.
41. Colombel JF, Sandborn WJ, Rutgeerts P et al. Adalimumab for maintenance of clinical response and remission in patients with Crohn's disease: the CHARM trial. *Gastroenterology* 2007;132:52-65.
42. Akobeng AK, Gardener E. Oral 5-aminosalicylic acid for maintenance of medically-induced remission in Crohn's Disease. *Cochrane Database Syst Rev* 2005;1:CD003715.
43. Brignola C, Iannone P, Pasquali S, et al. Placebo-controlled trial of oral 5-ASA in relapse prevention of Crohn's disease. *Dig Dis Sci* 1992;37:29-32.

Lecture

44. Modigliani R, Colombel JF, Dupas JL et al. Mesalamine in Crohn's disease with steroid-induced remission: effect on steroid withdrawal and remission maintenance, Groupe d'Etudes Thérapeutiques des Affections Inflammatoires Digestives. *Gastroenterology* 1996;110:688-93.
45. Etchevers MJ, Aceituno M, Sans M. Are we giving azathioprine too late? The case for early immunomodulation in inflammatory bowel disease. *World J Gastroenterol* 2008 ;14:5512-8.
46. Chebli JM, Gaburri PD, De Souza AF et al. Long-term results with azathioprine therapy in patients with corticosteroid-dependent Crohn's disease: open-label prospective study. *J Gastroenterol Hepatol* 2007;22:268-74.
47. Saibeni S, Virgilio T, D'Inca R et al. The use of thiopurines for the treatment of inflammatory bowel diseases in clinical practice. *Dig Liver Dis* 2008;40:814-20.
48. Present DH, Korelitz BI, Wisch N, Glass JL, Sachar DB, Pasternack BS. Treatment of Crohn's disease with 6-mercaptopurine. A long-term, randomized, double-blind study. *N Engl J Med* 1980;302:981-7.
49. Peyrin-Biroulet L, Deltenre P, Ardizzone S et al. Azathioprine and 6-mercaptopurine for the prevention of postoperative recurrence in Crohn's disease: a meta-analysis. *Am J Gastroenterol* 2009;104:2089-96.
50. Mahid SS, Minor KS, Stevens PL, Galandiuk S. The role of smoking in Crohn's disease as defined by clinical variables. *Dig Dis Sci* 2007;52:2897-903.
51. Hilsden RJ, Hodgins D, Czechowsky D, Verhoef MJ, Sutherland LR. Attitudes toward smoking and smoking behaviors of patients with Crohn's disease. *Am J Gastroenterol* 2001;96:1849-53.
52. Sher ME, Bank S, Greenberg R et al. The influence of cigarette smoking on cytokine levels in patients with inflammatory bowel disease. *Inflamm Bowel Dis* 1999;5:73-8.
53. Cosnes J, Carbonnel F, Beaugerie L, Le Quintrec Y, Gendre JP. Effects of cigarette smoking on the long-term course of Crohn's disease. *Gastroenterology* 1996;110:424-31.
54. Persson PG, Ahlbom A, Hellers G. Inflammatory bowel disease and tobacco smoke--a case-control study. *Gut* 1990;31:1377-81.
55. Rutgeerts P. Strategies in the prevention of post-operative recurrence in Crohn's disease. *Best Pract Res Clin Gastroenterol* 2003;17:63-73.
56. Caprilli R, Cottone M, Tonelli F et al. Two mesalazine regimens in the prevention of the post-operative recurrence of Crohn's disease: a pragmatic, double-blind, randomized controlled trial. *Aliment Pharmacol Ther* 2003;17:517-23.
57. Schwartz DA, Wiersema MJ, Dudiak KM et al. A comparison of endoscopic ultrasound, magnetic resonance imaging, and exam under anesthesia for evaluation of Crohn's perianal fistulas. *Gastroenterology* 2001;121:1064-72.
58. Spradlin NM, Wise PE, Herline AJ, Muldoon RL, Rosen M, Schwartz DA. A randomized prospective trial of endoscopic ultrasound to guide combination medical and surgical treatment for Crohn's perianal fistulas. *Am J Gastroenterol* 2008;103:2527-35.
59. Jakobovits J, Schuster MM. Metronidazole therapy for Crohn's disease and associated fistulae. *Am J Gastroenterol* 1984;79:533-40.
60. Korelitz BI, Present DH. Favorable effect of 6-mercaptopurine on fistulae of Crohn's disease. *Dig Dis Sci* 1985;30:58-64.
61. Jeshion WC, Larsen KL, Jawad AF et al. Azathioprine and 6-mercaptopurine for the treatment of perianal Crohn's disease in children. *J Clin Gastroenterol* 2000;30:294-8.
62. Present DH, Rutgeerts P, Targan S et al. Infliximab for the treatment of fistulas in patients with Crohn's disease. *N Engl J Med* 1999;340:1398-1405.
63. Sands BE, Anderson FH, Bernstein CN et al. Infliximab maintenance therapy for fistulizing Crohn's disease. *N Engl J Med* 2004;350:876-85.

TERAPIA BIOLOGICA I FARMACI IN USO E QUELLI FUTURI

F. PALLONE, S. ONALI

Policlinico Tor Vergata - U.O.C. di Gastroenterologia ed Endoscopia Digestiva

La Malattia di Crohn (MC) è una malattia infiammatoria cronica intestinale ad eziologia sconosciuta, caratterizzata da una significativa eterogeneità anatomica e clinica¹.

L'etiopatogenesi della MC è attualmente sconosciuta, tuttavia le evidenze correnti indicano che, in soggetti geneticamente predisposti, una risposta immunitaria inappropriata nei confronti di antigeni, normalmente presenti nel lume intestinale, rappresenta un evento in grado di mantenere e perpetuare, se non di indurre, il processo infiammatorio¹⁻¹⁰.

L'analisi dell'infiltrato e dei mediatori dell'infiammazione, in particolare modo le citochine, suggerisce che alla base di tale processo prevalgono meccanismi legati all'attivazione di una risposta cellulo-mediata, associata all'attività dei linfociti T (Th1) con aumentato rilascio a livello tissutale di fattori come interferon-gamma (IFN- γ), interleuchina 12 (IL-12), IL-18 e tumor necrosis factor-alpha (TNF- α)¹⁻¹⁰. Tra questi fattori prodotti, il rilascio da parte dei macrofagi di IL-12 e TNF- α assume un ruolo di rilievo nel perpetuarsi della flogosi e del danno tissutale.

La strategia terapeutica ideale nei pazienti affetti da MC dovrebbe indurre la remissione e mantenerla a lungo termine, riducendo la necessità di assunzione di steroidi e degli interventi chirurgici. Sulla base di queste osservazioni, nel corso degli ultimi anni, sono state sviluppate nuove terapie che interferiscono con prodotti specifici dell'infiammazione, i farmaci biologici.

L'introduzione dei biologici nella complessa gestione di queste malattie ne ha cambiato drammaticamente il decorso, in particolar modo quello delle malattie refrattarie alle terapie convenzionali. Appartengono alla categoria dei biologici, farmaci con provata efficacia nel trattamento della MC come gli anticorpi monoclonali anti TNF- α e anti molecole di adesione e farmaci la cui efficacia non è attualmente sostenuta da evidenze.

Il TNF- α è una citochina proinfiammatoria che induce la proliferazione e la differenziazione cellulare. Attualmente sono tre i farmaci anti TNF- α utilizzati nel trattamento della MC: Infliximab, Adalimumab e Certolizumab Pegol.

L'Infliximab è anticorpo monoclonale IgG1 chimerico (75% murino, 25% umanizzato) in grado di legare sia il TNF solubile che quello legato alle membrane dei macrofagi e linfociti T attivati e di indurre apoptosi e citotossicità di queste stesse cellule, con emivita di 9,5 giorni. Sono stati effettuati tre studi clinici controllati tesi a verificare l'efficacia della terapia di induzione e mantenimento nella MC. Il primo, effettuato nel 1999, valutava pazienti con risposta clinica (CDAI ridotto di 70 punti) dopo una singola infusione di infliximab (10 mg/kg) o placebo, randomizzati poi a trattamento con infliximab o placebo ogni 8 settimane per 44 settimane. Nel secondo, pazienti con risposta clinica dopo una singola infusione di infliximab (5 mg/kg) o placebo, venivano randomizzati in tre differenti bracci di trattamento a ricevere placebo dopo 2-6 settimane e quindi ogni 8 settimane, infliximab (5mg/kg) dopo 2-6 e quindi ogni 8 settimane, o infliximab (5

mg/kg) dopo 2-6 settimane quindi 10 mg/kg ogni 8 settimane per 54 settimane. Alla settimana 30, il 21% dei pazienti del gruppo I era in remissione (placebo), rispetto al 39% dei pazienti del gruppo II (infliximab 5 mg/kg) ($p=0,003$) e al 45% del gruppo III (infliximab 10 mg/kg) ($p=0,0002$). L'incidenza di effetti collaterali era simile nei gruppi 2-3.

Il terzo trial, eseguito nel 2004, ha valutato pazienti con MC fistolizzante trattati con infliximab (5 mg/kg) a 0, 2 e 6 settimane. I pazienti responsivi venivano trattati con infliximab (5 mg/kg) o placebo ogni 8 settimane per 54 settimane. L'infliximab ha mostrato inoltre di poter indurre la regressione della lesioni endoscopiche ed una diminuzione dell'infiltrato infiammatorio nella mucosa^{2,3,10}.

Recentemente i dati emersi dallo studio SONIC hanno mostrato come l'infliximab in monoterapia sia significativamente superiore nell'indurre la remissione e l'*healing* mucoso rispetto all'azatioprina nei pazienti mai trattati con immunosoppressori¹⁰.

Il Certolizumab pegol (CDP571) si è dimostrato efficace nell'induzione e nel mantenimento della remissione nei pazienti con MC refrattaria a terapia convenzionale. La sua efficacia è stata dimostrata in uno studio randomizzato controllato verso placebo, in cui 668 pazienti venivano trattati con 400 mg sottocute a 0, 2 e 4 settimane. I pazienti che rispondevano (428/668; 64%) venivano quindi randomizzati per il mantenimento con 400 mg di farmaco o placebo ogni 4 settimane per 24 settimane⁶⁻¹⁰.

L'Adalimumab è un anticorpo monoclonale anti-TNF interamente umanizzato, somministrabile per via sottocutanea, la cui efficacia è stata valutata in due studi randomizzati, controllati verso placebo. Nel primo, 854 pazienti con MC attiva, venivano trattati con 80 mg di adalimumab (s.c.) al tempo 0, seguito da 40 mg alla settimana 2. In base alla risposta clinica, i pazienti venivano quindi trattati con placebo, Adalimumab 40 mg ogni due settimane o Adalimumab 40 mg ogni settimana per 56 settimane. Al termine del follow-up, la remissione clinica è stata osservata in 12/170 pazienti del gruppo placebo rispetto a 36/172 del gruppo di trattamento con Adalimumab ogni 2 settimane, e 41/157 del terzo gruppo trattato con Adalimumab 40 mg ogni settimana. Recenti studi clinici controllati supportano l'efficacia del trattamento con Adalimumab s.c. nel mantenimento della MC con remissione indotta dall'Adalimumab (Classic II)⁵⁻¹⁰.

Agenti anti molecole di adesione bloccano l'interazione tra le molecole di adesione, localizzate sulla parete delle cellule del sistema immunitario ed i loro recettori endoteliali, riducendo in tal modo la migrazione e lo stravasamento attraverso l'endotelio, con il fine ultimo di ridurre l'infiammazione cronica¹⁰.

Il Natalizumab è un anticorpo monoclonale IgG4 verso α 4-integrina che blocca l'adesione e la conseguente migrazione dei leucociti nell'intestino. È un membro della nuova classe di molecole, conosciute come inibitori selettivi delle molecole di adesione⁷. L'efficacia del Natalizumab nell'indurre e nel mantenere la remissione nei pazienti affetti da MC severa, è stata valutata in tre grandi studi multicentrici randomizzati, controllati verso placebo, in cui il tasso di risposta e remissione dei pazienti trattati appariva essere superiore rispetto al placebo (ENACT-1;ENACT2;ENCORE)¹⁰.

Il vedolizumab è un anticorpo anti α 4 β 7-integrina che inibisce, in modo selettivo, l'adesione leucocitaria intestinale mediata da Madcam-1, la cui efficacia ed il profilo di sicurezza sono attual-

Lettere

mente oggetto di indagine in studi clinici.

Recenti evidenze hanno suggerito come IL-12 e IL-23 abbiano un ruolo nella patogenesi dell'infiammazione nella MC. Sulla base di tali evidenze, futuri target della terapia biologica, verso i quali attualmente è volta la ricerca, sono rappresentati dagli anti IL-12/IL 23 p40 e gli antiIFN- γ ⁸⁻¹⁰.

Il complesso IL-12/ IL 23 p40 è il target dell'anticorpo monoclonale ABT-874 e del CNTO-1275 ustekinumab. Sono attualmente pochi, e derivanti da studi di fase II, i dati disponibili circa l'efficacia e la sicurezza di tale terapia.

L'uso di proteine umane ricombinanti, incluse le citochine immunoregolatriche ed i fattori di crescita cellulari nella strategia terapeutica nella MC è ad oggi un obiettivo potenzialmente vicino¹⁰.

Al fine di poter utilizzare nell'algoritmo terapeutico della MC ognuna delle terapie biologiche, che agiscono mediante modulazione del sistema immunitario, è necessaria però una corretta definizione del profilo di sicurezza.

BIBLIOGRAFIA

1. Baumgart DC, Sandborn WJ. Inflammatory bowel disease: clinical aspects and established and evolving therapies. *Lancet* 2007;12:1641-1657.
2. Present DH, Rutgeerts P, Targan S et al. Infliximab for the treatment of fistulas in patients with Crohn's disease. *N Engl J Med* 1999;340:1398-1405.
3. Hanauer SB, Feagan BG, Lichtenstein GR et al. Maintenance infliximab for Crohn's disease: the ACCENT I randomised trial. *Lancet* 2002;359:1541-1549.
4. Hanauer SB, Sandborn WJ, Rutgeerts P et al. Human anti-tumor necrosis factor monoclonal antibody (adalimumab) in Crohn's disease: the CLASSIC-I trial. *Gastroenterology* 2006;130:323-333.
5. Sandborn WJ, Hanauer SB, Rutgeerts P et al. Adalimumab for maintenance treatment of Crohn's disease: results of the CLASSIC II trial. *Gut* 2007;56:1232-1239.
6. Sandborn WJ, Feagan BG, Stoinov S et al. Certolizumab pegol for the treatment of Crohn's disease. *N Engl J Med* 2007;357:228-238.
7. Sandborn WJ, Colombel JF, Enns R et al. Natalizumab induction and maintenance therapy for Crohn's disease. *N Engl J Med* 2005;353:1912-19.
8. Sandborn WJ, Feagan BG, Fedorak RN et al, for the Ustekinumab Crohn's Disease Study Group. A randomized trial of ustekinumab, a human interleukin-12/23 monoclonal antibody, in patients with moderate to severe Crohn's disease. *Gastroenterology* 2008;135:1130-1141.
9. Mannon PJ, Fuss IJ, Mayer L et al. Anti-interleukin-12 antibody for active Crohn's disease. *N Engl J Med* 2004;351:2069-2079.
10. Rutgeerts P, Vermeire S, Van Assche G. Biological Therapies for Inflammatory Bowel Diseases. *Gastroenterology* 2009;136:1182-1197.



ADALIMUMAB NEL TRATTAMENTO A LUNGO TERMINE DELLA MALATTIA DI CROHN

S. ARDIZZONE

Cattedra di Gastroenterologia
Ospedale "L. Sacco"
Azienda Ospedaliera - Polo Universitario
Milano

Nell'ultimo decennio un significativo progresso nella terapia delle malattie infiammatorie croniche intestinali (MICI) - malattia di Crohn (MC) e colite ulcerosa (CU) - è stato ottenuto con la disponibilità delle terapie biologiche. Di particolare rilievo sono gli anticorpi monoclonali anti-TNF (Infliximab, Adalimumab, Certolizumab pegol), in grado di bloccare selettivamente il TNF circolante e di membrana. È questa, infatti, una citochina dal ruolo chiave nel determinismo delle MICI ed, in particolare, della MC. Adalimumab è un anticorpo monoclonale anti-TNF interamente umano che, a differenza dell'infliximab (anticorpo chimerico murino e umano), ha il vantaggio di non esporre il paziente a reazioni infusionali e di essere facilmente autogestibile dallo stesso paziente. Il farmaco, infatti, viene somministrato per via sottocutanea ogni una o due settimane.

Studi clinici controllati, hanno dimostrato che Adalimumab è efficace nell'indurre la remissione della MC attiva¹ e nel mantenere la risposta clinica e la remissione nel lungo termine²⁻³. Inoltre, adalimumab si è dimostrato significativamente più efficace del placebo nell'indurre la remissione in pazienti affetti da MC attiva che avevano perso la risposta in corso di trattamento con infliximab⁴. Adalimumab è efficace nel ridurre il rischio di ospedalizzazione correlata alla MC⁵, così come nel determinare la chiusura delle fistole⁶ o nel ridurre il fabbisogno di steroidi, specie se usato precocemente nel trattamento della malattia.

Adalimumab è generalmente ben tollerato dai pazienti affetti da MC in fase di attività moderata o severa. L'incidenza di infezioni opportunistiche e di neoplasie maligne negli studi clinici controllati è pari, rispettivamente, al 2% ed 1% circa, senza differenze statisticamente significative rispetto al placebo⁷.

Recenti studi⁸⁻⁹ hanno dimostrato, infine, che adalimumab è efficace nell'indurre e nel mantenere la remissione, almeno fino a 12 mesi, in pazienti pediatriche affette da MC di grado moderato-severo, inclusi anche i pazienti che erano risultati intolleranti o refrattari alla terapia con infliximab.

BIBLIOGRAFIA

1. Hanauer SB, Sandborn WJ, Rutgeerts P et al. Human anti-tumor necrosis factor monoclonal antibody (adalimumab) in Crohn's disease: the CLASSIC-I trial. *Gastroenterology* 2006;130:323-333.
2. Sandborn WJ, Hanauer SB, Rutgeerts P et al. Adalimumab for maintenance treatment of Crohn's disease: results of the CLASSIC II trial. *Gut* 2007;56:1232-1239.
3. Colombel JF, Sandborn WJ, Rutgeerts P et al. Adalimumab for maintenance of clinical response and remission in patients with Crohn's disease: the CHARM trial. *Gastroenterology* 2007;132:52-65.
4. Sandborn WJ, Rutgeerts P, Enns R et al. Adalimumab induction therapy for Crohn disease previously treated with infliximab: a randomized trial. *Ann Intern Med* 2007;146:829-838.
5. Feagan BG, Panaccione R, Sandborn WJ et al. Effects of adalimumab therapy on incidence of hospitalization and surgery in Crohn's disease: results from the CHARM study. *Gastroenterology* 2008;135:1493-9.
6. Colombel JF, Schwartz DA, Sandborn WJ et al. Adalimumab for the treatment of fistulas in patients with Crohn's disease. *Gut* 2009;58:940-8.
7. Colombel JF Efficacy and safety of adalimumab for the treatment of Crohn's disease in adults. *Expert Rev Gastroenterol Hepatol* 2008;2:163-76.
8. Viola F, Civitelli F, Di Nardo G et al. Efficacy of adalimumab in moderate-to-severe pediatric Crohn's disease. *AJG* 2009 June 23.
9. Rosh JR, Lerer T, Markowitz J et al. Retrospective evaluation of the safety and effect of adalimumab therapy (RESEAT) in pediatric Crohn's disease. *AJG* 2009 Sept 1.

Lettere

LA TERAPIA CHIRURGICA DELLA MALATTIA DI CROHN

F. TONELLI

Azienda Ospedaliera Universitaria di Careggi, Firenze

La malattia di Crohn (MC) è una infiammazione intestinale ad eziologia sconosciuta che può interessare potenzialmente tutto il tubo digerente. La localizzazione della malattia, la sua estensione, l'aspetto prevalentemente infiammatorio, stenotico o perforativo generano quadri clinici differenti che possono costituire sia motivo di un ricovero urgente sia di un intervento chirurgico che risolva la complicanza non altrimenti debellabile. Un momento difficile e delicato può essere quello di decidere il *timing* dell'intervento chirurgico avendo la malattia andamento ciclico con periodi di relativa tranquillità associati a periodi di riacutizzazione. È compito del gastroenterologo stabilire, possibilmente insieme al chirurgo, tenendo conto degli effetti collaterali delle terapie mediche e della qualità di vita del paziente, se sia preferibile continuare le cure mediche od affrontare l'intervento chirurgico.

Da tempo sono state dettate alcune regole di comportamento chirurgico nella MC qualora l'intervento si renda necessario^{1,2}; limitarsi a risolvere le complicanze, eseguire l'intervento in condizioni le più sicure possibili, conservare la maggior parte di intestino possibile, considerare la semplice risoluzione della stenosi con una stricturoplastica piuttosto che con la resezione. Va aggiunto che deve essere anche evitata una stomia, specialmente se definitiva. Spesso è frequente una malnutrizione severa, ma la sua correzione preoperatoria è possibile in quasi tutti i casi anche se è necessario in molti casi ricorrere ad una Nutrizione Parenterale Totale (NPT) prolungata per almeno 15 giorni. Una regola importante è quella di evitare interventi in urgenza poiché si corre il rischio di eseguire resezioni troppo estese. D'altronde raramente la MC richiede interventi in urgenza essendo rara sia l'occlusione ingravescente che la peritonite. In questi casi la procedura chirurgica deve essere minima: una derivazione a monte della stenosi, un semplice drenaggio e lavaggio della cavità peritoneale possono risolvere la complicanza e rimandare ad un secondo tempo chirurgico il trattamento della causa che ha prodotto la complicanza.

Il chirurgo che affronta la MC deve essere esperto delle tecniche di stricturoplastica, sia perché non sempre è possibile stabilire preoperatoriamente quale debba essere il tipo di intervento da eseguire, sia perché alcune stenosi vengono scoperte solo durante un'attenta ispezione e palpazione delle anse intestinali. In questi casi, se tutte le stenosi critiche non sono risolte, i sintomi persistono, ma la presenza di molteplici stenosi è una precisa indicazione alla stricturoplastica poiché se si reseca troppo intestino tenue si provoca la sindrome da intestino corto e comunque si riduce la riserva funzionale intestinale al punto da dovere ricorrere a rigidi schemi dietetici od ad integrazioni di nutrienti.

Anche se mancano studi clinici controllati che confrontino la stricturoplastica con la resezione, i risultati in termini di complicanze postoperatorie e di recidiva sono comparabili³. Inoltre, un paziente operato di stricturoplastica può subire ulteriori interventi dello stesso tipo.

Nella preparazione all'intervento di stricturoplastica un ruolo importante viene svolto dalla riduzione della flogosi: il paziente de-

ve continuare la terapia antinfiammatoria e può essere indicato anche il ricorso ai trattamenti con farmaci biologici.

La localizzazione perineale è frequente e deve essere affrontata e risolta sia perché molto spesso è sintomatica sia perché può con il tempo - più che in altre localizzazioni della MC - favorire l'insorgenza di un carcinoma. Le opzioni terapeutiche sono molteplici, ma la scelta deve ricadere su quelle gravate da minori rischi di danno sfinterico.

BIBLIOGRAFIA

1. Morel P, Alexander-Williams J. Surgery for Crohn's disease. *Gastroenterol Clin Biol* 1988;12:593-595.
2. Alexander-Williams J. Crohn's Disease of the small intestine. *Chirurgie* 1990;116:45-52.
3. Andrews HA, Keighley MR, Alexander-Williams J, Allan RN. Strategy for management of distal ileal Crohn's disease. *Br J Surg* 1991;78:679-682.



TERAPIA DELLA COLITE ULCEROSA DISTALE E DELLA PROCTITE

L. SPINA, L. PASTORELLI, F. CAVALLARO, E. TONTINI, M. VECCHI
 Unità Operativa di Gastroenterologia ed Endoscopia Digestiva,
 IRCCS Policlinico San Donato,
 San Donato Milanese (MI) e Università degli Studi di Milano

INTRODUZIONE

La colite ulcerosa (CU) è una malattia infiammatoria cronica intestinale che colpisce in tutto o in parte il colon, ad eziologia sconosciuta e patogenesi complessa, caratterizzata da un andamento tipicamente cronico e recidivante, con periodi di riacutizzazione sintomatologica che si alternano a fasi di quiescenza clinica. La gestione terapeutica della malattia, che si avvale di varie categorie di farmaci, è mirata al controllo e alla regressione delle fasi acute e al prolungamento dello stato di quiescenza. Il tipo di approccio terapeutico viene in genere scelto in base alla presenza ed alla intensità della fase di acuzie clinica ed alla estensione del processo infiammatorio nel colon. Attualmente, con il termine di CU distale si intendono quelle forme di malattia in cui il coinvolgimento infiammatorio non supera, nella sua estensione in senso prossimale, la flessura splenica. In linea di massima, le forme più distali di malattia sono caratterizzate da intensità delle fasi di acuzie meno gravi rispetto alle forme più estese.

Come sopra detto, la CU è una patologia cronica il cui decorso è tipicamente caratterizzato dall'alternarsi di fasi di attività e fasi di quiescenza. Pertanto, la terapia ha un duplice scopo, quello di indurre la remissione (terapia della fase acuta) e quello di mantenerla (terapia di mantenimento).

TERAPIA DELLA FASE ACUTA

Dal punto di vista pratico, può essere utile distinguere l'attività della CU in lieve, moderata, grave e fulminante, secondo i criteri di Truelove e Witts. Oltre che dall'attività clinica di malattia, l'approccio terapeutico nei pazienti affetti da CU è dettato anche dall'estensione della stessa; conoscere l'estensione della malattia è quindi importante per decidere quale farmaco e quale sua formulazione può essere più efficace nel singolo paziente.

La forma lieve-moderata di CU non richiede in genere il ricovero ospedaliero; i farmaci di prima scelta per il trattamento di queste forme sono gli aminosalicilati, per la loro documentata efficacia e per la bassa probabilità di effetti collaterali.

Per il trattamento per via orale, esistono diverse formulazioni di mesalazina, rivestite da una molecola inerte, in grado di trasportare il principio attivo fino al colon dove viene rilasciato secondo diverse modalità. Il rilascio può essere pH-dipendente a livello colico o tempo-dipendente a livello ileo-colico. In alcune formulazioni, il rilascio colico viene ottenuto attraverso il legame azotato della mesalazina con altre molecole o con se stessa.

Numerosi studi clinici hanno dimostrato che le preparazioni orali di aminosalicilati sono significativamente più efficaci del placebo e sono in grado di indurre la remissione clinica nel 40-80% dei pazienti in 4-8 settimane.

L'effetto terapeutico sembra essere in qualche modo dose-dipen-

dente, visto che un dosaggio di mesalazina al di sotto dei 2 g/die ha un vantaggio terapeutico dubbio rispetto al placebo.

Oltre alle diverse formulazioni orali a rilascio controllato, sono state sviluppate anche diverse preparazioni di mesalazina per uso rettale (supposte, gel, schiume e clismi). Esse sono destinate al trattamento delle forme distali, definite come un interessamento di malattia che non superi la flessura splenica. La scelta della preparazione è dettata dall'estensione della malattia e dalle preferenze del paziente; occorre ricordare a questo proposito che le supposte di mesalazina, data la loro limitata diffusione, possono essere utilizzate solo per il trattamento delle proctiti o delle proctosigmoiditi distali.

Gli studi in letteratura riportano che l'induzione della remissione clinica si ottiene nel 70-80% dei pazienti dopo 4-6 settimane di trattamento per via topica. Il fatto che le preparazioni topiche si diffondano fino alla flessura splenica e che abbiano un effetto più rapido rispetto alle formulazioni orali potrebbe farle considerare come trattamento di scelta delle forme distali.

La mesalazina in supposte, alla dose di 500 mg due volte al dì, o in dosi singole con supposte di 1 g, risulta particolarmente efficace nel trattamento della proctite. In generale, con il trattamento topico l'effetto sembra essere tempo-dipendente piuttosto che dose-dipendente.

Il recente sviluppo di formulazioni orali con rilascio a livello del colon distale grazie a specifiche formulazioni farmaceutiche è risultato, in un recente studio, ancor più efficace delle preparazioni topiche nel trattamento di forme di colite distale attiva.

Nonostante l'elevata efficacia della terapia con gli aminosalicilati, una parte di pazienti risulta refrattaria al regime scelto. In un sottogruppo di questi pazienti la remissione clinica può essere ottenuta con un trattamento protratto a lungo; tuttavia questo approccio può richiedere molto tempo e allora conviene ricorrere all'uso di corticosteroidi tradizionali o dei più recenti corticosteroidi a bassa biodisponibilità, entrambi disponibili sia per il trattamento per os sia per il trattamento per via rettale.

Non abbiamo però ancora dati sull'impiego di questi farmaci a lungo termine; se infatti da un lato il farmaco viene catabolizzato quasi interamente al primo passaggio epatico, dall'altro si tratta di molecole molto potenti con notevole affinità per i recettori degli steroidi.

Nel caso si decida di ricorrere alla terapia topica con corticosteroidi, sono quindi da preferire i nuovi corticosteroidi a bassa biodisponibilità, con una somministrazione serale topica di beclometasone dipropionato (3 mg/die). Nel trattamento delle forme distali sembra che l'associazione di beclometasone dipropionato topico ed aminosalicilati topici possa portare un notevole beneficio terapeutico.

Se la modificazione della terapia topica non è ancora in grado di indurre la remissione, si deve ricorrere ad un trattamento con steroidi sistemici per os: occorre utilizzare il dosaggio pieno di prednisone (50 mg/die) o di metilprednisolone (40 mg/die) per circa quattro settimane e successivamente procedere alla lenta diminuzione del dosaggio (*tapering*) fino allo svezzamento completo.

Il trattamento con i nuovi corticosteroidi a bassa biodisponibilità (beclometasone dipropionato 5-10 mg/die) sembra essere efficace e gravato da effetti collaterali di minore entità rispetto agli steroidi tradizionali, ma i dati della letteratura non sono ancora esaur-

Lecture

stivi in questa direzione. La formulazione orale di budesonide attualmente disponibile è invece caratterizzata da un rilascio ileo-cecale ed è pertanto più indicata nella malattia di Crohn ileo-colica o nelle forme estese di colite ulcerosa.

In generale, la terapia con i corticosteroidi è in grado di indurre la remissione clinica nel 70-80% dei pazienti. Nel caso in cui nemmeno la terapia con corticosteroidi sia in grado di indurre la remissione clinica nelle forme lievi-moderate di CU, in genere il primo passo che si effettua è quello di modificarne la via di somministrazione ed eventualmente anche il dosaggio. Si passa pertanto dalla somministrazione orale alla via intramuscolare o alla via endovenosa. In casi in genere infrequenti, la persistente refrattarietà alla terapia tradizionale può rendere necessario il ricorso alle terapie con altri farmaci, quali leucocitaferesi, metotrexate o biologici.

TERAPIA DI MANTENIMENTO

In generale, la terapia di mantenimento è indicata in tutti i pazienti con diagnosi certa di CU in cui si sia riusciti a indurre la remissione dopo una fase di acuzie, indipendentemente dall'estensione di malattia. Infatti, numerosi studi dagli anni '80 ad oggi hanno dimostrato che la somministrazione orale continuativa di salazopirina (al dosaggio di 2 g/die) o di mesalazina, ad un dosaggio compreso tra 1,6 e 2,4 g/die (o di altri aminosalicilati a dosaggio equivalente) è in grado di ridurre significativamente il numero delle riacutizzazioni di malattia rispetto al trattamento con placebo. In una recente revisione sistematica su questo argomento, il rischio relativo di riaccensione è risultato di 0,47 (con intervalli di confidenza 0,36-0,62) nei pazienti trattati con mesalazina. Negli studi di confronto tra salazopirina e mesalazina la revisione suggerisce un vantaggio terapeutico lieve, ma statisticamente significativo, della salazopirina. Sorprendentemente, non sono invece state osservate differenze che raggiungessero la significatività statistica nella incidenza di effetti collaterali tra questi due tipi di trattamento.

Nonostante alcune osservazioni suggeriscano che questo vantaggio terapeutico possa essere soprattutto evidente nei primi due anni di trattamento, ci sembra tuttavia consigliabile programmare tempi di trattamento assai più lunghi (e anche di durata indefinita) in considerazione dell'ottimo profilo di sicurezza della mesalazina e del suo possibile ruolo come agente chemioprolattico della neoplasia coloretale.

Poiché è da tempo nota la spiccata efficacia della terapia con mesalazina topica (per clismi o supposte) nel trattamento delle fasi attive della CU distale, questo tipo di trattamento è stato proposto anche come terapia di mantenimento. In effetti, gli studi di confronto della terapia topica con placebo e con terapia orale nel trattamento di mantenimento della CU distale ne hanno mostrato una significativa superiorità terapeutica. Come negli studi effettuati sui pazienti in fase acuta, l'efficacia della terapia topica non sembra correlata alla dose di farmaco contenuta nel clisma; se efficace, essa può essere anche modulata in somministrazioni bi- o trisettimanali. In alcuni studi è stata proposta anche la terapia combinata, orale e topica, nella terapia di mantenimento.

È ovvio che il maggior limite di un approccio terapeutico topico alla terapia di mantenimento risiede nella compliance del paziente, che comunque si è dimostrata adeguata nella maggior parte degli studi eseguiti su questo argomento. Questo limite non sembra

evidenziarsi nei pazienti con proctite ove la terapia di mantenimento con supposte di mesalazina è molto efficace e ben tollerata. Non vi sono tuttavia dati sufficienti per valutare se l'utilizzo della sola terapia topica sia meno protettivo della terapia orale sulla diffusione prossimale della colite distale, evento che può osservarsi sino al 40 % dei pazienti in un follow-up di 10 anni.

La terapia di mantenimento con corticosteroidi, anche quelli caratterizzati da bassa biodisponibilità, non dovrebbe essere presa in considerazione, in relazione alla loro scarsa efficacia e all'elevato numero di effetti collaterali ad essi associato.

Nei pazienti con numerose riacutizzazioni nonostante la terapia di mantenimento con amino salicilati, deve essere presa in considerazione la possibilità di una terapia di mantenimento con azatioprina (al dosaggio di 2-2,5 mg/kg/die) o 6-mercaptopurina (1-1,5 mg/kg/die). Un approccio di questo tipo è auspicabile anche nei pazienti affetti da forme steroide-dipendenti o steroide-resistenti e nei pazienti in cui è stata indotta la remissione dopo un episodio grave o fulminante, peraltro molto raro nelle forme distali di malattia. La terapia con questa categoria di immunosoppressori può essere protratta per anni. I pazienti devono eseguire periodici e regolari esami ematochimici allo scopo di identificare eventuali effetti tossici a carico di fegato, midollo osseo e pancreas. In ogni caso, i dati più recenti sembrano escludere che l'azatioprina e la 6-mercaptopurina incrementino in maniera significativa il rischio di neoplasie, infezioni ricorrenti e effetti teratogeni.

In rari pazienti, non responsivi a nessuno di questi approcci, sono proponibili altre terapie quali la leucaferesi, l'infliximab, il metotrexate e altro.

CONCLUSIONI

In conclusione, la maggior parte dei pazienti con CU distale può essere mantenuta in remissione clinica con terapie, orali o topiche, a base di mesalazina. Nei pazienti che mostrino una resistenza a questo tipo di approccio, si può ricorrere a terapie combinate con mesalazina orale e topica oppure, in un approccio terapeutico "step-up" che in genere permette di mantenere il controllo clinico della malattia, a farmaci immunosoppressori quali la azatioprina, la 6-mercaptopurina, il metotrexate o alle più recenti terapie biologiche.

BIBLIOGRAFIA

- Hanauer SB. Medical therapy for ulcerative colitis. *Gastroenterology* 2004;126:1582-92.
- Katz S. Update in medical therapy of ulcerative colitis: newer concepts and therapies. *J Clin Gastroenterol* 2005;39:557-69. Erratum in: *J Clin Gastroenterol* 2005;39:843.
- Baumgart DC, Sandborn WJ. Inflammatory bowel disease: clinical aspects and established and evolving therapies. *Lancet* 2007;369:1641-57.
- Sutherland L, Macdonald JK. Oral 5-aminosalicylic acid for maintenance of remission in ulcerative colitis. *Cochrane Database Syst Rev* 2006;(2):CD000544.
- Marshall JK, Irvine J. Putting rectal 5-aminosalicylic acid in its place: the role in distal ulcerative colitis. *Am J Gastroenterol* 2000;95:1628-1636.
- Vecchi M, Saibeni S, Devani M, de Franchis R. Review article: diagnosis, monitoring and treatment of distal colitis. *Aliment Pharmacol Ther* 2003;17 (suppl 2): 2-6.
- Timmer A, McDonald JW, Macdonald JK. Azathioprine and 6-mercaptopurine for maintenance of remission in ulcerative colitis. *Cochrane Database Syst Rev* 2007;(1):C MD000478.
- Prantera C, Viscido A, Biancone L, Francavilla A, Giglio L, Campieri M. A New Oral Delivery System for 5-ASA: Preliminary Clinical Findings for MMx. *Inflamm Bowel Dis* 2005;11:421-427.



Letture

TERAPIA CHIRURGICA DELLA RETTOCOLITE ULCEROSA

P. CHIRLETTI

Dipartimento di Chirurgia
Università degli Studi Sapienza di Roma

Le opzioni chirurgiche di fronte ad un paziente affetto da Retto-colite Ulcerosa sono rappresentate fondamentalmente da:

- Colectomia o proctocolectomia totale con ileostomia terminale
- Colectomia totale ed ileorettoanastomosi
- Proctocolectomia totale ed anastomosi con pouch ileo-anale

Quest'ultima soluzione attualmente è quella adottata dalla maggior parte dei chirurghi, con risultati funzionali buoni e di controllo della malattia intorno al 85% dei casi, a fronte di una mortalità operatoria e di una morbilità veramente trascurabili.

Le indicazioni all'intervento chirurgico sono principalmente date da :

- Fallimento della terapia medica - correttamente eseguita - (oltre il 60% dei casi)
- Insorgenza di complicanze sia flogistiche, sia emorragiche (5 - 7% dei casi)
- Comparsa o sviluppo di displasia, anche moderata, sulla mucosa intestinale (5 % dei casi).

Vengono analizzate le problematiche tecniche relative ai vari interventi e particolare attenzione viene rivolta al problema della funzionalità della pouch ileo-anale meccanica e della displasia della mucosa rettale residua.



NUOVE LINEE GUIDA INTERNAZIONALI PER L'APPROCCIO AL BAMBINO CON REFLUSSO GASTROESOFAGEO

R. BUONAVOLONTÀ, P. QUITADAMO, M. MARTINELLI,
A. TRAMONTANO, A. STALANO

Dipartimento di Pediatria, Facoltà di Medicina e Chirurgia
Università degli Studi di Napoli "Federico II"

Il Reflusso Gastroesofageo (RGE) è il passaggio del contenuto gastrico in esofago accompagnato o meno da rigurgito o vomito. L'evento risulta essere un processo fisiologico che si verifica più volte durante la giornata nei lattanti sani, nei bambini e negli adulti. La maggior parte degli episodi dura meno di 3 minuti, è asintomatica e si risolve spontaneamente nel lattante sano tra i 12 e i 14 mesi¹.

In accordo con una recente Consensus internazionale², la diagnosi di RGE è spesso esclusivamente clinica, basata su segni e sintomi suggestivi di RGE (Tabella 1).

TABELLA 1 - Sintomi e segni tipici ed atipici associati a reflusso gastroesofageo

Sintomi e segni tipici

- Rigurgito ricorrente con/senza vomito
- Irritabilità nel lattante, pianto post-prandiale
- Piroso o dolore toracico
- Ematemesi
- Disfagia, odinofagia, rifiuto dell'alimentazione
- Perdita di peso
- Esofagite
- Stenosi esofagee
- Esofago di Barrett
- Infiammazione laringea e/o faringea
- Polmoniti ricorrenti
- Anemia
- Ipoproteinemia

Sintomi e segni atipici

- Inarcamento del tronco e postura anomala del collo (Sandifer)
- Apnea
- Apparent life threatening events (ALTE)
- Stridore laringeo
- Tosse cronica
- Wheezing, asma ricorrente steroide-resistente o dipendente
- Raucedine, singhiozzo eccessivo, ipersalivazione
- Laringite
- Broncopneumopatia
- Broncoreattività
- Polmonite ricorrente

In età pediatrica si parla di Malattia da Reflusso Gastroesofageo (MRGE) quando il reflusso del contenuto gastrico è causa di sintomi fastidiosi e/o di complicanze, tali da avere un impatto sulla

qualità di vita del paziente. Tale diagnosi può non essere semplice soprattutto in caso di presentazioni cliniche aspecifiche o atipiche, perché la severità dei sintomi non correla con la severità del reflusso o dell'esofagite documentata con test pH-metrici o mediante esame istologico dell'esofago³.

I sintomi della MRGE variano con l'età. Nell'adolescente e nel bambino di età > 8 anni i sintomi caratteristici di MRGE sono, come nell'adulto, bruciore retrosternale, dolore epigastrico e rigurgito. Nel lattante e nel bambino < 8 anni, la diagnosi è più complessa. I sintomi più frequenti sono rifiuto del cibo/anoressia, rigurgito/vomito, tosse. Il rigurgito nel lattante, così come il dolore retrosternale nel bambino più grande, è un sintomo caratteristico del RGE, ma non è né necessario né sufficiente per porre diagnosi di MRGE, vista la scarsa specificità e sensibilità.

Sulla base dei dati presenti in letteratura², nel bambino neurologicamente sano di età > 8 anni e nell'adolescente, la "Sindrome del RGE tipico" può essere diagnosticata sulla base delle caratteristiche sintomatologiche, non essendo necessario alcun approfondimento diagnostico. Per tali ragioni la diagnosi è innanzitutto basata su una corretta anamnesi ed un attento esame obiettivo, volti a escludere o sottolineare la presenza di segni d'allarme (Tabella 2).

TABELLA 2 - Segni d'allarme della malattia da reflusso gastroesofageo

- Vomito biliare
- Sanguinamento gastrointestinale
 - ematemesi
 - ematochezia
- Insorgenza del vomito dopo i 6 mesi di vita
- Scarsa crescita
- Diarrea
- Stipsi
- Febbre
- Letargia
- Epatosplenomegalia
- Fontanella pulsante
- Macro/microcefalia
- Tensione o distensione addominale
- Malattia cronica associata

Per quel che riguarda i sintomi atipici di MRGE, è noto che tale patologia può essere associata a disturbi del sonno, tosse cronica, laringite cronica, asma, sinusite cronica e ALTE (*Apparent life threatening events*), ma non è stata ancora evidenziata una relazione di causa-effetto con tali manifestazioni. Attualmente il gold standard per la diagnosi di MRGE in caso di sintomi tipici è rappresentato dall'Esosofagogastroduodenoscopia (EGDS), mentre in caso di manifestazioni atipiche la procedura diagnostica d'elezione è considerata la pH-metria/pH-impedenzometria, sebbene pochi studi in letteratura paragonino l'effettiva utilità di tali approcci. L'EGDS permette la visualizzazione diretta delle lesioni della mucosa esofagea, mentre l'esame istologico della biopsia esofagea consente di mettere in evidenza la presenza di esofagite o di segni indiretti di reflusso. Le lesioni macroscopiche associate a MRGE in-

Lettere

cludono iperemia, erosioni, essudato, ulcere e ernia iatale, sebbene la presenza di una mucosa esofagea macroscopicamente normale non escluda la diagnosi di malattia da reflusso non-erosiva con esofagite (NERD) ⁴.

La pH-metria esofagea misura la frequenza e la durata degli episodi di reflusso acido e può essere utile nel valutare l'efficacia della terapia anti-secretoaria e/o nel correlare i sintomi, quali tosse e dolore toracico, con gli episodi di RGE. Il limite di tale tecnica risiede nell'incapacità di valutare reflussi diversi da quelli acidi. L'introduzione nella pratica clinica della pH-impedenzometria ha recentemente consentito di superare tale limite dal momento che con tale indagine è possibile valutare la presenza oltre che di reflussi acidi (pH <4), anche di reflussi non acidi (pH >7) e debolmente acidi (pH compreso tra 4 e 7) ⁵. La pH-impedenzometria sembrerebbe essere superiore alla pH-metria anche nella valutazione di una possibile relazione tra i sintomi e il RGE ma, al momento, non esistono ancora valori di riferimento in età pediatrica.

Per quel che riguarda le tecniche contrastografiche che studiano il tratto gastrointestinale superiore, sensibilità, specificità e valore predittivo positivo oscillano rispettivamente tra 28-86%, 21-83% e 80-82%, quando comparati alla pH-metria delle 24h. La breve durata dell'esame, infatti, produce falsi negativi, mentre il verificarsi di reflussi non patologici durante l'esecuzione dell'esame è responsabile dei numerosi falsi positivi; l'esecuzione di tale indagine non viene quindi raccomandata di routine, ma solo allo scopo di valutare possibili anomalie anatomiche, quali stenosi, ernia iatale, acalasia, fistole tracheoesofagee o stenosi del piloro ⁶.

Infine, l'ecografia della giunzione esofago-gastrica non è affatto raccomandata come test diagnostico nella MRGE; la sensibilità risulta essere del 95% con una specificità solo dell'11% e non risulta esserci correlazione tra frequenza di reflusso ecografico e indice di reflusso pH-metrico ⁷.

Per quanto riguarda la terapia della MRGE, le opzioni a nostra disposizione includono modifiche dello stile di vita (modifiche alimentari e terapia posizionale), approcci farmacologici e chirurgici. Nel caso di un lattante con rigurgito ricorrente non complicato (con buona crescita ponderale e in assenza di segni di allarme), l'anamnesi e un buon esame obiettivo sono sufficienti per rassicurare i genitori della mancata necessità di praticare ulteriori approfondimenti diagnostici e terapie mediche. L'uso di formule ispesse, nel bambino allattato con formula, può ridurre la frequenza del rigurgito e/o del vomito pur non modificando i parametri pH-metrici. Un sottogruppo di lattanti con allergia alle proteine del latte vaccino presenta sintomi indistinguibili da quelli del RGE: in questi bambini, se allattati al seno, è raccomandato un trial dietetico materno senza proteine del latte e uovo per 4 settimane; se allattati con latte formulato, un trial con idrolisati spinti o formule a base di aminoacidi per 4 settimane ⁸. Non esistono, invece, studi che valutino il ruolo dell'allergia alla soia nel lattante che vomita.

Attualmente la migliore posizione "anti-reflusso" nel lattante risulta essere la posizione prona, ma è al momento suggerita solo in caso di stretta osservazione del piccolo paziente, di bambino con età maggiore di 1 anno, in cui il rischio di sindrome della morte improvvisa del lattante (SIDS) è superato, e in bambini nei quali, a causa di disordini maggiori alle vie respiratorie, il rischio di morte per aspirazione da RGE sia maggiore del rischio di morte da SIDS. Per quel che riguarda, invece, il bambino e l'adolescente, non esi-

stano studi in età pediatrica che impongano terapie posizionali o modifiche dietetiche, ma sulla scia di studi condotti in età adulta si consiglia di assumere la posizione di decubito laterale sinistro o con la testa del letto sollevata e di evitare di assumere alcol, cioccolato, cibi ricchi di grasso e di fumare ⁹.

I farmaci attualmente disponibili per il trattamento della MRGE comprendono antiacidi, Antagonisti del Recettore H₂ (H₂A) e Inibitori di Pompa Protonica (IPP).

Uno studio clinico apparso di recente dimostra che l'alginato, comparato con il placebo, riduce significativamente la frequenza e la severità del vomito nei lattanti e, sulla base di misure pH-impedenzometriche, dimostra la riduzione dell'altezza dei reflussi ¹⁰. Gli H₂A riducono la secrezione acida inibendo i recettori istaminergici H₂ sulle cellule parietali gastriche. Esistono dati in letteratura in favore dell'uso degli H₂A, in particolare nella terapia dell'adulto, mentre in età pediatrica esistono solamente due trial randomizzati controllati (RCT) i quali dimostrano l'efficacia della cimetidina e della nizatidina rispetto al placebo nel determinare risoluzione dell'esofagite. Benché non esistano RCT pediatriche sulla ranitidina e sulla famotidina, diversi esperti suggeriscono l'uso di questi H₂A anche in età pediatrica. Ciononostante è noto come gli H₂A siano meno efficaci degli IPP nel migliorare la sintomatologia e determinare la risoluzione dell'esofagite, e come, a differenza degli IPP, l'efficacia si riduca con l'uso protratto. Inoltre, tali farmaci determinano effetti collaterali, quali irritabilità, movimenti del capo "simil-Sandifer", mal di testa, sonnolenza e altri che, se interpretati come sintomi persistenti di RGE, possono portare ad aumentare ulteriormente la dose del farmaco, in maniera impropria.

Gli IPP inibiscono la secrezione acida bloccando la pompa Na/K ATPasi, presente sulle cellule parietali gastriche. Gli unici farmaci di questa classe approvati in Europa per il bambino di età superiore ad un anno sono l'omeprazolo e l'esomeprazolo, mentre non ve ne è alcuno approvato nel lattante, nel quale l'uso è riservato solo ai casi di esofagite erosiva. In aggiunta, tali farmaci determinano numerosi effetti collaterali, quali gastroenteriti, ipergastrinemia, aumento delle infezioni respiratorie, candidemia e NEC. In particolare, l'uso degli IPP è riservato alla terapia nei bambini con età > 8 anni e negli adolescenti, prescritta sulla base dei soli sintomi clinici, senza ricorrere ad indagini strumentali e nei lattanti, nei quali sia stata documentata un'esofagite, dopo aver praticato EGDS oppure un RGE patologico, documentato tramite pHmetria o pH-impedenzometria.

Infine, non vi sono al momento evidenze sufficienti per giustificare l'uso di procinetici, quali cisapride, metoclopramide, domperidone o baclofen nel trattamento routinario della MRGE, considerati i numerosi effetti collaterali di questi farmaci, di gran lunga superiori ai potenziali effetti benefici.

BIBLIOGRAFIA

1. Martin AJ, Pratt N, Kennedy JD et al. Natural history and familial relationships of infant spilling to 9 years of age. *Pediatrics* 2002;109:1061-1067.
2. Sherman PM, Hassall E, Fagundes-Neto U et al. A global, evidence based consensus on the definition of gastroesophageal reflux disease

- in the pediatric population. *Am J Gastroenterol* 2009;104:1278-95.
3. Salvatore S, Hauser B, Vandemaele K et al. Gastroesophageal reflux disease in infants: how much is predictable with questionnaires, pH-metry, endoscopy and histology? *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2005; 40:210-5.
 4. Furuta GT et al. Eosinophilic Esophagitis in Children and Adults: A Systematic Review and Consensus Recommendations for Diagnosis and Treatment. *Gastroenterology* 2007;133:1342-1363.
 5. Wenzl TG. Invited review: investigating esophageal reflux with the intraluminal impedance technique. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2002;34:261-8.
 6. Simanovsky N, Buonomo C, Nurko S. The infant with chronic vomiting: the value of the upper GI series. *Pediatr Radiol* 2002;32: 549-50.
 7. Jang HS, Lee JS, Lim GY et al. Correlation of color Doppler sonographic findings with pH measurements in gastroesophageal reflux in children. *J Clin Ultrasound* 2001;29:212-7.
 8. Iacono G, Carroccio A, Cavataio F et al. Gastroesophageal reflux and cow's milk allergy in infants: a prospective study. *J Allergy Clin Immunol* 1996;97:822-7.
 9. Veugelers PJ, Porter GA, Guernsey DL, Casson AG. Obesity and lifestyle risk factors for gastroesophageal reflux disease, Barrett esophagus and esophageal adenocarcinoma. *Dis Esophagus* 2006;19: 321-8.
 10. Del Buono R, Wenzl TG, Ball G et al. Effect of Gaviscon Infant on gastro-oesophageal reflux in infants assessed by combined intraluminal impedance/pH. *Arch Dis Child* 2005;90:460-3.
-

Lecture

DIAGNOSTIC ALGORITHMS FOR MAIN GI SYMPTOMS

JE KELLOW

University of Sydney, Australia

The focus of the Rome functional gastrointestinal disorder (FGID) process has been to refine diagnostic symptom, and physiologic, criteria for research. Application of the classification in clinical practice, however, has received less attention. Indeed, in the absence of reliable biomarkers, many clinicians continue to avoid making a formal diagnosis of a specific FGID. To the clinician, what is important is the clinical context of each FGID: consideration of the full range of conditions that can present with the same or similar symptoms.

Flow-chart algorithms are uniquely suited for explicitly communicating the conditional logic of the clinical reasoning process (*Med Dec Making, 1992*). Such algorithms result in faster learning, higher retention and better compliance with established practice standards than prose text (*Hadorn, 1992; Sox, 1979*).

The aim of the *Rome III clinical diagnostic algorithm project* is therefore to raise clinician awareness of the FGIDs, by making the essentials of the Rome III classification more accessible; in other words to 'translate' symptom-based criteria for FGIDs into a practical clinical application for GI clinicians & trainees.

In order to assist the clinician in the appropriate recognition of the FGIDs in general & of specific FGIDs, six sub-committees have created internationally standardized diagnostic algorithms, with accompanying annotations & illustrative case histories, for fifteen of the most important and common GI symptom presentations. The algorithms are

- recurrent heartburn, dysphagia, chest pain of suspected oesophageal origin, and sensation of a lump in the throat
- recurrent dyspepsia, and recurrent nausea and vomiting
- constant or frequently recurring abdominal pain
- recurrent biliary-like pain, and post-cholecystectomy biliary-like pain
- recurrent abdominal pain & disordered bowel habit, chronic constipation, and chronic painless diarrhoea
- refractory constipation, faecal incontinence, and chronic or recurrent anorectal pain

Attention has been paid to algorithm validity, reproducibility, reliability, clarity, clinical applicability, clinical flexibility, cost effectiveness. The algorithms will form the basis of a published manuscript, a case-based CD/DVD self-learning program, web-based interactive learning programs, and PDA applications for patient care.

Although this process should enhance clinician awareness of the FGIDs, it is appreciated that a focus on two other important aspects - namely clinician attitudes to FGIDs and clinician behaviors relevant to FGIDs - remains important for improved recognition and treatment of the FGIDs.



DISPEPSIA FUNZIONALE DEFINIZIONE E STORIA NATURALE

V. STANGHELLINI, R. COGLIANDRO, A. ANTONUCCI, L. FRONZONI,
R. CORINALDESI

Policlinico S. Orsola-Malpighi, Dipartimento di Medicina Clinica
Università degli Studi di Bologna

DEFINIZIONE

La dispepsia funzionale è una sindrome clinica caratterizzata da sintomi che si ritiene essere originati dal tratto gastroduodenale in assenza di lesioni organiche, sistemiche o metaboliche che possano giustificarli¹. L'attribuzione dell'aggettivo funzionale deriva dall'ipotesi che i sintomi possano derivare da disordini funzionali del tratto gastroenterico superiore oppure da una alterata percezione di normale funzionalità. L'attuale definizione di dispepsia funzionale è il risultato di un lento processo evolutivo compiuto nell'ultimo ventennio nello sforzo di individuare la dispepsia come entità nosologica a sé stante, distinta dalle altre sindromi digestive funzionali¹⁻⁴. Il primo passo avanti in tale direzione è stato ottenuto con la definizione di dispepsia come "complesso di sintomi addominali, episodici o persistenti, spesso legati all'assunzione di cibo, che si ritengono correlati a disordini della porzione prossimale del tratto digestivo"². Successivamente in accordo con i criteri diagnostici di Roma I e II la dispepsia funzionale è stata definita come "presenza di dolore o *discomfort* centrato nell'addome superiore in assenza di malattie organiche, sistemiche o metaboliche potenzialmente responsabili". Il termine anglosassone *discomfort* starebbe a comprendere una serie di sintomi non "dolorosi" quali pesantezza, ripienezza, digestione protratta, sazietà precoce, sensazione di distensione gastrica (distinta dal gonfiore addominale visibile), nausea, vomito^{3,4}. Nell'ambito dei pazienti dispeptici venivano così identificati due sottogruppi principali: i pazienti affetti da dispepsia "simil-ulcerosa" e quelli affetti da dispepsia "simil-motoria" a seconda che prevalessero rispettivamente dolore/bruciore epigastrico o *discomfort*. L'appartenenza ad uno dei due gruppi era basata su cluster di sintomi secondo i criteri di Roma I³ o sul sintomo prevalente secondo i criteri di Roma II, 4 mentre in assenza di sintomi prevalenti i pazienti venivano considerati affetti da dispepsia "non specificata"⁴. Mentre i criteri di Roma I includevano anche un sottogruppo di dispepsia definita "simil-reflusso" caratterizzata da sintomi attualmente considerati come espressione di patologia da reflusso gastro-esofageo³, i criteri di Roma II sono stati perfezionati al fine di escludere i pazienti con una presentazione clinica chiaramente suggestiva di patologia da reflusso gastro-esofageo (sintomi predominanti da reflusso, localizzazione dei sintomi in regione retrosternale) o di sindrome dell'intestino irritabile (sintomi correlati con l'esordio di variazioni dell'alvo e/o attenuati dall'evacuazione)⁴.

Il Consenso di Roma III ha ulteriormente ristretto i criteri per la diagnosi di dispepsia individuando come sintomi dispeptici cardinali i sintomi la cui origine sarebbe attribuibile al tratto gastroduodenale ed in particolare: dolore epigastrico, sazietà precoce, ripienezza post-prandiale, bruciore epigastrico. Sintomi quali la nausea e il vomito finora considerati come dispeptici vengono oggi considerati come opzionali per la diagnosi di dispepsia dal mo-

mento che possono derivare anche da altre zone sia dell'apparato digerente che del corpo e vengono classificati sotto i termini di "nausea idiopatica cronica" e "vomito funzionale" o "sindrome del vomito ciclico"¹. Una proposta innovativa dei Criteri di Roma III è stata quella di separare nettamente i sottogruppi di dispepsia non solo in base alla natura dolorosa o meno dei sintomi, ma anche alla loro correlazione con l'ingestione dei pasti. Sulla base di tali criteri la dispepsia funzionale viene dunque classificata in 2 sottogruppi principali ciascuno dei quali caratterizzato da 2 sintomi: a) dispepsia non correlata al pasto o sindrome da dolore epigastrico (EPS) che include come sintomi il dolore ed il bruciore epigastrico; b) dispepsia correlata al pasto o sindrome da distress post-prandiale (PDS) che include sazietà precoce e ripienezza post-prandiale. Tale suddivisione della dispepsia funzionale in sottogruppi è stata proposta anche come base per la scelta sia delle indagini diagnostiche che del trattamento, ma dati sperimentali prospettici sono ancora necessari per avvalorare tale ipotesi.

STORIA NATURALE

Circa il 20-30% della popolazione generale lamenta sintomi dispeptici nel corso di un anno¹. La maggior parte non presenta alterazioni endoscopiche e quindi soddisfa i criteri di dispepsia funzionale. Tali dati però si riferiscono a studi che comprendono anche sintomi suggestivi di patologia da reflusso-gastro-esofageo e tenderebbero quindi a sovrastimare la reale dimensione del problema ma, d'altro canto, hanno focalizzato l'attenzione prevalentemente su sintomi dolorosi e quindi verosimilmente sottostimano la prevalenza della dispepsia simil-motoria o PDS. I dati finora disponibili concordano nell'indicare che la dispepsia funzionale presenta generalmente un decorso cronico recidivante. Numerosi studi hanno mostrato che più della metà dei pazienti con dispepsia funzionale rimaneva sintomatica anche al follow-up, mentre la percentuale di pazienti i cui sintomi sono esorditi durante il follow-up era del 18% circa⁵. I dati di letteratura relativi all'incidenza e prevalenza della dispepsia funzionale sono caratterizzati da una variabilità verosimilmente legata all'andamento fluttuante dei sintomi dispeptici. La prevalenza dei sintomi dispeptici nella popolazione generale appare in genere stabile nel tempo, probabilmente più per un sostanziale equilibrio fra l'esordio di nuovi casi e la spontanea scomparsa dei sintomi durante il periodo di osservazione che non per una reale stabilità della malattia⁵⁻⁶.

Anche gli studi sulla storia naturale della dispepsia funzionale sono condizionati dall'andamento ciclico dei sintomi dispeptici e dalla loro tendenza a modificarsi nel tempo: nel corso degli anni, almeno la metà dei pazienti tende a riferire diversi sintomi come di volta in volta predominanti il quadro clinico, modificando così la diagnosi non solo di sottogruppo di dispepsia, ma di sindrome digestiva funzionale in genere⁵. Nonostante tale variabilità la dispepsia funzionale è una sindrome cronica o cronicamente recidivante fortemente invalidante per gli individui affetti. Malgrado la sua sostanziale benignità, infatti, essa richiede un consumo cronico o ricorrente di farmaci ad elevato costo, oltre a compromettere la qualità di vita dei pazienti che ne sono affetti e a determinare una rilevante riduzione della produttività e delle ore di lavoro⁵. Numerosi fattori sono stati valutati per verificarne un eventuale ruolo predittivo di outcome a lungo termine o di nuovo sviluppo

Lecture

di dispepsia. Una scarsa qualità di vita all'inizio dello studio, un elevato indice di massa corporea (BMI), la presenza di SII e l'uso di FANS sembrano essere correlati all'esordio della dispepsia⁷. Fra i fattori associati alla persistenza dei sintomi sono stati identificati l'età avanzata, la durata dei sintomi e la mancata risposta dei sintomi dopo il trattamento iniziale con procinetici^{7,8}, mentre rimane controverso il ruolo predittivo giocato dalla gravità dei sintomi^{8,9}. Nonostante il decorso cronico o cronicamente recidivante, l'evoluzione della dispepsia funzionale è benigna; gli studi dimostrano infatti che la mortalità di questi pazienti è sovrapponibile a quella della popolazione generale. Pochi pazienti inizialmente diagnosticati come affetti da dispepsia "simil-ulcerosa" dopo un primo esame endoscopico negativo verranno trovati affetti da ulcera peptica in controlli successivi e una percentuale ancora più bassa svilupperà complicanze legate a patologia peptica¹⁰. La presenza di gastrite antrale nei pazienti con dispepsia funzionale sembra essere associata ad un aumentato rischio di sviluppo di ulcera peptica e suggerisce l'opportunità una terapia eradicante¹¹. Il ruolo dell'infezione da *Helicobacter pylori* nella storia naturale della dispepsia funzionale resta peraltro controverso. L'infezione non è stata riconosciuta come fattore di rischio indipendente di un'aumentata incidenza di patologie organiche nei pazienti con dispepsia funzionale anche se, d'altro canto, la scomparsa dei sintomi dispeptici in seguito ad eradicazione è sostanzialmente sovrapponibile a quella dei pazienti con ulcera duodenale¹². L'appartenenza al sesso femminile e la persistenza dei sintomi dispeptici a 3 mesi dall'eradicazione dell'infezione sembrano essere fattori predittivi di persistenza dei sintomi a lungo termine nei pazienti con dispepsia funzionale, che presentano inoltre un maggior consumo di farmaci antisecretori¹².

9. Talley NJ, McNeil D, Hayden A, Colreavy C, Piper DW. Prognosis of chronic unexplained dyspepsia. A prospective study of potential predictor variables in patients with endoscopically diagnosed nonulcer dyspepsia. *Gastroenterology* 1987;92:1060-1066.
10. Lindell GH, Celebioglu F, Graffner HO. Non-ulcer dyspepsia in the long term perspective. *Eur J Gastroenterol Hepatol* 1995;7:829-33.
11. Heikkinen M, Vornanen M, Hollmen S, Farkkila M. Prognostic significance of antrum-predominance gastritis in functional dyspepsia. *Scand J Gastroenterol* 2004;39:227-31.
12. Maconi G, Sainaghi M, Molteni M et al. Predictors of long-term outcome in functional dyspepsia and duodenal ulcer after successful *H. pylori* eradication - a 7-year follow-up study. *Eur J Gastroenterol Hepatol* 2009;21:387-93.

BIBLIOGRAFIA

1. Tack J, Talley NJ, Camilleri M, Holtmann G et al. Functional gastroduodenal disorders. *Gastroenterology* 2006;130:1466-79.
2. Barbara L, Camilleri M, Corinaldesi R et al. Definition and investigation of dyspepsia: Consensus of an International Ad Hoc working party. *Dig Dis Sci* 1989;34:1272-1276.
3. Talley NJ, Colin-Jones D, Koch KL, Koch M, Nyren O, Stanghellini V. Functional Dyspepsia: a classification with guidelines for diagnosis and management. *Gastroenterol Int* 1991;4:145-160.
4. Talley NJ, Stanghellini V, Heading RC, Koch KL, Malagelada JR, Tytgat GNJ. Functional gastroduodenal disorders. *Gut* 1999; 45(Suppl II):II37-II42.
5. Agreus L. Natural History of dyspepsia. *Gut* 2002;50:2-9.
6. Locke GR 3rd. Prevalence, incidence and natural history of dyspepsia and functional dyspepsia. *Baillieres Clin Gastroenterol* 1998;12:435-42.
7. Ford AC, Forman D, Bailey AG, Axon ATR, Moayyedi P. Initial poor quality of life and new onset of dyspepsia: results from a longitudinal 10-year follow-up study. *Gut* 2007;56:321-7.
8. Heyse PM, Rambaldo R, Hazelhoff. Factors affecting short- and long-term outcome of a short therapeutic trial with cisapride in dyspeptic patients. *Scand J Gastroenterol* 1993;28(suppl 195):15-24.

DISPEPSIA FUNZIONALE - TERAPIA E CASI CLINICI*M. CORSETTI*

Divisione di Gastroenterologia ed Endoscopia Digestiva
 Università Vita-Salute San Raffaele
 IRCCS Ospedale San Raffaele di Milano

La dispepsia funzionale è un disturbo comune che ha una prevalenza variabile tra il 4% e il 25% della popolazione nei Paesi occidentali¹. I pazienti con dispepsia funzionale rappresentano il 5% del lavoro del medico di medicina generale e, insieme a quelli affetti da altri disturbi funzionali del tratto gastroenterico, il 50% del lavoro del gastroenterologo². Più di metà dei pazienti affetti da dispepsia funzionale assume una terapia farmacologica per i propri sintomi³. La dispepsia funzionale comporta quindi un grande dispendio di risorse economiche nei Paesi occidentali.

La patogenesi dei sintomi non è nota ma diversi meccanismi fisiopatologici sono stati implicati nella genesi dei sintomi⁴. Tra questi la presenza di infezione da *Helicobacter Pylori*, di pregresse infezioni virali o batteriche, di alterazioni sensitivo-motorie del tratto gastroenterico superiore quali uno svuotamento gastrico rallentato o accelerato, un'alterata accomodazione del fondo gastrico, un'ipersensibilità gastrica alla distensione, un'alterata risposta sensitivo-motoria del tratto gastroenterico superiore ai lipidi, la concomitante presenza di alterazioni psicologiche e alterazioni del cosiddetto "brain-gut" axis. Tuttavia è stato anche dimostrato che nessuna di queste alterazioni è presente da sola nel singolo paziente o giustifica da sola la presenza della sintomatologia nel paziente. Inoltre la correzione di tali alterazioni non sempre corrisponde alla scomparsa o attenuazione della sintomatologia dispeptica.

In questo quadro complesso diventa difficile scegliere un trattamento efficace nel singolo paziente. Negli ultimi anni questa difficoltà risulta ulteriormente accentuata dal riscontro di un'associazione, che secondo alcuni studi raggiunge addirittura il 50% dei casi⁵, tra dispepsia funzionale ed altri disturbi funzionali del tratto gastroenterico superiore ed inferiore, quali la malattia da reflusso gastroesofageo (MRGE), la sindrome dell'intestino irritabile (SII), la stipsi o la diarrea funzionale e il dolore addominale cronico.

Oggetto della presentazione sarà l'esposizione delle linee guida "evidence based" per il trattamento dei pazienti con dispepsia funzionale, suddivisi in pazienti con dispepsia indagati o non indagati per escludere patologie organiche. La presentazione si soffermerà inoltre sulla gestione dei pazienti con dispepsia funzionale che presentano associazioni con altri disturbi funzionali e su quei pazienti che non abbiano risposto alla terapia convenzionale. A tale proposito verranno presentati due casi clinici di pazienti "reali" presentatisi in visita ambulatoriale in un centro di riferimento di terzo livello con sintomi compatibili con dispepsia funzionale associati a disturbi suggestivi per concomitante presenza di disturbi funzionali in un caso riconducibili a MRGE e in un altro caso a SII.

Le linee guida "evidence based" attualmente disponibili suggeriscono di adottare un diverso approccio per i pazienti indagati o non indagati^{6,7,8}. Nei pazienti non indagati, in assenza di sintomi d'allarme, viene suggerita in primo luogo la necessità di testare e, in caso di positività, di trattare l'eventuale presenza di infezione da *Helicobacter Pylori*. In questi pazienti il fallimento di questo primo trattamento o l'assenza di infezione da *Helicobac-*

ter Pylori dovrebbe portare ad un tentativo di trattamento con inibitori della pompa protonica (IPP). L'eventuale fallimento di questo trattamento indica la necessità di indagare con un esame endoscopico l'eventuale presenza di patologie organiche. In caso di assenza di patologia organica, come nella maggioranza dei casi, il paziente giunge alla diagnosi di dispepsia funzionale indagata per la quale il trattamento prevede la rivalutazione della sintomatologia nell'ottica di poter classificare il disturbo, in base al sintomo prevalente, in dispepsia con pirosi, nausea o vomito, fastidio postprandiale, dolore epigastrico, come descritto nella classificazione dei Criteri di Roma III.

A seconda del sintomo prevalente, esistono poi diverse possibilità terapeutiche che si sono dimostrate ("evidence based") efficaci nel trattare il disturbo funzionale⁴. Questo è il caso dei pazienti con prevalente pirosi ad esempio. Rimangono tuttavia ancora forti incertezze sulle ulteriori indagini da eseguire in alcuni sottogruppi di pazienti, come quelli con fastidio postprandiale o con dolore epigastrico prevalente, e il tipo di trattamento da eseguire in questi pazienti. Infatti pochi studi hanno indagato questi aspetti e le indicazioni attuali si avvalgono di opinioni di esperti del campo^{4,9}. Questi ad esempio suggeriscono di eseguire valutazioni come lo studio del tempo di svuotamento gastrico con metodo scintigrafico, che già fa parte delle indagini disponibili in molti centri di riferimento per queste patologie, ma anche di avvalersi di indagini che attualmente fanno ancora parte delle valutazioni applicate in trial clinici di ricerca come la valutazione dell'accomodazione gastrica o della sensibilità viscerale, con l'utilizzo del barostato elettronico, o come il test di sazietà.

Nei casi in cui tutte queste possibilità terapeutiche falliscano si apre tutta l'area delle terapie cognitivo-comportamentali e delle terapie della medicina non convenzionale per le quali alcuni studi hanno dimostrato un'efficacia che tuttavia necessita di ulteriori studi¹⁰.

In questo ambito un capitolo a parte merita la possibilità dell'ipnoterapia che si è dimostrata efficace nel trattamento dei pazienti con dispepsia funzionale ma che è fortemente ostacolata dalla scarsa presenza di centri qualificati che coprano la richiesta dei pazienti sul territorio¹⁰.

Infine una problematica ancora senza risposta "evidence based" è rappresentata dai pazienti con dispepsia funzionale che associno sintomi di altri disturbi funzionali del tratto gastroenterico superiore o inferiore, nei quali i farmaci che si sono dimostrati efficaci per il sintomo dispeptico possono non trattare o peggiorare i sintomi legati all'altro disturbo funzionale. Questo è il caso dell'utilizzo dei IPP nei pazienti con dispepsia e diarrea funzionale o SII e diarrea, ed è il caso dei procinetici negli stessi pazienti. Pochi studi hanno preso in considerazione questi pazienti. Nel corso della presentazione si cercherà di suggerire trattamenti che abbiano trovato almeno qualche riscontro di efficacia nella letteratura scientifica per i pazienti con dispepsia funzionale.

BIBLIOGRAFIA

1. Talley NJ, Fett SL, Zinsmeister AR, Melton LJ 3rd. Gastrointestinal tract symptoms and self-reported abuse: a population-based study. *Gastroenterology* 1994;104:1040-1049.

Lecture

2. Fisher RS, Parkman HP. Management of nonulcer dyspepsia. *N Engl J Med* 1998;339:1376-1381.
3. Haycox A, Einarson T, Eggleston A. The health economic impact of upper gastrointestinal symptoms in the general population: results from the Domestic/International Gastroenterology Surveillance Study (DIGEST). *Scand J Gastroenterol Suppl* 1999;231:38-47.
4. Camilleri M. Functional dyspepsia: mechanisms of symptom generation and appropriate management of patients. *Gastroenterol Clin N Am* 2007;36:649-664.
5. Corsetti M, Caenepeel P, Fischler B et al. Impact of coexisting irritable bowel syndrome on symptoms and pathophysiological mechanisms in functional dyspepsia. *Am J Gastroenterol* 2004;99:1152-9.
6. Talley NJ, Vakil NB, Moayyedi P. American Gastroenterological Association Technical Review on the evaluation of functional dyspepsia. *Gastroenterology* 2005;129:1756-1780.
7. McNally MA, Talley NJ. Current treatments in functional dyspepsia. *Current Treatment Options in Gastroenterology* 2007;10:157-168.
8. Ford AC, Moayyedi P. Managing dyspepsia. *Current Gastroenterology Reports* 2009;11:288-294.
9. Talley NJ. How to manage the difficult-to-treat dyspeptic patient. *Nature Clinical Practice Gastroenterology and Hepatology* 2007;4:35-42.
10. Holtmann G, Gapsin J. Failed therapy and direction for the future in dyspepsia. *Dig Dis* 2008;26:218-224.



IL RUOLO DELL'ACQUA

C. BLANDIZZI

Divisione di Farmacologia e Chemioterapia,
Dipartimento di Medicina Interna
Università di Pisa

Gli interventi farmacologici sui disturbi digestivi funzionali dovrebbero essere mirati ad interferire con i meccanismi fisiopatologici responsabili dei sintomi. Tuttavia le conoscenze attuali sulle basi eziopatogenetiche e fisiopatologiche delle malattie digestive funzionali rimangono scarse, e questo giustifica il fatto che i farmaci correntemente utilizzati risultino spesso inefficaci o consentano solo una remissione parziale della sintomatologia. Inoltre, alcune terapie farmacologiche non possono essere protratte per periodi prolungati a causa dell'insorgenza di effetti avversi, talvolta gravi e comunque in grado di compromettere in maniera significativa la qualità di vita dei pazienti.

Tradizionalmente si ritiene che l'assunzione regolare di acque minerali, insieme ad opportune modificazioni dello stile di vita e delle abitudini alimentari, possa rappresentare un utile complemento alla gestione terapeutica delle sindromi digestive funzionali, in particolare nei pazienti affetti da dispepsia funzionale e da stipsi cronica^{1,2}. Per esempio, nel caso di pazienti con forme funzionali di stipsi, le tappe iniziali della gestione terapeutica prevedono l'introduzione di modificazioni dietetiche, comprendenti un aumento dell'introito di fibre e di liquidi, anche se gli effetti risultanti dall'aumentato apporto di fluidi sono tuttora oggetto di discussione^{3,4}.

L'impiego di acque minerali, soprattutto di quelle ad elevato contenuto di elettroliti, quale trattamento adiuvante e integrativo delle terapie farmacologiche dei disturbi digestivi funzionali, poggia prevalentemente su basi empiriche e non è condiviso in maniera unanime dai clinici e dagli studiosi del settore a causa della scarsità di dimostrazioni oggettive di efficacia. Ciò nonostante, ricerche precliniche e cliniche, condotte negli ultimi 20 anni, sono state specificamente dedicate alla valutazione dei possibili benefici risultanti dalla terapia idropinica dei disturbi digestivi funzionali e dei meccanismi attraverso i quali le acque minerali possono influire sui processi di regolazione delle funzioni motorie e secretive del tratto digerente. La maggior parte delle informazioni attualmente disponibili riguarda le acque minerali ad elevato contenuto di elettroliti, e soprattutto le acque 'bicarbonato-alcaline', così denominate a causa dell'elevata concentrazione di ioni bicarbonato, calcio e magnesio, ma che spesso contengono anche quantità rilevanti di anidride carbonica e di ioni sodio, cloro e solfato.

Alcuni studi clinici hanno valutato l'efficacia di acque minerali bicarbonato-alcaline in pazienti affetti da dispepsia funzionale, stipsi cronica o entrambe. In uno di questi studi, condotto in doppio cieco con metodologia molto rigorosa, 21 pazienti con concomitanza di dispepsia e stipsi sono stati suddivisi in maniera randomizzata in due gruppi. Ad un gruppo è stato prescritto il consumo di almeno 1,5 litri di acqua bicarbonato-alcalina al giorno per 15 giorni, mentre l'altro gruppo è stato assegnato al consumo equivalente, per quantità e durata, di acqua comune prelevata dalla rete idrica. Sia prima dell'inizio che al termine del periodo di terapia idropinica, la gravità della sintomatologia dispeptica e della

stipsi sono state valutate separatamente in maniera quantitativa tramite sistemi a punti basati su questionari standard. Al termine del ciclo di terapia idropinica è stato riscontrato un miglioramento significativo, sia della sintomatologia dispeptica che della stipsi, nei pazienti che avevano assunto acqua bicarbonato-alcalina, suggerendo che questo tipo di acqua minerale può svolgere effetti benefici sui sintomi digestivi associati alla dispepsia e alla stipsi¹. Risultati analoghi sono stati ottenuti in uno studio clinico condotto, con disegno in aperto e non controllato, su un gruppo di 18 pazienti affetti da dispepsia funzionale. In questa indagine, ai pazienti è stato prescritto il consumo di almeno 1,5 litri di acqua bicarbonato-alcalina al giorno per 30 giorni, e la sintomatologia dispeptica è stata valutata, in termini di gravità e frequenza, sia all'inizio che dopo la conclusione del ciclo di terapia idropinica per mezzo di questionari specifici basati su sistemi di quantificazione a punti. Al termine del periodo di assunzione dell'acqua minerale i questionari hanno permesso di evidenziare un miglioramento significativo della sindrome dispeptica, soprattutto in relazione al dolore epigastrico, alla pirosi retrosternale, alla sensazione di pienezza post-prandiale e di distensione gastrica, che hanno mostrato riduzioni in termini sia di gravità che di frequenza⁵. Alcune esperienze cliniche sono state condotte anche su pazienti con stipsi cronica semplice o associata a sindrome dell'intestino irritabile. In uno studio, 117 pazienti con stipsi funzionale cronica sono stati suddivisi in due gruppi in maniera randomizzata. Ad entrambi i gruppi è stata prescritta per due mesi una dieta standard contenente 25 g di fibre al giorno. Inoltre, mentre a un gruppo (n=58) è stata consentita l'assunzione quotidiana di fluidi *ad libitum*, ai pazienti del secondo gruppo (n=59) è stata prescritta l'assunzione di 2 litri di acqua minerale bicarbonato-alcalina al giorno. Durante il periodo di osservazione è stata valutata la compliance dei pazienti alle prescrizioni ricevute e gli effetti sono stati esaminati in termini di frequenza dell'alvo e di uso di lassativi. A parità di assunzione di fibre, nel primo gruppo l'assunzione di liquidi è risultata inferiore (1,1 vs 2,1 litri). In entrambi i gruppi è stato riscontrato un aumento della frequenza dell'alvo in concomitanza con un ridotto consumo di lassativi, ma entrambe queste variazioni sono risultate significativamente più elevate nei pazienti assegnati al consumo di acqua minerale, suggerendo che l'assunzione quotidiana di 1,5-2 litri di questo tipo di acqua può avere influenze benefiche sull'alvo nei pazienti con stipsi⁶. Più di recente, l'effetto della somministrazione di quantità standard di acque minerali (2 litri al giorno per 21 giorni) è stato valutato su oltre 3.600 pazienti con stipsi associata a sindrome dell'intestino irritabile, e questo studio ha evidenziato un miglioramento significativo dei sintomi maggiori legati alla stitichezza (gonfiore addominale, consistenza delle feci, evacuazione incompleta)².

Vari autori hanno cercato di valutare, per mezzo di studi funzionali svolti su pazienti o volontari sani, le basi fisiopatologiche che sottendono la possibile efficacia delle integrazioni con acque minerali nella gestione terapeutica dei disturbi digestivi funzionali. Inizialmente, alcune indagini sono state dedicate alla valutazione degli effetti delle acque minerali in pazienti con forme dispeptiche associate a disfunzioni della motilità colecistica^{7,8,9}. Per esempio, Bellini et al⁹ hanno esaminato le variazioni volumetriche della colecisti per mezzo dell'ecografia in 10 volontari sani dopo supplementazione per una settimana con acqua minerale bicarbonato-

Lettere

calina, in confronto a una supplementazione con soluzione fisiologica, osservando una maggiore riduzione volumetrica della colecisti dopo assunzione di acqua minerale. In uno studio precedente l'effetto dell'acqua minerale sulla contrattilità colecistica era stato esaminato per mezzo dell'ecografia, evidenziando anche in questo caso un'influenza positiva nell'indurre la contrazione della colecisti, non solo in termini di durata, ma anche di intensità⁷. Più di recente, gli effetti positivi dell'acqua minerale bicarbonato-alcalina sulla motilità delle vie biliari sono stati confermati da Cuomo et al¹, i quali hanno dimostrato un potenziamento dello svuotamento colecistico stimolato dall'ingestione di latte in pazienti con dispepsia e stipsi sottoposti a terapia idropinica con acqua minerale bicarbonato-alcalina. Altri studi, partendo dalla considerazione fisiopatologica che alcuni sintomi della dispepsia funzionale sono correlati ad alterazioni della motilità gastrica, hanno valutato gli effetti delle acque minerali sull'attività motoria dello stomaco, che è stata studiata per mezzo di tecniche basate sull'uso di radionuclidi o di rilevazioni manometriche^{1,10,11}. A questo riguardo, un'indagine clinica, condotta su 24 pazienti con dispepsia e rallentamento dello svuotamento gastrico e 18 volontari sani, ai quali era stata prescritta l'assunzione di un'acqua minerale o di acqua comune, ha evidenziato un aumento della velocità di svuotamento gastrico di un pasto semi-solido in entrambi i gruppi dopo assunzione dell'acqua minerale¹⁰. In uno studio successivo, l'assunzione di acqua minerale bicarbonato-alcalina da parte di pazienti con dispepsia e stipsi si è associata ad un moderato incremento dello svuotamento gastrico dopo ingestione di un pasto solido, senza tuttavia raggiungere una differenza statisticamente significativa in confronto all'acqua comune¹. Uno studio su 8 pazienti con dispepsia funzionale ha evidenziato un potenziamento significativo dello svuotamento gastrico dopo 8 giorni di supplementazione con 0,5 litri al giorno di acqua minerale bicarbonato-alcalina¹¹.

Più scarse sono le informazioni di natura fisiopatologica disponibili in merito al problema della stipsi funzionale. In questo contesto, è utile ricordare che nello studio di Cuomo et al¹, la valutazione del transito colico per mezzo di marcatori radio-opachi in pazienti con dispepsia funzionale e stipsi concomitante non ha evidenziato modificazioni significative dopo assunzione di acqua minerale bicarbonato-alcalina in confronto ad acqua comune. Tuttavia, in un altro studio è stato esaminato l'effetto dell'assunzione di quantità definite di acque minerali in 20 pazienti con stipsi associata a sindrome dell'intestino irritabile, e in questo caso gli autori hanno osservato che il transito oro-cecale, valutato per mezzo di breath-test al lattulosio, risultava abbreviato dopo 21 giorni di terapia idropinica².

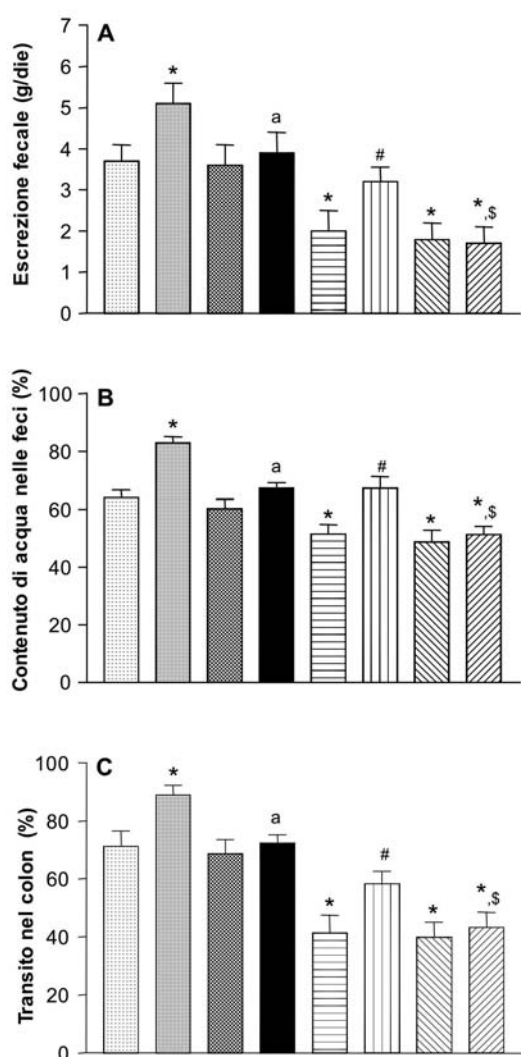
Negli studi sugli effetti digestivi delle acque minerali ad elevato contenuto di elettroliti, un punto aperto di discussione è quello relativo ai meccanismi che sostengono gli effetti benefici riscontrati a livello clinico. Sulla base di dati sperimentali disponibili in letteratura^{12,13}, Cuomo et al.¹ hanno ipotizzato che la presenza di anidride carbonica in alcune acque minerali potrebbe spiegare i loro effetti positivi sulla sintomatologia dei pazienti dispeptici con stipsi. Infatti, l'anidride carbonica è in grado di stimolare i nocicettori del cavo orale, in seguito alla sua conversione in acido carbonico ad opera dell'anidrasi carbonica¹³, e di promuovere quin-

di l'attivazione di fibre nervose trigeminali che, proiettando al nucleo dorsale del vago nel tronco dell'encefalo, potrebbero influire sulla funzione di neuroni sensori viscerali dell'area addominale¹². Allo scopo di portare un contributo oggettivo a questo dibattito, il nostro gruppo ha svolto studi su modelli preclinici, nei quali parametri funzionali, quali lo svuotamento gastrico e il transito colico, sono stati valutati nel ratto, sia in condizioni normali che in presenza di stipsi indotta dalla somministrazione dell'agonista oppioide loperamide, dopo 30 giorni di somministrazione di acqua minerale bicarbonato-alcalina ad elevato contenuto di elettroliti o acqua oligominerale a basso contenuto di elettroliti^{5,14}. In questo studio sperimentale, negli animali in condizioni normali esposti all'acqua bicarbonato-alcalina è stato osservato un incremento dello svuotamento gastrico, dell'escrezione fecale, del contenuto di acqua nelle feci e del transito colico. Negli animali con stipsi indotta da loperamide, nei quali tutti i parametri suddetti sono risultati ridotti, il trattamento con acqua bicarbonato-alcalina, a differenza dell'acqua oligominerale, ha determinato una normalizzazione della funzione motoria sia dello stomaco che del colon (Figura 1). È interessante notare che, in questi esperimenti, gli effetti gastrici dell'acqua bicarbonato-alcalina sono stati bloccati dal pre-trattamento con un antagonista dei recettori della gastrina (L-365,260), mentre gli effetti colici sono stati antagonizzati dalla somministrazione di un bloccante dei recettori 5HT₃ della serotonina (aloseptron) (Figura 1). Questi risultati permettono di ipotizzare che l'elevata concentrazione elettrolitica dell'acqua bicarbonato-alcalina possa favorire la stimolazione di chemo-/osmocettori presenti nel tratto digerente, e che questi possano promuovere a loro volta l'attivazione o la modulazione di meccanismi neuroendocrini preposti alla regolazione delle funzioni digestive. A sostegno di questa possibilità, alcuni studi hanno dimostrato che i riflessi gastro-colici possono essere attivati dalla stimolazione di chemocettori presenti a livello duodenale, e che la serotonina svolge un ruolo significativo nella regolazione di queste risposte riflesse tramite l'attivazione dei recettori 5HT₃^{15,16}. Inoltre è stato osservato che la stimolazione degli osmocettori duodenali da parte di soluzioni ipertoniche è in grado di promuovere l'attivazione dei riflessi nervosi enterici nell'uomo^{17,18}, ed è quindi presumibile che l'elevata concentrazione di sali minerali presente nell'acqua bicarbonato-alcalina possa promuovere la stimolazione di questi osmocettori con conseguente attivazione delle risposte riflesse dello stomaco e del colon.

In conclusione, considerati globalmente, i dati preclinici e clinici attualmente disponibili in letteratura sostengono il concetto che le acque minerali ad elevato contenuto di elettroliti, con particolare riguardo per quelle bicarbonato-alcaline, possano svolgere effetti positivi sulle funzioni gastrointestinali e sulla sintomatologia della dispepsia e stipsi funzionale, suggerendo la loro utilità quale complemento alla gestione terapeutica delle sindromi digestive di natura funzionale.

FIGURA 1 - Effetti dell'acqua bicarbonato-alcaina (BIC-ALC) e dell'acqua oligominerale di controllo (OLIG-MIN), somministrate da sole o in associazione con alosetron (ALO, bloccante dei recettori 5HT₃ della serotonina, sull'escrezione fecale (A) sul contenuto di acqua nelle feci (B) e sul transito colico (C) in animali normali o con stipsi indotta da loperamide (LOP). Ciascun istogramma rappresenta la media ± errore standard ottenuta da 8-10 animali. *P<0,05: differenza significativa in confronto agli animali trattati con acqua oligominerale di controllo; #P<0,05: differenza significativa in confronto agli animali con costipazione intestinale trattati con acqua oligominerale di controllo; aP<0,05: differenza significativa in confronto agli animali con costipazione intestinale trattati con acqua bicarbonato-alcaina; bP<0,05: differenza significativa in confronto agli animali trattati con acqua bicarbonato-alcaina (ANOVA seguita da test di Student-Newman-Keuls).

□ ACQUA OLIG-MIN □ ACQUA OLIG-MIN+LOP
 ■ ACQUA BIC-ALC □ ACQUA BIC-ALC+LOP
 ▨ ACQUA OLIG-MIN+ALO ▨ ACQUA OLIG-MIN+LOP+ALO
 ■ ACQUA BIC-ALC+ALO ▨ ACQUA BIC-ALC+LOP+ALO



BIBLIOGRAFIA

1. Cuomo R, Grasso R, Sarnelli G et al. Effects of carbonated water on functional dyspepsia and constipation. *Eur J Gastroenterol Hepatol* 2002;14:991-9.
2. Gasbarrini G, Candelli M, Graziosetto RG et al. Evaluation of thermal water in patients with functional dyspepsia and irritable bowel syndrome accompanying constipation. *World J Gastroenterol* 2006;12:2556-62.
3. Candelli M, Nista EC, Zocco MA, Gasbarrini A. Idiopathic chronic constipation: pathophysiology, diagnosis and treatment. *Hepato-gastroenterology* 2001;48:1050-7.
4. Anderson JW, Baird P, Davis RH et al. Health benefits of dietary fiber. *Nutr Rev* 2009;67:188-205.
5. Bertoni M, Oliveri F, Manghetti M et al. Effects of a bicarbonate-alkaline mineral water on gastric functions and functional dyspepsia: a preclinical and clinical study. *Pharmacol Res* 2002;46:525-31.
6. Anti M, Pignataro G, Armuzzi A et al. Water supplementation enhances the effect of high-fiber diet on stool frequency and laxative consumption in adult patients with functional constipation. *Hepato-gastroenterology* 1998;45:727-32.
7. Foschi A, Arena U. Effects of drinking Tettuccio di Montecatini mineral waters on gallbladder emptying and functioning hepatic mass. *Clin Ter* 1990;31:115-20.
8. Marchi S, Polloni A, Bellini M et al. Evaluation of the efficacy of bicarbonate-alkaline water action on gallbladder motility. *Minerva Med* 1992;83:69-72.
9. Bellini M, Spataro M, Costa F et al. Gallbladder motility following intake of mineral bicarbonate-alkaline water. *Ultrasonographic assessment*. *Minerva Med* 1995;86:75-80.
10. Bortolotti M, Turba E, Mari C et al. Changes caused by mineral water on gastrointestinal motility in patients with chronic idiopathic dyspepsia. *Minerva Med* 1999;90:187-94.
11. Anti M, Lippi ME, Santarelli L, Gabrielli M, Gasbarrini A, Gasbarrini G. Effects of mineral water supplementation on gastric emptying of solids in patients with functional dyspepsia assessed with the 13C-octanoic-acid breath test. *Hepato-gastroenterology* 2004; 51: 1856-9.
12. Wood JD, Alpers DH, Andrews PLR. Fundamentals of neurogastroenterology. *Gut* 1999;45(Suppl. II):II6-16.
13. Dessirier JM, Simons CT, Carstens MI, O'Mahony M, Carstens E. Psychophysical and neurobiological evidence that the oral sensation elicited by carbonated water is of chemogenic origin. *Chemical Senses* 2000;25:277-84.
14. Fornai F, Colucci R, Antonioli L et al. Effects of a bicarbonate-alkaline mineral water on digestive motility in experimental models of functional and inflammatory gastrointestinal disorders. *Methods Find Exp Clin Pharmacol* 2008;30:261-9.
15. Wald A. Colonic transit and anorectal manometry in chronic idiopathic constipation. *Arch Int Med* 1986;146:1713-6.
16. Bjornsson E, Chey WD, Ladabaum U et al. Differential 5HT₃ mediation of human gastrocolonic response and colonic peristaltic reflex. *Am J Physiol* 1998;275:G498-G505.
17. Dooley CP, Valenzuela JE. Duodenal volume and osmoreceptors in the stimulation of human pancreatic secretion. *Gastroenterology* 1984;86:23-7.
18. Von der Ohe MR, Hanson RB, Camilleri M. Serotonergic mediation of postprandial colonic tonic and phasic responses in humans. *Gut* 1994;35:536-41. ■

Lettere

IL RUOLO DELLE FIBRE NEL TRATTAMENTO DELLA SINDROME DELL'INTESTINO IRRITABILE

F. PACE

U.O. di Gastroenterologia
Dipartimento di Scienze Cliniche "L. Sacco"
Università di Milano

Le fibre alimentari sono costituite da polisaccaridi non digeribili che svolgono una serie di funzioni fisiologiche utili all'organismo, e che si ritrovano principalmente nella frutta e verdura e in semi di vario tipo. Da un punto di vista chimico possono essere differenziate in fibre solubili e insolubili; delle prime fanno parte pectina, mucillagini e gomme naturali, alle seconde appartengono cellulosa, emicellulosa e lignina.

In generale le fibre alimentari e gli agenti formanti massa sono più o meno fermentati formando acidi grassi a catena corta che rappresentano un importante nutrimento per i colonociti, aumentano il peso fecale attraverso una maggiore idratazione e ricchezza in batteri delle feci, e in questo modo, verosimilmente accelerano il tempo di transito oro-cecale¹ e forse anche riducono la pressione intraluminale^{2,3}. Per tale ragione le fibre e i formanti massa possono svolgere un ruolo positivo nei pazienti con Sindrome dell'Intestino Irritabile (SII), anche se non risulta che i soggetti con SII abbiano una dieta più povera di fibre alimentari⁴ né risulta chiaramente dimostrato che tra i fattori fisiopatologici della SII rientri una riduzione del tempo di transito oro-cecale o una alterata pressione endoluminale. Volendo dare un valore alle evidenze in favore dell'uso delle fibre nella SII, possiamo dire che nel complesso le evidenze disponibili siano di tipo C⁵, in una scala da A (evidenza migliore) a D (evidenza inferiore).

Esistono infatti almeno una ventina di trial clinici relativi all'impiego di fibre nella SII⁶ ma la maggior parte di essi è vecchia, con un disegno insoddisfacente e con criteri non standardizzati per la SII. Esistono 4 meta-analisi recenti sullo stesso argomento^{3,5,7,8}. In sintesi, la meta-analisi di Lebos-Pantoflickova⁵ considera 13 lavori, di cui solo 7 di alta qualità. Se, considerando tutti i lavori disponibili, viene identificato un modesto vantaggio legato all'uso delle fibre, con un odds ratio pari a 1,9, un intervallo di confidenza di 1,5-2,4 e un $p < 0,05$, tale vantaggio si annulla quando si considerino solo gli studi di elevata qualità⁵. La meta-analisi di Ford⁷, che considera 12 lavori, trova che la fibra mostra un modesto vantaggio rispetto al placebo per quanto riguarda il *Global Symptom Score*, ma tale effetto è sostanzialmente legato agli studi con l'Ispaghula, mentre sono negativi gli studi sulla crusca, che inoltre mostra maggiori effetti collaterali⁷. La meta-analisi di Bjijkerk³, che ha considerato 17 studi, trova che la fibra in generale è più efficace rispetto al placebo sul *Global Symptom Score* e sulla stipsi, ma non sul dolore addominale. Peraltro, gli effetti favorevoli sono appannaggio unicamente della fibra solubile ma non di quella insolubile³. Infine, la metanalisi di Quarero⁸, che costituisce una revisione Cochrane, non trova alcun chiaro vantaggio sui sintomi, fatta eccezione per la stipsi in pazienti selezionati⁸. Sulla base di questa ed altre evidenze, una recente pubblicazione della AJG Task Force sulla SII conclude che per l'Ispaghula esiste una raccomandazione di tipo 2C di moderata efficacia, mentre per

la crusca una raccomandazione di grado 2C di sostanziale eguaglianza col placebo nel miglioramento del *Global Symptom Score*⁹. Tuttavia, due studi non inseriti in nessuna delle sopra ricordate meta-analisi meritano di essere rapidamente descritti, entrambi eseguiti in Italia^{10,11}, in cui è stata utilizzata una particolare fibra solubile; si tratta del PHGG, un prodotto sintetico ottenuto mediante idrolisi parziale della gomma di guar, un glucomannano estratto dai semi di tale pianta.

Nel primo di tale studi¹⁰ sono stati studiati 188 adulti con SII, di cui 110 con stipsi dominante, 30 con diarrea dominante e 48 con alvo alterno, definiti in accordo con i criteri di Roma I. I pazienti sono stati trattati per 4 settimane con 30 g/die di crusca di grano o 5 g/die di PHGG, e dopo tale periodo è stato permesso ai pazienti di operare uno "switch" di terapia. Circa un terzo dei pazienti ha effettuato, dopo 4 settimane di terapia, tale switch: di questi, il 50% da fibre a PHGG mentre soltanto il 10% ha effettuato lo switch da PHGG a fibre ($p < 0,05$). Interessante notare che tanto il dolore quanto l'alvo risultavano migliorati da entrambe le terapie, anche se vi era una netta preferenza da parte dei pazienti verso il PHGG quanto a tollerabilità.

Nel secondo studio¹¹ sono stati confrontati due dosaggi di PHGG, 5 e 10 g/die, somministrati per 12 settimane ad un gruppo di 86 pazienti con SII definita in accordo con i criteri di Roma II. I parametri misurati comprendevano una varietà di sintomi intestinali, valutati con la scala GSRS, la qualità di vita (QoL) misurata dalla scala SF-36 e i sintomi psicologici, misurati dalla scala HAD. I risultati dello studio indicano che in entrambi i gruppi vi era un significativo miglioramento tanto dei sintomi intestinali e di quelli psicologici, che della qualità di vita durante la somministrazione del PHGG, effetti che svanivano rapidamente alla sua sospensione.

In conclusione, oggi si può ragionevolmente suggerire che una integrazione con fibre alimentari o con agenti formanti massa sia proponibile al paziente con SII, in particolare nelle forme a stipsi dominante, anche se le evidenze scientifiche relative sono modeste. Occorre comunque differenziare nettamente tra fibre solubili e insolubili, e in particolare tra Ispaghula e crusca: le prime sono da suggerire e le seconde da proscrivere, con un livello di evidenza EBM modesta (grado 2 C). La supplementazione con PHGG costituisce un'opzione valida qualora sia indicata una dieta ricca di fibre, per l'elevata tollerabilità e la buona efficacia, anche a dosi relativamente modeste, come 5/g die.

L'impiego di fibre rientra comunque nelle misure generali da inserire al primo posto dell'algoritmo di terapia, da consigliare a pazienti con sintomi lievi, mentre l'uso di farmaci rivolti a sintomi specifici va proposto a coloro che non rispondono a tale terapia di primo livello e/o a pazienti con sintomi moderati o severi¹².

BIBLIOGRAFIA

1. Muller-Lissner S. Effect of wheat bran on weight of stool and gastrointestinal transit time: a meta-analysis. *Br Med J* 1988; 296: 615-7.

2. Cann PA, Read NW, Holdsworth CD. What is the benefit of coarse wheat bran in patients with irritable bowel syndrome? *Gut* 1984;25:168-173.
3. Bijkerk CJ, Muris JWM, Knottnerus JA et al. Systematic review: the role of different types of fiber in the treatment of irritable bowel syndrome. *Aliment Pharmacol Ther* 2004;19:245-251.
4. Jarrett M, Heitkemper MM, Bond EF et al. Comparison of diet composition in women with and without functional bowel disorder. *Gastroenterol Nurs* 1994;16:253-258.
5. Lesbros-Pantoflickova D, Michetti P, Fried M, Beglinger C, Blum AL. Meta-analysis: the treatment of irritable bowel syndrome. *Aliment Pharmacol Ther* 2004; 20: 1253-1269.
6. Zuckerman M. The Role of Fiber in the Treatment of Irritable Bowel Syndrome. Therapeutic Recommendations. *J Clin Gastroenterol* 2006; 40:104-108.
7. Ford AC, Talley NJ, Spiegel BMR et al. Effect of fibre, antispasmodics, and peppermint oil in the treatment of irritable bowel syndrome: systematic review and meta-analysis. *BMJ* 2008;337:a2313.
8. Quartero AO, Meiniche-Schmidt V, Muris J, Rubin G, de Wit N. Bulking agents, antispasmodic and antidepressant medication for the treatment of irritable bowel syndrome. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2005, Issue 2. Art. No.: CD003460.
9. Brandt LJ, Chey W, Foxx-Orenstein AE et al. *Am J Gastroenterol* 2009; 104(suppl 1): S1-S26.
10. Parisi GC, Zilli M, Miani MP et al. High-fiber diet supplementation in patients with irritable bowel syndrome (IBS). Comparison between wheat bran diet and partially hydrolyzed guar gum (PHGG). *Dig Dis Sci* 2002; 47:1697-1704.
11. Parisi GC, Bottona E, Carrara M et al. Treatment Effects of Partially Hydrolyzed Guar Gum on Symptoms and Quality of Life of Patients with Irritable Bowel Syndrome. A Multicenter Randomized Open Trial. *Dig Dis Sci* 2005;6:1107-12.
12. Schiller LR. IBS-C and Chronic Constipation: Strategies in Management and Optimizing Outcomes. *Medscape Gastroenterology* 2009.



Lettere

I PROBIOTICI NEL TRATTAMENTO DELLA SINDROME DELL'INTESTINO IRRITABILE

M. GUSLANDI

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

Background e razionale

Nell'ambito dei vari fattori coinvolti nella patogenesi della sindrome dell'intestino irritabile (SII) la flora batterica intestinale sembra svolgere un ruolo rilevante.

È ormai ben noto come fattori infettivi, vuoi batterici vuoi virali, possano indurre la comparsa della malattia (SII post-infettiva)¹. In circa un quarto dei pazienti che hanno avuto un episodio di gastroenterite acuta persistono disturbi intestinali ancora a sei mesi di distanza con un rischio di sviluppare una SII di oltre 10 volte superiore rispetto alla popolazione di controllo. Inoltre, in alcuni pazienti con IBS vi può essere una sovracrescita batterica nell'intestino tenue (cosiddetta SIBO)².

La composizione stessa della flora enterica nei soggetti affetti da SII risulta qualitativamente alterata con riscontro di riduzione soprattutto di lattobacilli e bifidobatteri, aumentata concentrazione di Veillonelle nel sottogruppo di pazienti con alvo stitico, ridotte concentrazioni di bacteroidi e di *F. prausnitzii*³⁻⁵.

Un ultimo, interessante aspetto da considerare è la possibile presenza di pur modeste alterazioni di tipo infiammatorio, rappresentate dalla infiltrazione della mucosa enterica da parte di cellule infiammatorie. Sono stati riportati inoltre un aumento di citochine proinfiammatorie nella mucosa rettale di pazienti con intestino irritabile post-infettivo, aumentata espressione di IL-4 e IL-3 nella parete mienterica, infiltrazione linfocitaria del plesso mienterico, attivazione dei polimorfonucleati, iperattività delle mastzellen e, in generale, un aumento della permeabilità della mucosa intestinale^{6,7}. In campo pediatrico, un recente studio ha evidenziato come nei lattanti con coliche gassose (una patologia con diversi punti di contatto con la SII) si riscontri una aumentata presenza di Klebsiella a livello intestinale con conseguente aumento di un marcatore di flogosi quale la calprotectina fecale⁸.

Le considerazioni di cui sopra rappresentano perciò il razionale del possibile impiego terapeutico dei probiotici nel trattamento della SII.

Ruolo terapeutico dei probiotici

I probiotici sono, come è noto, microrganismi in grado di esercitare effetti benefici sull'organismo, particolarmente a livello intestinale. Al di là dell'effetto inibitorio diretto sui microrganismi patogeni, i probiotici possono esercitare altri, numerosi effetti positivi. I bifidobatteri possono, ad esempio, modificare la produzione della IL-10 antiinfiammatoria; bifido batteri e lattobacilli deconiugano e assorbono i sali biliari, potenzialmente diarrogeni. Il cocktail probiotico VSL #3 sembra in grado di rallentare il tempo di transito intestinale^{6,7}.

Di particolare interesse è il *Saccharomyces boulardii*, un lievito non patogeno, dotato di un meccanismo d'azione assai complesso⁹ che include: inibizione della crescita di *Candida Albicans*, *E. Coli*, *Shigelle* e *Salmonella*; azione bloccante l'effetto prosecretorio

della tossina del *Clostridium difficile*, del Vibrione colerico e dei ceppi enterotossici di E. Coli; effetto trofico sugli enterociti; azione stimolante le IgA locali. Di qui un'azione terapeutica nelle diarreie da antibiotici e nelle infezioni intestinali da *Clostridium* e nelle malattie infiammatorie intestinali. Inoltre *S. boulardii* ha dimostrato la capacità di intrappolare i T linfociti nei linfonodi mesenterici, impedendone l'infiltrazione nella mucosa del colon ed i conseguenti effetti infiammatori.

Va quindi ricordato che i probiotici costituiscono una famiglia eterogenea, in cui le singole specie posseggono caratteristiche differenti e svolgono azioni differenti sull'intestino. Pertanto la valutazione dei risultati clinici con i vari probiotici deve essere effettuata testando il singolo prodotto in ambito clinico ed evitando di attribuire all'intera categoria le proprietà possedute da una singola specie. Le Tabelle 1 e 2 sintetizzano gli studi disponibili sull'impiego clinico dei probiotici nella SII.

TABELLA 1 - Studi sui Lattobacilli

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

PL= placebo

TABELLA 2 - Studi su altri probiotici

Prodotto	N° pazienti	Risultati (Significatività statistica)	Note
S.boulardii			
Maupas, 1983	34	SB> PL globale SB> PL diarrea	
Bennati 1990	62	SB> PL dolore SB> PL diarrea SB> PL globale	
Guslandi (on file)	42	SB+MES > MES globale	
B. infantis			
O' Mahoney 2005	49	BI> PL dolore BI> PL meteorismo	
Whorwell 2006	292	BI> PL dolore BI> PL meteorismo	solo donne

PL= placebo
MES= Mesalazina

Risultati

Gli studi relativi all'impiego dei probiotici nel trattamento della SII sono tuttora numericamente limitati e assai disomogenei, non solo perché i microrganismi utilizzati sono assai differenti, ma per le diversità nella durata della terapia, nei dosaggi, e soprattutto negli endpoint utilizzati.

Diverse metanalisi hanno concluso che i probiotici, come categoria di prodotti, sono efficaci nel trattamento della SII^{10,11}, ma hanno giustamente evidenziato l'eterogeneità dei preparati testati. Tra l'altro, esistono notevoli differenze nelle proprietà biologiche, e quindi nelle potenzialità terapeutiche, persino all'interno della stessa specie (vedi le difformità di risultati clinici tra i diversi Lattobacilli).

In attesa di studi più ampi e conclusivi, poiché il razionale sull'impiego dei probiotici nella SII appare sufficientemente solido, almeno per alcuni sottogruppi di pazienti, è bene, nella scelta del preparato da impiegare, affidarsi a quei probiotici il cui meccanismo d'azione è meglio definito e più adatto a contrastare la patologia intestinale che si vuole trattare.

Allo stato attuale, l'impiego dei Lattobacilli sembra fornire risultati variabili e complessivamente mediocri.

Il *Bifidobacterium infantis*, peraltro non in commercio in Italia, fornisce risultati promettenti ma contraddittori in termini di dosaggio ottimale, ancora da definire. Più promettenti i dati, sia pure limitati, riportati con *S. boulardii*.

Data la limitatezza dei dati di letteratura nella SII, sembra opportuno, nella scelta del prodotto da utilizzare, prendere in considerazione l'effetto dei probiotici anche in altre patologie intestinali. Poiché nell'intestino irritabile sembra essere presente una componente di tipo infiammatorio, è interessante considerare quanto osservato con i probiotici nella malattia di Crohn. Nei vari studi condotti con il *Lactobacillus GG* esso non si è rivelato più efficace del placebo nel prevenire le recidive della malattia. Per contro il *Saccharomyces boulardii*, somministrato in aggiunta alla mesalazina, ha ridotto significativamente l'incidenza di ricadute dimostrandosi significativamente superiore alla sola mesalazina in terapia di mantenimento⁶.

Conclusioni

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

Allo stato attuale risultano invece di ardua interpretazione i risultati relativi all'impiego di cocktail probiotici, la cui composizione estremamente variabile da studio a studio giustifica i dati decisamente contraddittori apparsi sinora nella letteratura scientifica.

BIBLIOGRAFIA

1. Halvorson H, Schlett CD, Riddle MS. Postinfectious irritable bowel - a meta-analysis. *Am J Gastroenterol* 2006;101:1-6.
2. Vanner S. The lactulose breath test for diagnosing SIBO in IBS

patients: another nail in the coffin. *Am J Gastroenterol* 2008;103:964-965.

3. Balsari A, Ceccarelli A, Dubini F, Fesce E, Poli G. The fecal microbial population in irritable bowel syndrome. *Microbiologica* 1982;5:185-194.
4. Malinen E, Rintilla T, Kajander K et al. Analysis of the fecal microbiota of irritable bowel syndrome patients and healthy controls with real-time PCR. *Am J Gastroenterol* 2005;100:373-382.
5. Swidsinski A, Loening-Baucke V, Verstaalen H et al. Biostructure of fecal microbiota in healthy subjects and patients with chronic idiopathic diarrhea. *Gastroenterology* 2008;135:568-579.
6. Guslandi M. Probiotic agents in the treatment of irritable bowel syndrome. *Curr Ther Res* 2007;35:583-589.
7. Parkes GC, Brostoff, Whelan K et al. Gastrointestinal microbiota in irritable bowel syndrome: their role in pathogenesis and treatment. *Am J Gastroenterol* 2008;103:1-11.
8. Rhoads JM, Fatheree NY, Norori J et al. Altered fecal microflora and increased fecal calprotectin in infants with colic. *J Pediatr* 2009 (in press).
9. Buts JP, De Keyser N. Effects of *Saccharomyces boulardii* on intestinal mucosa. *Dig Dis Sci* 2006;51:1485-1492.
10. McFarland LV, Dublin S. Meta-analysis of probiotics for the treatment of irritable bowel syndrome. *World J Gastroenterol* 2008;14:2650-2661.
11. Hoveyda N, Heneghan C, Mahtani KR et al. A systematic review and metaanalysis: probiotics in the treatment of irritable bowel syndrome. *BMC Gastroenterology* 2009 (in press).

Lecture

L'OLIO DI MENTA PIPERITA NEL TRATTAMENTO DEL COLON IRRITABILE

L. MARZIO

Università G. D'Annunzio, Chieti-Pescara

L'impiego dell'olio di menta nel trattamento della Sindrome dell'Intestino Irritabile (SII) è stato esaminato in diversi studi clinici nell'adulto e nel bambino. Di questi studi, quattro hanno confrontato l'effetto dell'olio di menta con il placebo per un totale di 392 pazienti. La meta analisi di questi studi ¹ ha evidenziato che al termine del periodo di trattamento, il 75% dei pazienti trattati con olio di menta aveva un miglioramento dei sintomi rispetto al 35% di quelli trattati con placebo con calcolo di un Rischio Relativo di 0,43. Analizzando i dati specifici si nota che i sintomi che miglioravano comprendevano il dolore addominale, la stipsi e la diarrea con meno evidenza per quanto riguarda il gonfiore e il meteorismo. Questo dato è stato confermato anche da uno studio recente effettuato in Iran su pazienti affetti da SII, che dimostra un'effetto benefico dell'olio di menta prevalentemente sul sintomo dolore-discomfort con minor efficacia sul gonfiore-meteorismo. Anche la qualità della vita mostrava un miglioramento rispetto al placebo ². Una possibile spiegazione di queste discrepanze può derivare dal fatto che nella scelta dei pazienti non è stata presa in considerazione la possibile presenza di soggetti affetti da intolleranza al lattosio, sorbitolo e contaminazione del tenue, tutte condizioni che producono sintomi simili a quelli della SII ³. Gli effetti collaterali dell'olio di menta sono scarsi e si limitano ad un più o meno sgradevole sapore di menta in bocca che compare quando le capsule gastroprotette si aprono prematuramente nello stomaco anziché nel colon. La meta analisi sopracitata riporta solo 5 eventi avversi su 174 casi trattati verso nessuno osservato nei 171 soggetti del gruppo placebo.

L'effetto benefico esercitato dall'olio di menta sul dolore addominale e sulla diarrea potrebbe essere correlato alla sua azione antispastica ⁴ con una riduzione del tempo di transito e dei complessi migranti interdigestivi ⁵, mentre l'effetto sulla stipsi e il meteorismo potrebbe essere dovuto ad un effetto antibatterico ⁶ con riduzione sia della produzione di gas che della contaminazione batterica.

BIBLIOGRAFIA

1. Ford AC, Talley NJ, Spiegel BM et al. Effect of fibre, antispasmodics, and peppermint oil in the treatment of irritable bowel syndrome: systematic review and meta-analysis. *BMJ* 2008;337:a2313.
2. Merat S, Khalili S, Mostajabi P, Ghorbani A, Ansari R, Malekzadeh R. The Effect of Enteric-Coated, Delayed-Release Peppermint Oil on Irritable Bowel Syndrome. *Dig Dis Sci* 2009 Jun 9 (online).
3. Frissora CL, Koch KL. Symptom overlap and comorbidity of irritable bowel syndrome with other conditions. *Curr Gastroenterol Rep* 2005;7:264-71.
4. Hills JM, Aaronson PI. The mechanism of action of peppermint oil on gastrointestinal smooth muscle. *Gastroenterology* 1991;101:55-65.
5. Micklefield G, Jung O, Greving I, May B. Effects of intraduodenal application of peppermint oil (WS(R) 1340) and caraway oil (WS(R) 1520) on gastroduodenal motility in healthy volunteers. *Phytother Res* 2003;17:135-40.
6. Logan AC, Beaulne TM. The treatment of small intestinal bacterial overgrowth with enteric-coated peppermint oil: a case report. *Altern Med Rev* 2002;7:410-7.



TERAPIA FARMACOLOGICA DELLA SINDROME DELL'INTESTINO IRRITABILE

G. BARBARA, G. CARINI, F. PALLOTTI, L. BELLACOSA, L. FRONZONI, C. CREMON, R. DE GIORGIO, V. STANGHELLINI, R. CORINALDESI
Dipartimento di Medicina Clinica
Università degli Studi di Bologna

La sindrome dell'intestino irritabile (SII) è il più comune disordine "funzionale" gastrointestinale caratterizzato da dolore addominale, alterazioni dell'alvo e significativa riduzione della qualità di vita¹. Causa le scarse conoscenze fisiopatologiche, l'attuale terapia della SII non soddisfa completamente né il clinico né il paziente. Tuttavia, la ricerca farmacologica ha permesso lo sviluppo di nuovi farmaci (alcuni dei quali già presenti sul mercato in vari Paesi) in grado di migliorare significativamente i sintomi e la qualità di vita dei pazienti con SII.

Approccio non-farmacologico

Il primo approccio al paziente affetto da SII deve essere necessariamente di tipo non farmacologico e basato sulla rassicurazione del paziente, sulla spiegazione dell'origine dei sintomi e sulla individuazione e rimozione di possibili fattori scatenanti. Questo approccio da solo è in grado di ridurre le preoccupazioni ed il numero di visite richieste dal paziente². Un approccio psicoterapeutico è consigliabile laddove si identifichi la prevalenza di disagi psicologici³.

Sebbene non vi sia un consenso generale sulla dieta, spesso l'eliminazione di certi cibi, quali quelli ricchi di grassi, caffeina o lattosio è in grado di migliorare la sintomatologia in un numero cospicuo di pazienti⁴.

Dolore addominale

I farmaci proposti per il trattamento del dolore addominale includono gli antispastici e gli antidepressivi (triciclici ed inibitori del re-uptake della serotonina). Gli antispastici, della classe degli anticolinergici (es., butilbromuro di ioscina, otilonio bromuro) e dei calcio-antagonisti (es., mebeverina), sono efficaci nel ridurre le contrazioni dolorose intestinali, come confermato da studi di metanalisi⁵. Gli effetti collaterali e l'inefficacia nel controllo di altri sintomi quali la stipsi o la diarrea ne limitano l'impiego.

Gli antidepressivi triciclici (es., amitriptilina, imipramina) a basse dosi possiedono un non trascurabile effetto analgesico viscerale. Tali farmaci possono essere utilizzati sfruttando anche il blando effetto anticolinergico (pertanto da preferirsi in pazienti con alvo diarroico). Esistono ancora pochi studi per confermare l'efficacia degli antidepressivi inibitori del re-uptake della serotonina nel management dei pazienti con SII⁶.

Stipsi

A differenza di quanto comunemente creduto, sono sconsigliate grandi quantità di alimenti integrali, crusca e fibre vegetali in genere. Tali fibre infatti risultano irritanti per l'intestino ipersensibi-

le di questi pazienti⁷. Utile invece l'impiego di fibre più raffinate e con maggiori capacità idrofile quali psyllio, guar, o fibre sintetiche quali glucomannani o, in alternativa, il polyethylenglicole⁸.

Diarrea

Gli oppioidi sintetici o semisintetici (es., loperamide) rappresentano la classe farmacologica di più largo impiego nel trattamento sintomatico della diarrea. Essi agiscono sui recettori oppioidi (μ , δ e κ) inducendo una riduzione dei tempi di transito gastrointestinale, una riduzione della secrezione ed un incremento dell'assorbimento intestinale⁹. Gli agenti assorbenti e chelanti (es., colestiramina, diosmectite) includono un gruppo di composti accomunati dalla proprietà di assorbire o chelare sostanze presenti nel lume intestinale con potenziale attività irritante sulla mucosa intestinale. Il composto di più largo impiego è rappresentato dalla colestiramina dotata di azione chelante sugli acidi biliari e sulle tossine batteriche¹⁰.

Nuovi orientamenti terapeutici

Questi includono i probiotici ed alcuni agonisti ed antagonisti dei recettori serotoninergici. I probiotici sono oggi di largo impiego nel nostro Paese nelle patologie funzionali gastrointestinali. Sebbene i trial fino ad ora condotti non siano conclusivi, alcuni studi indicano un miglioramento della flatulenza, del gonfiore addominale e del benessere generale nei pazienti con SII¹¹. Antagonisti del recettore 3 della serotonina (es., alosetron), sebbene non disponibili nel nostro Paese, sono risultati superiori al placebo nel controllo della diarrea e del dolore addominale nei pazienti con SII. Gli agonisti del recettore 4 della serotonina sono stati proposti per i pazienti con variante stitica della SII e migliorano sia la frequenza delle evacuazioni che il dolore addominale¹². Anche questi farmaci non sono disponibili sul mercato Italiano. Recenti studi prospettano inoltre l'impiego della mesalazina nel controllo della flogosi di basso grado presente nel colon dei pazienti con SII, con benefici di natura fisiopatologica e possibilmente anche sui sintomi¹³.

BIBLIOGRAFIA

1. Longstreth GF, Thompson WG, Chey WD et al. Functional bowel disorders. *Gastroenterology* 2006;130:1480-91.
2. Owens DM, Nelson DK, Talley NJ. The irritable bowel syndrome: long-term prognosis and the physician-patient interaction. *Ann Intern Med* 1995;122:107-12.
3. Ford AC, Talley NJ, Schoenfeld PS et al. Efficacy of antidepressants and psychological therapies in irritable bowel syndrome: systematic review and meta-analysis. *Gut* 2009;58:367-78.
4. Alpers DH. Diet and Irritable Bowel Syndrome. *Curr Opin Gastroenterol* 2006;22:136-9.
5. Ford AC, Talley NJ, Spiegel BM et al. Effect of fibre, antispasmodics, and peppermint oil in the treatment of irritable bowel syndrome: systematic review and meta-analysis. *BMJ* 2008;337:a2313. DOI: 10.1136/bmj.a2313.

Lecture

6. Ford AC, Talley NJ, Schoenfeld PS et al. Efficacy of antidepressants and psychological therapies in irritable bowel syndrome: systematic review and meta-analysis. *Gut* 2009;58:367-78.
7. Simrén M, Månsson A, Langkilde AM et al. Food-related gastrointestinal symptoms in the irritable bowel syndrome. *Digestion* 2001;63:108-15.
8. Corazziari E, Badiali D, Bazzocchi G et al. Long term efficacy, safety, and tolerability of low daily doses of isosmotic polyethylene glycol electrolyte balanced solution (PMF-100) in the treatment of functional chronic constipation. *Gut* 2000;46:522-6.
9. Jailwala J, Imperiale TF, Kroenke K. Pharmacologic treatment of the irritable bowel syndrome: a systematic review of randomized, controlled trials. *Ann Intern Med* 2000;133:136-47.
10. Sinha L, Liston R, Testa HJ, Moriarty KJ. Idiopathic bile acid malabsorption: qualitative and quantitative clinical features and response to cholestyramine. *Aliment Pharmacol Ther* 1998;12:839-44.
11. Moayyedi P, Ford AC, Talley NJ et al. The efficacy of probiotics in the therapy of irritable bowel syndrome: a systematic review. *Gut* 2008; DOI:10.1136/gut.2008.167270.
12. De Giorgio R, Barbara G, Furness JB, Tonini M. Novel therapeutic targets for enteric nervous system disorders. *Trends Pharmacol Sci* 2007;28:473-81.
13. Corinaldesi R, Stanghellini V, Cremon C et al. Effect of mesalazine on mucosal immune biomarkers in irritable bowel syndrome: a randomized controlled proof-of-concept study. *Aliment Pharmacol Ther* 2009;30:245-52.



STIPSI FUNZIONALE: TERAPIA CON LE FIBRE

*G. BASSOTTI, *N. CORAZZI, *E. CARLANI, °B. MOROZZI

*Clinica di Gastroenterologia ed Epatologia

°Chirurgia Oncologica

Università degli Studi di Perugia

Ospedale "Santa Maria della Misericordia", San Sisto, Perugia

Le fibre alimentari, soprattutto se assunte sotto forma di vegetali nella dieta, posseggono tutta una varietà di effetti benefici, specialmente nei riguardi di diversi disordini cronici¹. Grazie alla loro proprietà di aumentare il peso delle feci e di accelerare il tempo di transito nel colon le fibre alimentari hanno costituito fino dalla notte dei tempi uno dei metodi cosiddetti "naturali" di trattamento della stipsi². Le fibre alimentari hanno la proprietà di legare l'acqua, ma questa proprietà viene in gran parte persa quando la fibra viene spezzata ed assorbita; quindi, solo i tipi di fibra alimentare che vengono scarsamente frammentati dai batteri (come la crusca) mantengono questa notevole capacità di trattenere acqua³; ovviamente, questo fatto complica notevolmente l'interpretazione degli studi sulle fibre alimentari, condotti con differenti tipi di fibre⁴. D'altra parte, studi (anche se piuttosto datati) hanno dimostrato come una dieta povera in fibre alimentari possa causare stipsi⁵.

Va comunque tenuto presente che la maggior parte dei dati oggi disponibili sull'effetto delle fibre in corso di stipsi è in gran parte aneddotica, derivante dall'uso consolidato nella pratica clinica quotidiana che risale indietro nel tempo di anni (se non di secoli), e che studi condotti secondo le norme di buona pratica clinica sono veramente pochi. Inoltre, non è detto che l'introito di fibre possa migliorare ogni tipo di stipsi. Ad esempio, pazienti affetti da stipsi a lento transito o con disfunzione del pavimento pelvico mostrano scarsa risposta ad un introito giornaliero di 30 g di fibre⁶, mentre i pazienti che non mostrano un disordine motorio sottostante migliorano o divengono liberi dai sintomi⁷.

Esistono in letteratura meno di venti studi condotti in doppio cieco che hanno valutato l'effetto del trattamento farmacologico della stipsi⁸. Sei trial hanno preso in considerazione lassativi formanti massa o fibre alimentari, evidenziando un aumento medio delle evacuazioni per settimana pari a 1,4 (95% CI, 0,6-2,2); altri sette trial, in cui sono stati valutati altri tipi di lassativi, hanno mostrato un aumento medio di 1,5 (95% CI, 1,1-1,8) evacuazioni per settimana. Altre comparazioni dirette tra fibre e lassativi non hanno raggiunto risultati conclusivi, dovuti al numero limitato di studi, al fatto che le coorti di soggetti reclutate erano relativamente piccole ed a problemi metodologici (che di fatto rappresentano il maggior problema limitante questo genere di ricerche cliniche). Occorre inoltre considerare che, in generale, l'assunzione di fibre ha ridotto in maniera consistente il dolore addominale (possibile sovrapposizione con pazienti affetti da sindrome dell'intestino irritabile!) ed ha ridotto la consistenza delle feci, anche se le differenze non sono risultate statisticamente differenti rispetto ad altri tipi di lassativi⁹.

L'evidenza scientifica per l'uso delle fibre (ma anche di molti altri lassativi comunemente impiegati nella pratica clinica) nel trattamento della stipsi cronica appare quindi complessivamente moderata/scarsa¹⁰, tanto che alcune meta-analisi hanno addirittura po-

sto in discussione il fatto che i lassativi, come gruppo, mostrino un'oggettiva efficacia nel trattamento della stipsi cronica¹¹.

Le notevoli limitazioni metodologiche presenti nei trial condotti per valutare l'effetto delle fibre alimentari sulla stipsi hanno fatto sì che le raccomandazioni nelle linee guida di alcune società (ad esempio l'*American College of Gastroenterologists*) siano piuttosto limitate; infatti, viene suggerita una raccomandazione di grado B (evidenza moderata per l'uso nella terapia della stipsi) per psillio, crusca e meticellulosa (gli agenti più studiati) mentre non esistono dati controllati su altri tipi di fibre¹². Alcune segnalazioni farebbero ritenere che la gomma di guar parzialmente idrolizzata (PHGG) possa avere effetto benefico nel migliorare l'alvo ed i sintomi in soggetti con stipsi cronica^{13,14}, ma sono necessarie ulteriori evidenze con trial controllati per suggerire un uso sistematico di questo composto.

Per quanto riguarda gli effetti collaterali, questi sono stati segnalati solo in alcuni trial ma, quando riportati, non sono risultati significativamente differenti dal composto cui venivano comparati. Ciononostante, va tenuto presente che durante l'uso di fibre alimentari sono stati riportati distensione addominale ed altri effetti collaterali anche severi, fra cui ostruzione esofagea e colica, e reazioni di tipo anafilattico¹⁵. Infine, la supplementazione con fibre può peggiorare la preparazione per la colonscopia¹⁶.

Nonostante i problemi di cui sopra, l'apporto di fibre alimentari viene tuttora raccomandato come primo approccio alla terapia della stipsi cronica secondo i seguenti criteri¹⁷:

- aumentare l'introito giornaliero di fibre con alimenti naturali (frutta, verdura) fino a 20 g al giorno; quest'aumento dovrebbe essere graduale, da effettuarsi nel giro di 2-3 settimane, onde minimizzare la comparsa di effetti collaterali;
- considerare l'aggiunta di supplementi di fibre (psillio, glucomannani) se l'uso di fibre derivanti dagli alimenti non raggiunge gli effetti desiderati;
- se i sintomi persistono nonostante l'uso di fibre, le modificazioni dietetiche e dello stile di vita, allora dovrebbero essere intraprese esplorazioni morfo-funzionali del colon (colonscopia, defecografia, manometria anorettale, etc).

BIBLIOGRAFIA

1. Slavin JL. Position of the American Dietetic Association: health implication of dietary fiber. *J Am Diet Assoc* 2008; 108:1716-1731.
2. Burkitt DP, Walker ARP, Painter NS. Effect of dietary fiber on stool and transit times and its role in the causation of disease. *Lancet* 1972;ii:1408-1411.
3. Stephen AM, Cummings JH. Water-holding by dietary fibre in vitro and its relationship to faecal output in man. *Gut* 1979; 20:722-729.
4. Muller-Lissner S, Kamm MA, Scarpignato C, Wald A. Myths and misconceptions about chronic constipation. *Am J Gastroenterol* 2005; 100:232-242.
5. Tucker DM, Sandstead HH, Logan GM. Dietary fiber and personality factors as determinants of stool output. *Gastroenterology* 1981; 81: 879-883.
6. Badiali D, Corazziari E, Habib FI et al. Effect of wheat bran in treatment of chronic nonorganic constipation. A double-blind controlled trial. *Dig Dis Sci* 1995; 40:349-356.

Lettere

7. Voderholzer WA, Schatke W, Muhldorfer BE et al. Clinical response to dietary fiber treatment of chronic constipation. *Am J Gastroenterol* 1997;92:95-98.
8. Tramonte SM, Brand MB, Mulrow CD et al. The treatment of chronic constipation in adults: a systematic review. *J Gen Intern Med* 1997;12:15-24.
9. Rao SC. Constipation: evaluation and treatment of colonic and anorectal motility disorders. *Gastroenterol Clin N Am* 2007;36:687-711.
10. Ramkumar D, Rao SC. Efficacy and safety of traditional medical therapies for chronic constipation: systematic review. *Am J Gastroenterol* 2005;100:936-971.
11. Jones MP, Talley NJ, Nuyts G, Dubois D. Lack of objective evidence of efficacy of laxatives in chronic constipation. *Dig Dis Sci* 2002; 47:2222-2230.
12. American College of Gastroenterology Chronic Constipation Task Force. An evidence-based approach to the management of chronic constipation in North America. *Am J Gastroenterol* 2005;100:S1-S22.
13. Takahashi H, Wako N, Okubo T et al. Influence of partially hydrolyzed guar gum on constipation in women. *J Nutr Sci Vitam* 1994;40:251-255.
14. Patrick PG, Gohman SM, Marx SC et al. Effect of supplements of partially hydrolyzed guar gum on the occurrence of constipation and use of laxative agents. *J Am Diet Assoc* 1998;98:912-916.
15. Xing JH, Soffer E. Adverse effects of laxatives. *Dis Colon Rectum* 2001;44:1201-1209.
16. Salwen WA, Basson MD. Effect of four-day psyllium supplementation on bowel preparation for colonoscopy: a prospective double blind randomized trial. *BMC Gastroenterol* 2004;4:2.
17. Foxx-Orenstein AE, McNally MA, Odunsi ST. Update on constipation: one treatment does not fit all. *Clev Clin J Med* 2008;75:813-824.



STIPSI FUNZIONALE: TERAPIA CON PROBIOTICI-SINBIOTICI

G. BAZZOCCHI

Montecatone Rehabilitation Institute
Università di Bologna, Imola

Le osservazioni che riconoscono alla flora batterica intestinale un ruolo nella patogenesi della Sindrome dell'Intestino Irritabile (SII) sono ormai numerose e convincenti, tanto che sono stati costruiti dei modelli in grado di unificare i disparati disturbi e meccanismi della sindrome proprio attraverso l'azione dei batteri intestinali¹. A tale proposito piace ricordare le recentissime osservazioni di Barbara et al che forniscono ulteriori importanti elementi a questo scenario, rendendo ancora più convincente come alla base dei sintomi vi siano alterazioni della permeabilità epiteliale nel colon², accreditando quindi la possibile azione terapeutica di preparazioni probiotiche capaci non solo di prevenire l'ipersensibilità viscerale stress-correlata, ma anche di migliorare la permeabilità paracellulare fino a promuovere una integrità epiteliale con un'azione a livello molecolare. Il probiotico *Lactobacillus farciminius* si è dimostrato infatti in grado di esercitare una azione primaria sulla barriera epiteliale del colon mediante un'inibizione della fosforilazione della miosina dei colonociti e della contrazione del citoscheletro, una tappa fondamentale per l'apertura delle *tight junctions*³. L'azione di questo ceppo probiotico non è estensibile ad altri probiotici, a conferma del fatto che non tutte le preparazioni sono uguali: differenti ceppi hanno effetti diversi e solo di una minoranza è stato testato l'effetto sulla stipsi e più in generale sui disordini funzionali intestinali. In accordo con le Linee guida ministeriali su probiotici e prebiotici del Dicembre 2005, il termine *probiotico* deve essere riservato a "microorganismi vivi e vitali, che conferiscono benefici alla salute dell'ospite quando consumati in adeguate quantità, come parte di un alimento o di un integratore". L'accertamento della posizione tassonomica è molto importante ed avviene sia con la classica caratterizzazione fenotipica (determinazione del profilo fermentativo dei carboidrati, dell'attività enzimatica e della natura degli isomeri dell'acido lattico prodotti) sia con una precisa caratterizzazione genetica, identificando la specie di appartenenza e tipizzando il ceppo mediante diverse metodiche di biologia molecolare (REA, ARDRA, sequenziamento del DNA codificante per il 16S rRNA, RAPD-PCR e tante altre). In considerazione della ceppo-specificità dell'azione probiotica, viene raccomandato di mantenere inalterata la composizione delle preparazioni probiotiche a livello di ceppo e di specificare la metodica utilizzata per la numerazione e per la caratterizzazione genetica del/dei microorganismo/i contenuto/i nell'alimento o nell'integratore⁴.

I batteri probiotici hanno origine assai varia, dalle feci di neonati (*Bifidobacterium infantis*) agli yoghurt (*Bifidobacterium longum*) e numerose altre, ma tutti hanno in comune una limitata sopravvivenza nell'intestino, con una totale scomparsa dopo una settimana, per cui per mantenere un livello costante della loro presenza nel lume intestinale sono necessarie ripetute assunzioni e dosaggi $>1 \times 10^{10}$ al giorno. Come si vede, molti prodotti del commercio sono privi di queste precise caratteristiche: è giusto quindi inizia-

re a distinguere tra veri e propri "farmaci" probiotici e generici prodotti con "fermenti". Si definisce invece *prebiotico* una sostanza di origine alimentare, non digeribile, che se somministrata in quantità adeguata porta beneficio al consumatore grazie alla promozione selettiva della crescita e/o dell'attività di uno o più batteri già presenti nel tratto intestinale o assunti contestualmente al prebiotico, costituendo così un prodotto Sinbiotico⁴.

L'efficacia terapeutica delle fibre alimentari solubili sulla stipsi, in particolare dello psyllium, presenta un livello di evidenza² e di raccomandazione B, alla pari solo di altri tre prodotti: lattulosio, Polietilenglicole (PEG) e Tegaserod⁵, mentre per le fibre insolubili le evidenze di efficacia non sono così chiare⁶. Il lattulosio può essere considerato uno dei primi prebiotici di sintesi, capace di incrementare la flora batterica che lo metabolizza: la sua assunzione per os aumenta il contenuto in acqua delle feci, accelera il transito colico in volontari sani ed eleva la frequenza delle evacuazioni nella stipsi. Se si tiene conto che lo stesso PEG è efficace in quanto interviene modificando il contenuto endoluminale piuttosto che agire direttamente sulla parete del viscere, ne emerge che la stipsi funzionale è fortemente correlata ad alterazioni dell'ecosistema intestinale, tanto è vero che ben tre prodotti su quattro con dimostrata efficacia terapeutica agiscono primitivamente a livello del lume: solo il Tegaserod si configura come terapia efficace nella stipsi agendo direttamente sui meccanismi della contrattilità di parete.

Il razionale perché prebiotici e probiotici abbiano una azione benefica sulla stipsi è costituito dal fatto che entrambi hanno la capacità di aumentare il volume fecale attraverso un incremento della biomassa intestinale: contrariamente a quella che è un'opinione ancora assai radicata, cioè che l'efficacia dei prebiotici sia legata ad un effetto di "bulking", conseguenza di un richiamo di acqua prodotto dalle molecole polisaccaridiche di cui sono costituite, in realtà la loro azione favorente l'evacuazione deriva dal fatto che essi costituiscono il principale substrato metabolico per la microflora fermentativa del colon. I poli- e di-saccaridi prebiotici, in quanto non attaccabili dai normali enzimi digestivi dell'uomo, e quindi non assorbibili, attraversano inalterati il tenue e giungono nel colon dove vengono utilizzati solo da alcuni tipi di batteri residenti, stimolandone la moltiplicazione a scapito di quella di altri. Questa crescita batterica interessa prevalentemente batteri fermentativi che hanno azioni benefiche, attraverso la produzione di vari metaboliti. In questo modo, la loro crescita rappresenta di fatto un processo di "produzione" della massa fecale. L'intestino cieco, infatti, può essere considerato un vero e proprio bioreattore anaerobico, dove i carboidrati prebiotici vengono fermentati, in particolare dai bifidi e dai lattobacilli, mentre batterioidi, clostridi ed enterobatteri non mostrano incrementi significativi⁷. Una parte della biomassa accresciuta dall'arrivo delle fibre con l'affluente ileale, attraverso il trasporto nel grosso intestino ed in seguito ai processi di riassorbimento e di *mixing* del contenuto che avvengono nei vari segmenti colici, va a costituire dal 60 all'80% del peso secco delle feci. La fermentazione dei prebiotici da parte di bifidi e lattici comporta la produzione di acidi grassi a catena corta e gas; inoltre anche la deconiugazione degli acidi biliari viene incrementata. Ne consegue una stimolazione della motilità propulsiva, un'accelerazione del transito colico ed una regolarizzazione dell'assorbimento di fluidi ed elettroliti da parte del colon, tutti effetti favorenti la risoluzione di una condizione di stipsi⁸.

Lettere

A tal proposito possiamo speculare che la progressiva inefficacia dei lassativi nel trattamento della stipsi cronica, per cui il paziente è spinto ad aumentarne il dosaggio, consegua proprio al depauperamento progressivo della microflora indotto dall'azione di questi, con quindi sempre maggiore difficoltà a formare una quantità di feci adeguata ad essere trasportata ed espulsa in tempi accettabili. L'aumento del dosaggio dei lassativi ed il loro irrazionale impiego senza eventualmente un concomitante uso di simbiotici, innescano un circolo vizioso da cui molti pazienti non riescono più ad uscire. Nella stessa logica della azione dei prebiotici si colloca quella dei probiotici e quindi dei simbiotici nella stipsi.

Il probiotico *Lactobacillus casei rhamnosus* si è dimostrato capace di regolarizzare la consistenza delle feci in bambini con stipsi, riducendo contestualmente i dolori crampiformi che invece seguivano l'uso di un lassativo osmotico⁹. Un recentissimo studio multicentrico in doppio cieco ha dimostrato l'efficacia di un latte fermentato, contenente *Bifidobacterium animalis*, *S. thermophilus* e *Lactobacillus bulgaricus*, che si è dimostrato in grado di aumentare la frequenza delle evacuazioni, ridurre il bloating ed il dolore addominale in una popolazione di pazienti affetti da SII con stipsi prevalente, con <3 evacuazioni la settimana¹⁰.

In conclusione, l'approccio terapeutico basato su preparazioni capaci di modificare gli equilibri dell' "ecosistema" intestinale ed incrementare il volume della flora batterica anaerobia si sta configurando tra i più efficaci nel trattamento delle turbe dell'alvo su base funzionale.

BIBLIOGRAFIA

1. Shanahan F. Irritable Bowel Syndrome: shifting the focus toward the gut microbiota. *Gastroenterology* 2007;133:340-352.
2. Piche T, Barbara G, Aubert P et al. Impaired intestinal barrier integrity in the colon of patients with irritable bowel syndrome: involvement of soluble mediators. *Gut* 2009;85:196-201.
3. Ait-Belgnaoui A, Han W, Lamine F et al. Lactobacillus farciminis treatment suppresses stress induced visceral hypersensitivity: a possible action through interaction with epithelial cell cytoskeleton contraction. *Gut* 2006;55:1090-94.
4. Linee guida probiotici e prebiotici- Ministero del Lavoro, della Salute e delle Politiche Sociali. Dicembre 2005.
5. Ramkumar D, Rao SSC. Efficacy and safety of traditional medical therapies for chronic constipation: systematic review. *Am J Gastroenterol* 2005;100:936-71.
6. Bijkerk CJ, Muris JWM, Knottnerus JA et al. Systematic review: the role of different types of fibre in the treatment of irritable bowel syndrome. *Aliment Pharmacol Ther* 2004;19:245-51.
7. Cummings JH, Macfarlane GT. Gastrointestinal effects of prebiotics. *Br J Nutr* 2002; 2 (Suppl 2):S145-S151.
8. Binder HJ, Mehta P. Short-chain fatty acids stimulate active sodium and chloride absorption in vitro in the rat distal colon. *Gastroenterology* 1989;96:989-96.
9. Bu LN, Chang MH, Ni HH, Chen HL, Cheng CC. Lactobacillus casei rhamnosus Lcr35 in children with chronic constipation. *Pediatr Int* 2007;49:485-90.
10. Guyonnet D, Chassany O, Ducrotte P et al. Effect of fermented milk containing Bifidobacterium animalis DN-173 010 on the health-related quality of life and symptoms in irritable bowel syndrome in adults in primary care: a multicentre, randomized, double-blind, controlled trial. *Aliment Pharmacol Ther* 2007;26:475-86.



MACROGOL. INDICAZIONI NEL TRATTAMENTO DELLA STIPSI

ES CORAZZIARI

Gastroenterologia A Dipartimento di Scienze Cliniche
Università "Sapienza", Roma

Nei secoli la stipsi cronica è stata identificata con una ridotta frequenza dell'alvo associata o meno alla difficoltà evacuativa e pertanto l'obiettivo terapeutico è stato la normalizzazione della frequenza dell'alvo. Su queste premesse il trattamento della stipsi cronica si è basato su dieta, agenti di massa, lassativi estratti da erbe e di sintesi e su stimolazione fisica e chimica con supposte e clisteri con il fine di migliorare la frequenza dell'alvo. Il quadro clinico della stipsi cronica, peraltro, è più complesso ed include oltre alla diminuita frequenza dell'alvo, il senso di mancato svuotamento rettale postevacuatorio, lo sforzo defecatorio, l'aumentata consistenza delle feci, la distensione addominale e, in un alta percentuale di pazienti, il dolore addominale. Questo è il motivo per cui i rimedi che si limitano a migliorare la frequenza dell'alvo si dimostrano soddisfacenti solo in una parte dei pazienti. I lassativi, infatti, se riescono a migliorare la frequenza dell'alvo, non necessariamente risolvono i disturbi evacuativi e addominali associati e possono, a loro volta, causare effetti collaterali che ne limitano l'assunzione e in alcune condizioni, sono controindicati. Gli agenti di massa sono controindicati in presenza di stenosi luminari e non sono efficaci nella stipsi con rallentamento del transito a livello del retto e da defecazione ostruita¹.

I lassativi di contatto e i salini causano spesso crampi addominali, stimolano la secrezione di muco nelle feci e, se mal utilizzati, squilibri elettrolitici, astenia, crampi muscolari². Sono inoltre controindicati in presenza di malattie infiammatorie colo-rettali e di malattia diverticolare e il loro uso può causare incontinenza fecale nei pazienti neurologici e con alterazioni del controllo e della funzione muscolare ano pelvica.

I disaccaridi, la cui azione lassativa si basa sulla fermentazione, causano meteorismo e distensione addominale³.

Questo spiega perché negli ultimi 20 anni si è assistito alla continua ricerca di una terapia, medica o chirurgica, per la stipsi cronica che possa essere prevedibilmente efficace, sicura e ben tollerata.

Inoltre, più recentemente sempre più spesso, gli studi clinici non hanno posto come obiettivo primario di efficacia della terapia della stipsi la normalizzazione della frequenza dell'alvo, ma il raggiungimento di un adeguato numero di evacuazioni spontanee e complete associate ad una sensazione soggettiva di soddisfacente miglioramento dello stato generale del paziente.

Storia del macrogol (glicole polietilenico, polietilenglicol) nella terapia della stipsi cronica

Era ben noto che è possibile svuotare meccanicamente l'intestino somministrando per via orale grandi volumi, fino a 10 e più litri, di soluzione salina⁴, ma è solo del 1980 la dimostrazione che è possibile eseguire un lavaggio con totale svuotamento dell'intestino con 3-4 litri di una soluzione di polietilenglicol (recentemen-

te rinominato macrogol per l'uso gastroenterologico), senza alterare l'equilibrio dell'organismo ed in assenza di effetti collaterali⁵. Il fatto che il macrogol fosse noto da oltre un secolo come una sostanza non tossica, largamente usata come eccipiente con la caratteristica di essere inerte, non fermentabile da parte della flora batterica e di non essere assorbibile dal tratto gastroenterico, trattando l'acqua nel suo lume, ne ha consigliato l'uso a bassi dosaggi nella terapia della stipsi cronica. Dal 1990 al 1995 sono stati pubblicati due studi condotti su pochi pazienti (8-16 casi) per un periodo non superiore ad una settimana, che hanno confermato l'effetto positivo sull'alvo⁶⁻⁷. Nel 1996 uno studio clinico controllato⁸ ha dimostrato l'efficacia terapeutica del macrogol a basso dosaggio giornaliero nel trattamento della stipsi cronica per un periodo di 8 settimane.

Meccanismo d'azione

Le soluzioni di macrogol accelerano il transito intestinale, un effetto dimostrato in tre studi sia rispetto al periodo pretrattamento che al placebo⁸⁻¹⁰.

L'analisi del transito segmentario del colon retto ha evidenziato che il transito delle feci è accelerato a livello del colon sinistro e del retto, dove la consistenza delle feci tende a solidificarsi, mentre non subisce significative variazioni a livello del colon destro, dove il contenuto è liquido⁹⁻¹⁰.

L'accelerazione del transito nel colon e nel retto è dovuta al fatto che il macrogol facilita il movimento endoluminale di feci di consistenza diminuita per l'aumento del contenuto di acqua.

Stipsi funzionale nell'adulto

Studi clinici controllati considerati di I livello^{3,11-14}, che hanno usato stringenti criteri obiettivi per la diagnosi di stipsi quali la definizione standardizzata di stipsi, il ritardato transito colo-rettale, la frequenza controllata dell'alvo, concordano sul fatto che l'impiego a piccole dosi giornaliere di soluzioni di macrogol è efficace nell'aumentare la frequenza dell'alvo, diminuire la presenza di feci dure e caprine con netta riduzione della difficoltà evacuativa.

La facilitazione dell'atto evacuatorio durante il trattamento con soluzioni di macrogol è stata dimostrata in pazienti stitici con alterazioni ano-retto-pelviche e difficoltà evacuatorie¹⁵.

Stipsi funzionale nel bambino

L'utilizzo di macrogol ha rappresentato una svolta terapeutica nel bambino con stipsi cronica. Diversi studi hanno dimostrato che il macrogol nei bambini stitici è efficace, sicuro e palatabile¹⁶⁻¹⁹. Candy ha riportato come il macrogol sia altamente efficace nella gestione della stipsi e sia sensibilmente più efficace del lattulosio nella terapia di mantenimento²⁰.

Nell'ambito di studi clinici controllati a breve e lungo termine non sono stati riportati effetti collaterali gravi né alterazioni significative di laboratorio. I disturbi riportati sono la distensione addominale e la nausea che, nella maggioranza degli studi clinici, non appaiono diversi dal placebo¹⁶⁻¹⁹.

Lettere

Stipsi cronica secondaria

Il meccanismo d'azione del macrogol, che non crea massa endoluminale, distensione gassosa, irritazione della mucosa né eccessiva stimolazione neuromuscolare, consente di usare questa molecola nella stipsi secondaria.

L'efficacia terapeutica del macrogol nel trattamento della stipsi è stata riportata nei pazienti diabetici²¹, nei pazienti con alterazioni neurologiche, nei pazienti affetti da morbo di Parkinson e da atrofia multisistemica²². Numerosi farmaci non sostituibili possono causare stipsi ed il macrogol è stato utilizzato con successo in particolare nel trattamento di stipsi secondaria ad uso di oppioidi²³ ed in corso di terapie palliative e nei pazienti terminali.

Un lavoro riporta l'efficacia del trattamento con macrogol della stipsi in gravidanza²⁴.

L'esperienza personale non pubblicata suggerisce l'utilizzo del macrogol nel trattamento della stipsi in pazienti con malattia diverticolare non complicata, in pazienti con stenosi post-attiniche, anastomotiche, post-interventi di resezione segmentaria colica e in tutti i casi nei quali il ristagno fecale possa condurre ad ostruzione.

Posologia

Il macrogol va assunto giornalmente a dosi da individualizzare nel singolo paziente, mediamente da 7 a 30 g/die di polvere da sciogliere in acqua. Per migliorarne la palatabilità, e quindi la compliance del paziente, il macrogol può essere sciolto in bevande acquee aromatizzate o succhi di frutta. L'assunzione per via orale può avvenire in somministrazione unica o suddivisa in più volte. Negli studi clinici pubblicati e ancor più nella pratica di ogni giorno è buona norma istruire il paziente ad aumentare la dose giornaliera di macrogol in caso di persistenza di feci dure e, viceversa, diminuirla in presenza di feci non formate.

Pertanto la posologia, variando in più o in meno il volume di soluzione da assumere giornalmente, o a giorni alterni, si adatta in maniera individuale alla risposta del singolo paziente.

Mantenimento dell'effetto lassativo nel tempo

Diversamente dai lassativi assorbibili, fermentabili e da quelli attivabili dalla flora batterica, il cui effetto può mutare e quindi essere imprevedibile, in funzione della loro variabile presenza nel lume, l'azione del macrogol si mantiene relativamente costante nel tempo.

Sicurezza

Nell'ambito di studi clinici controllati a breve e a lungo termine non sono stati riportati effetti collaterali significativi, eccetto l'allergia al prodotto, né alterazioni significative di laboratorio.

Una revisione della letteratura sugli effetti collaterali dei lassativi riporta che il macrogol non causa i potenziali squilibri idroelettrolitici degli altri osmotici e dei lassativi da contatto. Diversamente da questi ultimi, inoltre, non causa dolori addominali mentre flatulenza e distensione addominale sono meno frequenti rispetto ai lassativi ed agenti di massa fermentabili²⁵.

I disturbi più frequentemente riportati con il macrogol sono la distensione addominale e la nausea che, nella maggioranza degli stu-

di clinici, non risultano essere diversi dal placebo^{8,11-20}.

La diarrea è un effetto secondario all'assunzione di dosi sproporzionate di macrogol ed è evitabile adeguando la dose alla risposta evacuatoria.

Studi clinici comparativi

Esistono pochi studi comparativi sull'efficacia terapeutica dei diversi lassativi. Il macrogol è risultato essere altrettanto efficace del lattulosio, ma quest'ultimo determina con maggior frequenza distensione addominale²⁶. In uno studio comparativo il macrogol è risultato più efficace del tegaserod, con minori effetti collaterali²⁷.

Interazione con altri farmaci

Non esistono studi su possibili effetti del macrogol su altri farmaci. È ragionevole, tuttavia, consigliare di evitare l'assunzione del macrogol con l'ingestione di altri farmaci.

In una condizione clinica quale il morbo di Parkinson, che richiede l'assunzione orale di levodopa e altri farmaci, anche ad intervalli ravvicinati durante l'intero arco della giornata, l'effetto favorevole del macrogol sulla stipsi non modifica quello dei farmaci anti-parkinsoniani sul disturbo neurologico.

Uso nell'impatto fecale

Il macrogol alla dose di 55 g in 500 ml da assumere due volte al dì per tre giorni consecutivi si è dimostrato efficace nel risolvere l'impatto fecale²⁸.

Macrogol e prevenzione del tumore coloretale

Il Macrogol ha dimostrato di ridurre i foci aberranti delle cripte e di prevenire il cancro colo-rettale indotto sperimentalmente con azossimetano nel ratto²⁹. Tale azione sembra trovare conferma in uno studio di popolazione nel quale l'assunzione prolungata di macrogol risultava associata ad un minore rischio di sviluppare tumori colo retтали³⁰.

Indicazioni del macrogol nella terapia della stipsi

L'elevata efficacia e sicurezza e la modalità di azione fanno del macrogol un lassativo indicato in tutte le condizioni di stipsi cronica, sia funzionale che organica, in pazienti di tutte le età. La terapia con macrogol è indicata sia nella stipsi da rallentato transito colico che da alterato svuotamento rettale. L'indicazione all'uso del macrogol è opportuna quando i pazienti non rispondono alla terapia iniziale dietetico-comportamentale e alle fibre, quando i disturbi interferiscono significativamente con l'attività quotidiana, quando i pazienti devono evitare sforzi eccessivi.

BIBLIOGRAFIA

1. Badiali D, Corazziari E, Habib FI et al. Effect of wheat bran in treatment of chronic nonorganic constipation. A double-blind controlled trial. *Dig Dis Sci* 1995;2:349-356.
2. Corazziari E, Materia E, Bausano G et al. Laxative consumption in chronic nonorganic constipation. *J Clin Gastroenterol* 1987;4:427-430.
3. Ramkumar D, SS Rao. Efficacy and safety of traditional medical therapies for chronic constipation: systematic review. *Am J Gastroenterol* 2005;100:936-971.
4. Smith RG, Currie JEJ, Walls ADF. Whole gut irrigation: a new treatment for constipation. *Br Med J* 1978;1978:396-7.
5. Davis GR, Santa Ana CA, Morawski SG, Fordtran JS. Development of a lavage solution associated with minimal water and electrolyte absorption or secretion. *Gastroenterology* 1980;78:991-5.
6. Lopes R, Francescato L, Da Lio P et al. Two doses of oral PEG 4000 vs enteroclysm to treat severe constipation in mentally handicapped patients: a cost/effectiveness analysis. *Gastroenterology* 1997;112:A27.
7. Baldonado YC, Lugo E, Uzcategui AA et al. Evaluacion y uso del polietilen glicol en pacientes constipados. *GEN* 1991;45:294-7.
8. Corazziari E, Badiali D, Habib FI et al. Small volume iso-osmotic polyethylene glycol electrolyte balanced solution (PMF100) in treatment of chronic nonorganic constipation. *Dig Dis Sci* 1996;41:1636-42.
9. Klausner AG, Muhldorfer BE, Voderholzer WA, Wenzel G, Muller-Lissner SA. Polyethylene glycol 4000 for slow transit constipation. *Z Gastroenterol* 1995; 33:5-8.
10. Lémann M, Chaussade S, Halphen M et al. A low-dose polyethylene glycol (PEG) in chronic constipation: double-blind placebo controlled crossover trial. *AGA-abstract* 1996; n.4358.
11. Corazziari E, Badiali D, Bazzocchi G et al. Long term efficacy, safety, and tolerability of low daily doses of isosmotic polyethylene glycol electrolyte balanced solution (PMF-100) in the treatment of functional chronic constipation. *Gut* 2000;46:522-26.
12. Di Palma JA, DeRidder PH, Orlando RC et al. A randomized, placebo-controlled, multicenter study of the safety and efficacy of a new polyethylene glycol laxative. *Am J Gastroenterol* 2000;95:446-50.
13. Chaussade S, Minic M. Comparison of efficacy and safety of two doses of two different polyethylene glycol-based laxatives in the treatment of constipation. *Aliment Pharmacol Ther* 2003;17:165-72.
14. Cleveland MV, Flavin DP, Ruben RA et al. New polyethylene glycol laxative for treatment of constipation in adults: A randomized, double-blind, placebo-controlled study. *South Med Assoc J* 2001;94:478-81.
15. Biviano I, Badiali D, Candeloro L, Habib FI, Anzini F, Corazziari ES. Predicting factors and outcome of stapled transanal rectal resection (STARR) in the treatment of defecation disorders in functional constipation patients with rectocele and rectal intussusception. *Neurogastroenterology & Motility* 2008; 20: 23.
16. Loening-Baucke V, Pashankar DS. A randomized, prospective comparison study of polyethylene glycol 3350 without electrolytes and milk of magnesia for children with constipation and fecal incontinence. *Pediatrics* 2006;118:528-35.
17. Candy D, Belsey J. Macrogol (polyethylene glycol) laxatives in children with functional constipation and faecal impaction: a systematic review. *Arch Dis Child* 2009;94:156-160.
18. Nurko S, Youssef NN, Sabri M et al. PEG3350 in the treatment of childhood constipation: a multicenter, double-blinded, placebo-controlled trial. *J Pediatr* 2008;153:254-61.
19. NASPGAN. Evaluation and treatment of constipation in children: summary of updated recommendations of the North American society for pediatric gastroenterology, hepatology and nutrition. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2006;43:405-7.
20. Candy DCA. Treatment of faecal impaction with polyethylene glycol plus electrolytes (PGE + E) followed by a double-blind comparison of PEG + E versus lactulose as maintenance therapy. *JPGN* 2006; 43: 65-70.
21. Rossol S. Constipation in patients with diabetes mellitus. *MMW Fortschr Med* 2007;149:39-42.
22. Eichorn TE, Oertel WH. Macrogol 3350/electrolyte improves constipation in Parkinson's disease and multiple system atrophy. *Mov Disord* 2001;16:1176-7.
23. Freedman MD, Schwartz HJ, Roby R et al. Tolerance and efficacy of polyethylene glycol 3350/electrolyte solution versus lactulose in relieving opiate induced constipation: a double-blinded placebo-controlled trial. *J Clin Pharmacol* 1997;37:904-7.
24. Neri I, Blasi I, Castro P et al. Polyethylene glycol electrolyte solution (Isocolan) for constipation during pregnancy: an observational open-label study. *J Midwifery Womens Health* 2004;49:355-8.
25. Xing JH, Soffer EE. Adverse effects of laxatives. *Dis Colon Rectum* 2001;44:1201-1209.
26. Attar A, Lemann M, Ferguson A et al. Comparison of a low dose polyethylene glycol electrolyte solution with lactulose for treatment of chronic constipation. *Gut* 1999;44:226-30.
27. Di Palma JA, Cleveland MV, McGowan J et al. A randomized multicenter comparison of polyethylene glycol laxative and tegaserod in treatment of patients with chronic constipation. *Am J Gastroenterol* 2007;102:1964-71.
28. Ferguson A, Culbert P, Gillett H et al. New polyethylene glycol electrolyte solution for the treatment of constipation and faecal impaction. *Ital J Gastroenterol Hepatol* 1999;31:S249-52D.
29. Corpet DE, Parnaud G, Delverdier M et al. Consistent and fast inhibition of colon carcinogenesis by polyethylene glycol in mice and rats given various carcinogens. *Cancer Res* 2000;60:3160-4.
30. Dorval E, Jankowski JM, Barbioux JP et al. Polyethylene glycol and prevalence of colorectal adenomas. *Gastroenterol Clin Biol* 2006;30:1196-1199.

Lettere

STIPSI FUNZIONALE: TERAPIA NEI BAMBINI

P. COCCORULLO, P. QUITADAMO, M. MARTINELLI, M. RUSSO, A. STAIANO

Dipartimento di Pediatria, Facoltà di Medicina e Chirurgia Università degli Studi di Napoli "Federico II"

Introduzione

La stipsi cronica è un'entità clinica molto comune in età pediatrica con una prevalenza del 7-30%. Cause organiche di stipsi, quali alterazioni anatomiche dell'ano, malformazioni delle strutture neuromuscolari intestinali, malattie endocrine, metaboliche o neurologiche, vengono riconosciute solo nel 5-10% dei bambini stitici. Nel 90-95% dei casi, la stipsi viene definita funzionale¹. La diagnosi di stipsi cronica funzionale si basa sui Criteri di Roma III per la definizione dei disordini funzionali gastroenterostinali in età pediatrica (Tabella 1 e 2). Un esordio tardivo della stipsi, con normale emissione di meconio, la presenza di atteggiamenti ritentivi, incontinenza fecale ed evacuazione di feci di grosse dimensioni e dure, con ampolla rettale piena di feci, depongono per una diagnosi di stipsi funzionale (Tabella 3)^{2,3}.

TABELLA 1 - Criteri di Roma III per la diagnosi di Stipsi cronica funzionale nel bambino fino ai 4 anni di età (Gastroenterology, 2006)

Almeno 2 dei seguenti criteri per almeno 1 mese

- 2 o meno evacuazioni a settimana
- 1 o più episodi di incontinenza fecale a settimana, dopo l'acquisizione del controllo degli sfinteri
- storia di eccessiva ritenzione di feci
- storia di defecazioni dolorose o con feci dure
- presenza di feci di grosse dimensioni nell'ampolla rettale
- storia di feci di grosse dimensioni che possono ostruire il water

TABELLA 2 - Criteri di Roma III per la diagnosi di Stipsi cronica funzionale nel bambino dopo i 4 anni di età (Gastroenterology, 2006)

Almeno 2 dei seguenti criteri per almeno 2 mesi

- 2 o meno evacuazioni a settimana
- 1 o più episodi di incontinenza fecale a settimana
- storia di atteggiamenti ritentivi
- storia di defecazioni dolorose
- presenza di feci di grosse dimensioni nell'ampolla rettale o di massa palpabile nell'addome
- storia di feci di grosse dimensioni che possono ostruire il water

TABELLA 3 - Diagnosi differenziale clinica tra stipsi funzionale ed organica

	Stipsi funzionale	Stipsi organica
Esordio <1 anno	Raro	Predominante
Emissione di meconio	Normale	Ritardata
Dimensione delle feci	Voluminose	Nastriformi
Ampolla rettale	Slargata, piena di feci	Piccola e vuota
Incontinenza fecale	Sì	No
Episodi ostruttivi/subostruttivi	No	Sì

Nel 2006 la *North American Society for Pediatric Gastroenterology, Hepatology and Nutrition (NASPGHAN)* ha pubblicato le linee guida per la valutazione ed il trattamento della stipsi funzionale in età pediatrica. Secondo le suddette linee guida, il trattamento della stipsi include 4 fasi: educazione, eliminazione dell'ingombro fecale, prevenzione del riaccumulo fecale e sospensione della terapia.

Terapia

Educazione: l'educazione della famiglia e la demistificazione del problema rappresentano la prima tappa del trattamento della stipsi. È importante dare informazioni riguardo alla patogenesi ed alla necessità di attuare un trattamento di lunga durata, al fine di ottenere una buona alleanza terapeutica.

Eliminazione dell'ingombro fecale: l'eliminazione dell'ingombro fecale è necessaria prima di iniziare la terapia di mantenimento e può essere realizzata per via orale o rettale. La somministrazione per via rettale di clisteri evacuativi a base di soda fosfato, soluzioni saline o oli minerali è rapida ed efficace ma è invasiva e traumatica per il bambino. Al contrario, la somministrazione orale di oli minerali o di polietilenglicole (PEG) è favorevolmente accettata dai genitori e dai bambini ed è altrettanto efficace nell'ottenere l'eliminazione dell'ingombro fecale.

Prevenzione del riaccumulo fecale: una volta rimosso l'ingombro fecale, l'obiettivo del trattamento è prevenire il riaccumulo. Tale trattamento consiste in: *toilet training*, misure dietetiche e somministrazione di lassativi.

Il *toilet training* è indicato nei bambini con più di 3 anni e consiste nell'educare il bambino all'uso della toilette, incoraggiandolo a sedersi sul vaso per 5-10 minuti dopo il pasto principale con un corretto appoggio dei piedi per favorire un adeguato ponzamento e stabilendo ricompense che forniscano al bambino rinforzi positivi. Il *toilet training* è sconsigliato nei bambini con meno di 3 anni, in quanto misure coercitive alla continenza rettale in età non adeguata sono un fattore di rischio per lo sviluppo di stipsi cronica. Le misure dietetiche consistono nell'incrementare l'apporto di liquidi, di zuccheri, assorbibili e non, e di fibre, al fine di rendere più morbide le feci. Il razionale per l'assunzione di fibre nei pazienti con stipsi è dato dal loro effetto sul volume e la consistenza delle feci. Tuttavia, il ruolo delle fibre è piuttosto controverso per l'effetto che le fibre hanno sul transito intestinale. Infatti, la maggior parte dei bambini con stipsi ha un rallentamento del transito rettale, mentre le fibre hanno un effetto sul transito colico, con conseguente rischio di aumentare la massa fecale nel retto. L'uso delle fibre nella terapia della stipsi in età pediatrica è fortemente limitato dalla scarsa palatabilità dei cibi ricchi in fibre e dalla presenza di effetti collaterali rappresentati per lo più da flatulenza, gonfiore e distensione addominale. Inoltre, considerato che uno dei fattori scatenanti la stipsi nel lattante è il passaggio dal latte materno al latte formulato, è stato sperimentato lo sviluppo di nuove formule. La struttura chimica dei trigliceridi differisce tra latte materno e latte formulato. Sia nel latte materno che nel latte formulato l'acido palmitico rappresenta l'acido grasso saturo predominante. In particolare, nel latte materno l'acido palmitico è distribuito per il 70-85% in posizione beta (dove non è in grado di effettuare l'idrolisi la lipasi pancreatica), mentre nel latte formulato è distribuito per l'88-94% in posizione alfa e gamma. Essen-

do la lipasi pancreatica in grado di effettuare l'idrolisi dei trigliceridi (a monogliceride e acidi grassi) solo in posizione alfa e beta, si comprende come dall'azione della lipasi sui trigliceridi del latte formulato origini una maggiore quantità di acido palmitico libero rispetto al latte materno. L'acido palmitico libero forma con il calcio ed il magnesio presenti nel latte micelle di saponi di calcio insolubili che precipitano nelle feci, rendendole dure. Nel latte materno, dopo l'idrolisi, l'acido palmitico resta legato alla molecola di glicerolo formando la 2-beta-palmitoina che è idrosolubile e viene facilmente assorbita. In un recente studio di Bongers et al 5 è stata valutata l'efficacia di una nuova formula (idrolisato parziale) con aggiunta di alte concentrazioni di sn-2 acido palmitico e saccaridi in lattanti con stipsi cronica. L'aggiunta di tali sostanze determina un miglioramento della consistenza delle feci, ma non aumenta la frequenza evacuativa.

Qualora sia necessaria una terapia farmacologica al fine di ottenere evacuazioni quotidiane, è raccomandato l'uso di agenti lubrificanti, quali l'olio minerale o agenti osmotici, quali idrossido di magnesio, sorbitolo, lattulosio, lattitolo e PEG. L'olio minerale è di tradizionale efficacia, ma presenta inconvenienti che ne limitano l'utilizzo pediatrico, quali la scarsa palatabilità e il malassorbimento di vitamine liposolubili. Tra gli agenti osmotici, la maggiore esperienza pediatrica è detenuta dal lattulosio (fruttosio- β -galattosio) e lattitolo (β -galattosil-sorbitolo) e dal polietilenglicole (PEG). Lattulosio e lattitolo sono disaccaridi non assorbibili che richiamano acqua nel lume intestinale con meccanismo osmotico a seguito della fermentazione da parte della flora batterica intestinale, con conseguente aumento dei gas intestinali. A differenza del lattulosio e del lattitolo che dipendono dalla flora intestinale per esercitare la loro azione, il PEG 3350 ha un'azione indipendente dalla flora intestinale, trattenendo l'acqua che accompagna la somministrazione nelle feci. Il PEG 3350 rappresenta, quindi, il farmaco di scelta nel trattamento della stipsi in età pediatrica. L'efficacia del PEG 3350 (senza elettroliti) è stata studiata in 20 bambini stitici che lo assumevano alla dose di media di 0,8 g/kg/die: il PEG è risultato efficace nell'incrementare la frequenza evacuativa per settimana e nel migliorare la consistenza delle feci, senza presentare significativi eventi avversi. La combinazione di PEG 3350 con elettroliti risulta essere sicura, ben tollerata ed efficace rispetto al placebo, garantendo un aumento della frequenza evacuativa, un miglioramento della consistenza delle feci e una riduzione delle defecazioni dolorose, utilizzato alla dose di 0,2-1,5 mg/kg/die 6.

Sospensione della terapia: la terapia di mantenimento della stipsi deve essere continuata per mesi, poichè una sua precoce interruzione rappresenta la causa più comune di ripresa della sintomatologia.

Nuove terapie farmacologiche

Malgrado l'efficacia di tali misure terapeutiche, la maggior parte dei pazienti necessita di un trattamento a lungo termine: dopo un anno di terapia, la stipsi persiste nel 53% dei bambini ed il 51,6% continua ad essere stitico dopo 5 anni di trattamento. Inoltre, circa il 30% dei bambini stitici continua a presentare tale problema nell'età puberale. Pertanto, è importante individuare nuovi approcci terapeutici per il trattamento della stipsi cronica funzionale. Allo stato attuale, i principali farmaci sottoposti a sperimentazione sono il Te-

gaserod, un agonista selettivo del recettore 5-HT₄ che agisce come potente agente procinetico a livello del tratto gastrointestinale e come induttore della secrezione intestinale, ritirato dal commercio nel Marzo 2007 per i possibili eventi avversi cardiovascolari 7; la Prucalopride, anch'esso agonista selettivo del recettore 5-HT₄, con un'affinità 150 volte più alta per il recettore enterico rispetto agli altri recettori serotoninergici, per il quale non esistono a tutt'oggi studi in letteratura in età pediatrica; il Lubiprostone, acido grasso biciclico approvato dalla *Food and Drug Administration* (FDA) a Gennaio 2006 in pazienti adulti con stipsi cronica funzionale, che determina una riduzione della consistenza fecale 8.

Probiotici

I probiotici sono microrganismi vivi che, quando assunti in quantità adeguate, conferiscono un effetto benefico all'organismo ospite con un'azione specie- e dose-dipendente. Un primo razionale nell'uso dei probiotici nel trattamento della stipsi consiste nel fatto che è riportata in letteratura una disbiosi della flora intestinale nei pazienti con stipsi cronica funzionale. I probiotici interverrebbero, quindi, nel trattamento della stipsi ripristinando il normale ecosistema intestinale. Un secondo razionale consiste nell'azione dei probiotici sulla motilità intestinale. I probiotici, quali Bifidobatteri e Lattobacilli, attraverso la produzione di acido lattico, acetico e di altri acidi, determinano un abbassamento del pH nel lume colonico, inducendo la peristalsi del colon e riducendo il tempo di transito intestinale colonico con conseguente effetto benefico sulla stipsi. Un recente studio in doppio-cieco placebo-controllato in bambini stitici ha riportato che il *Lactobacillus casei rhamnosus* (Lcr35) determina un aumento della frequenza evacuativa con riduzione dei dolori addominali senza presentare, però, differenze di efficacia rispetto all'ossido di magnesio 9. Inoltre, nel 2007 uno studio pilota ha dimostrato che una miscela di probiotici, contenente Bifidobatteri e Lattobacilli, ha un effetto significativamente positivo su frequenza evacuativa, consistenza delle feci, incontinenza fecale e presenza di dolori addominali 10.

Conclusioni

Sebbene la stipsi cronica funzionale sia un problema molto comune nella popolazione pediatrica, non esistono a tutt'oggi in letteratura evidenze cliniche che supportino l'efficacia di molti trattamenti comunemente utilizzati. Sono pertanto necessari studi multicentrici, su larga scala, in doppio-cieco, randomizzati e controllati che definiscano l'efficacia e la sicurezza di questi farmaci nel trattamento della stipsi cronica funzionale in età pediatrica.

BIBLIOGRAFIA

1. Loening-Baucke V. Constipation in early childhood: patient characteristic, treatment and long-term follow up. *Gut* 1993;34: 1400-4.
2. Rasquin A, Di Lorenzo C, Forbes D et al. Childhood functional gastrointestinal disorders: child/adolescent. *Gastroenterology* 2006 130:1527-37.

Lecture

3. Hyman PE, Milla PJ, Benninga MA, Davidson GP, Fleisher DF, Taminiu J. Childhood functional gastrointestinal disorders: neonate/toddler. *Gastroenterology* 2006;130:1519-26.
4. Constipation Guideline Committee of the North American Society for Pediatric Gastroenterology, Hepatology and Nutrition. Evaluation and treatment of constipation in infants and children: recommendations of the North American Society for Pediatric Gastroenterology, Hepatology and Nutrition. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2006;43:e1-13.
5. Bongers ME, de Lorijn F, Reitsma JB, Groeneweg M, Taminiu JA, Benninga MA. The clinical effect of a new infant formula in term infants with constipation: a double-blind, randomized cross-over trial. *Nutr J* 2007;6:8.
6. Pashankar DS, Bishop WP. Efficacy and optimal dose of daily polyethylene glycol 3350 for treatment of constipation and encopresis in children. *J Pediatr* 2001;139:428-32.
7. Coffin B, Farmachidi JP, Rueegg P, Bastie A, Bouhassira D. Tegaserod, a 5-HT₄ receptor partial agonist, decreases sensitivity to rectal distension in healthy subjects. *Aliment Pharmacol Ther* 2003;17:577-85.
8. Johanson JF, Ueno R. Lubiprostone, a locally acting chloride channel activator, in adult patients with chronic constipation: a double-blind, placebo-controlled, dose-ranging study to evaluate efficacy and safety. *Aliment Pharmacol Ther* 2007;25:1351-61.
9. Bu LN, Chang MH, Ni YH, Chen HL, Cheng CC. *Lactobacillus casei rhamnosus Lcr35* in children with chronic constipation. *Pediatr Int* 2007;49:485-90.
10. Bekkali NL, Bongers ME, Van den Berg MM, Liem O, Benninga MA. The role of a probiotics mixture in the treatment of childhood constipation: a pilot study. *Nutr J* 2007;6:17.



TERAPIA DELLA STIPSI CRONICA: FISIOTERAPIA E BIOFEEDBACK

D. BADIALI¹, S. DI BARNABA¹, M. MENCARINI²

¹Dipartimento di Scienze Cliniche
Università degli Studi Sapienza di Roma

²Azienda Sanitaria Locale RM-H

INTRODUZIONE

La defecazione dissinergica (DD) è caratterizzata dalla mancanza di coordinazione tra la contrazione del torchio addominale e il rilassamento del pavimento pelvico durante l'evacuazione, con conseguente ostacolo all'espulsione del contenuto fecale dal retto¹.

Questo meccanismo patogenetico interessa sino al 50% dei pazienti stitici: può presentarsi singolarmente oppure associato ad altre alterazioni funzionali (tempo di transito, sensibilità rettale)² e anatomiche (rettocele, intussuscezione intra-rettale/ anale, pavimento pelvico disceso). La DD non sembra influenzare il transito oro- anale né quello segmentario colo-rettale, con ampia sovrapposizione tra le due alterazioni; inoltre il 50-60% di questi pazienti mostra un aumento della soglia di percezione dello stimolo ad evacuare².

La presenza di rettocele e/o intussuscezione intrarettale pone il quesito su quale ruolo abbiano le varie componenti nel determinare la stitichezza e conseguentemente su quale strategia terapeutica intraprendere. Considerando che le alterazioni anatomiche richiedono una correzione chirurgica, è indispensabile valutarne i benefici sui sintomi, le possibili complicanze e il rischio di recidiva permanendo la DD la quale, richiedendo sforzi eccessivi durante la defecazione, può essa stessa determinare o facilitare la formazione di rettocele e intussuscezione mucosa.

Sintomi suggestivi, ma non esclusivi, della DD sono l'eccessivo sforzo evacuativo, la sensazione di evacuazione incompleta, la defecazione frazionata, la necessità di ricorrere a digitazioni facilitanti la defecazione, sino a giungere all'estrazione manuale delle feci. L'eziologia e il momento di insorgenza della DD sono sconosciuti; nell'anamnesi sono frequentemente riportati come eventi scatenanti la gravidanza, i traumi della colonna, gli abusi fisici e sessuali e la presenza di feci dure difficili da espellere².

TERAPIA RIABILITATIVA

La riabilitazione del pavimento pelvico nel trattamento della DD è indirizzata a recuperare la necessaria sinergia tra contrazione del torchio addominale e rilassamento del pavimento pelvico, in particolare del muscolo pubo-rettale e dello sfintere anale durante l'atto della defecazione. A questo recupero del controllo motorio può associarsi un training indirizzato a migliorare la sensibilità rettale, se alterata².

La terapia riabilitativa si avvale di tecniche non strumentali (chinesiterapia) e di tecniche strumentali come il Biofeedback (BFB), manometrico o elettromiografico, e la stimolazione elettrica funzionale (SEF).

Il primo requisito indispensabile è rappresentato da una accurata diagnosi, con la concordanza di almeno 2 esami (manometria retto- anale, defecografia, elettromiografia anale, test di espulsione del

palloncino)¹. Devono essere inoltre preservate la capacità di controllo volontario della muscolatura pelvica e la sensibilità rettale ed è necessario infine che il paziente sia in grado di collaborare con il terapeuta.

Al momento manca uno schema univoco per modalità e tempi di trattamento. Si tende a personalizzare il numero delle sedute in base alle caratteristiche del singolo paziente. Ogni seduta ha una durata di 40-60 minuti e i protocolli pubblicati prevedono 4-10 sedute, ad intervalli di 1-2 settimane; sedute di rinforzo nel *follow up* possono aiutare a migliorare e mantenere i risultati ottenuti.

Fisio-Chinesi Terapie. La fisio-chinesi terapia è finalizzata a facilitare l'apprendimento degli automatismi sfintero-perineali. Essa comprende una fase preliminare informativa, nella quale vengono fornite nozioni sulla anatomia e fisiologia del pavimento pelvico e dell'evacuazione². Una corretta spiegazione del meccanismo da cui origina il disturbo, degli obiettivi terapeutici e dei metodi per raggiungerli motiva il paziente e ne aumenta la *compliance*. Successivamente si procede a favorire la presa di coscienza - da parte del paziente - della regione perineale, con esercizi di contrazione e tecniche di *stretch reflex*; si eseguono esercizi di rilassamento generale e di respirazione per esercitare il paziente ad usare la respirazione diaframmatica; se necessario vengono introdotte correzioni posturali per le possibili implicazioni con la dissinergia.

Biofeedback. Il BFB è una strategia terapeutica che monitorizza i cambiamenti di una funzione fisiologica per *retroinformare* il paziente, allo scopo di facilitarne l'auto-consapevolezza e il controllo. La *retroinformazione* si ha mediante trasformazione e amplificazione dell'evento biologico in segnali uditivi o visivi, che consentono al paziente di seguire l'andamento della funzione nel momento stesso in cui la esercita. Per il BFB possono essere utilizzati dispositivi elettromiografici, con elettrodi di superficie perineali o endo-anali, e manometrici con sonde munite di un palloncino intrarettale. La differenza fra le due modalità consiste nel fatto che con la prima si monitorizza il reclutamento della muscolatura pelvica e di quella antagonista addominale, mentre con la seconda si monitorizza la pressione anale ed intra-rettale, con valutazione anche dell'efficacia della spinta rettale.

Nella DD l'obiettivo è ottenere un rilassamento del sistema muscolare striato (pubo-rettale e sfintere striato esterno) sincrono alla spinta defecatoria, ripristinando un corretto *pattern* di attivazione motoria sequenziale per l'innescò del normale meccanismo di defecazione. Il paziente, controllando sul monitor l'andamento dei propri esercizi, è aiutato a riconvertire (*apprendimento per condizionamento*) il proprio atteggiamento durante l'andamento in modo che all'aumento della pressione rettale corrisponda la caduta della pressione anale (oppure all'aumento dell'attività elettrica della muscolatura addominale corrisponda la riduzione di quella pelvica). Studi di comparazione hanno dimostrato una pari efficacia dei due metodi, che tuttavia presentano delle differenze operative: il metodo elettromiografico si avvale di dispositivi che possono essere utilizzati autonomamente dal paziente a domicilio, lasciando alle sedute con il terapeuta la funzione di insegnamento degli esercizi, controllo dei risultati e correzione nell'esecuzione; il metodo manometrico permette di eseguire un *training* sensitivo, ma necessita dell'operatore.

Lettere

È possibile infatti migliorare anche la sensibilità rettale distendendo in modo intermittente il palloncino intrarettale con volumi progressivamente inferiori, iniziando da quello in grado di evocare lo stimolo ad evacuare. Il paziente viene invitato a controllare sul monitor la variazione di pressione che indica la distensione del palloncino e a fare attenzione alla sensazione provata a livello rettale².

Stimolazione Elettrica Funzionale. La SEF consiste nell'applicazione di stimoli elettrici a strutture nervose o muscolari al fine di evocare una contrazione, ma sono descritti anche effetti sulla sensibilità. La SEF avrebbe un effetto sia periferico sul nervo pudendo, sia centrale con stimolazione di meccanismi riflessi di tipo propriocettivo e muscolo-cutaneo. Essa viene proposta nella terapia riabilitativa della DD nell'ipotesi che tali riflessi possano avere un effetto sulla riorganizzazione dei sistemi neuronali che controllano la continenza/evacuazione, ma la sua efficacia ed utilizzazione sono controverse. Chang et al³, paragonando la SEF con il BFB, non hanno osservato differenze di efficacia sui sintomi, senza variazione del comportamento dissinergico durante l'evacuazione, ma con miglioramento della sensibilità rettale; Chiarioni et al⁴, utilizzando l'elettrostimolazione galvanica, in uno studio non controllato, hanno confermato l'effetto sulla sensibilità, ma hanno riportato anche la normalizzazione del *pattern* defecatorio.

RISULTATI

La riabilitazione del pavimento pelvico, incentrata sull'uso del BFB, è utilizzata da più 20 anni nel trattamento della stipsi cronica. Gli studi pubblicati presentano differenze di protocollo, criteri d'inclusione e valutazione dei risultati tali da impedire una valutazione definitiva e una standardizzazione della metodica. I numerosi studi prodotti negli anni '90 includevano pazienti stitici, con transito rallentato o normale, nei quali la dissinergia era variamente definita e non sempre rappresentava il criterio necessario di inclusione⁵. Questi studi riportavano un miglioramento della sintomatologia nel 43-62% dei pazienti^{5,6}, con risposta che non differiva statisticamente tra pazienti con transito normale o rallentato. Si trattava di studi non controllati, nei quali spesso non veniva sospeso né standardizzato l'uso dei lassativi, e il numero limitato di soggetti non permetteva una valutazione adeguata. Tuttavia dall'analisi dei sottogruppi si evinceva una maggiore efficacia del trattamento riabilitativo nei pazienti dissinergici.

Successivamente Chiarioni et al⁷ hanno trattato con BFB un gruppo di pazienti stitici con rallentato transito intestinale distinguendoli in 2 gruppi in base alla presenza di DD ed hanno osservato un miglioramento clinico nel 71% dei pazienti con dissinergia rispetto all'8% dei pazienti che presentavano soltanto rallentato transito intestinale, dimostrando che il trattamento con BFB deve considerarsi specifico per la DD.

Recentemente sono stati pubblicati 3 studi randomizzati controllati⁸⁻¹⁰ eseguiti con pazienti tutti affetti da DD secondo la definizione standardizzata dei criteri di Roma¹, nei quali il BFB è stato confrontato rispettivamente con il polietilenglicole⁸, il diazepam⁹, i sali di magnesio¹⁰, il placebo⁹ e una forma di *shame biofeedback*¹⁰. Tutti questi lavori hanno dimostrato la superiorità del BFB nei confronti dei diversi trattamenti di controllo con una per-

centuale di risposta positiva compresa tra il 70% e l'81%. Da questi studi è emerso inoltre che l'efficacia è in relazione alla regressione del comportamento dissinergico⁸, anche in presenza di rallentato transito intestinale¹⁰ e che sono necessari dispositivi dedicati al BFB⁹.

CONCLUSIONI

Il biofeedback rappresenta il trattamento d'elezione per la DD, indipendentemente dalla presenza o meno di rallentato transito intestinale. Studi controllati hanno dimostrato che l'efficacia clinica è in relazione al conversione del meccanismo fisiopatologico alla base del sintomo. Il BFB è sicuro, non ha effetti collaterali, necessità però di personale e dispositivi dedicati all'interno di un programma diagnostico e riabilitativo che comprenda figure con diversa professionalità.

BIBLIOGRAFIA

1. Bharucha AE, Wald A, Enck P, Rao S. Functional anorectal disorders. *Gastroenterology* 2006;130:1510-8.
2. Rao SS. Dyssynergic defecation and biofeedback therapy. *Gastroenterol Clin North Am* 2008;37:569-86.
3. Chang HS, Myung SJ, Yang SK et al. Effect of electrical stimulation in constipated patients with impaired rectal sensation. *Int J Colorectal Dis* 2003;18:433-8.
4. Chiarioni G, Chistolini F, Menegotti M et al. One-year follow-up study on the effects of electrogalvanic stimulation in chronic idiopathic constipation with pelvic floor dyssynergia. *Dis Colon Rectum* 2004;47:346-53.
5. Karlbom U, Hållden M, Eeg-Olofsson KE et al. Results of biofeedback in constipated patients: a prospective study. *Dis Colon Rectum* 1997;40:1149-55.
6. Chiotakakou-Faliakou E, Kamm MA, Roy AJ et al. Biofeedback provides long-term benefit for patients with intractable, slow and normal transit constipation. *Gut* 1998;42:517-21.
7. Chiarioni G, Salandini L, Whitehead WE. Biofeedback benefits only patients with outlet dysfunction, not patients with isolated slow transit constipation. *Gastroenterology* 2005;129:86-97.
8. Chiarioni G, Whitehead WE, Pezza V et al. Biofeedback is superior to laxatives for normal transit constipation due to pelvic floor dyssynergia. *Gastroenterology* 2006;130:657-64.
9. Heymen S, Scarlett Y, Jones K et al. Randomized, controlled trial shows biofeedback to be superior to alternative treatments for patients with pelvic floor dyssynergia-type constipation. *Dis Colon Rectum* 2007;50:428-41.
10. Rao SS, Seaton K, Miller M et al. Randomized controlled trial of biofeedback, sham feedback, and standard therapy for dyssynergic defecation. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2007;5:331-8.

TERAPIA CHIRURGICA DELLA STIPSI FUNZIONALE*M. PESCATORI*Unità di Colonproctologia, Casa di Cura Ars Medica, Roma
www.ucp-club.it

I pazienti affetti da stipsi cronica possono avere un transito colico rallentato oppure un disturbo della defecazione (DD), o entrambi. Il ricorso alla chirurgia viene proposto quando i trattamenti conservativi falliscono.

Rettocele e intussuscezione rettale sono le lesioni più comuni, ma è frequente anche il rilievo di prolasso mucoso interno del retto, enterocele e sigmoidocele. La fisiopatologia della sindrome è solo in parte conosciuta, ma si ritiene che, almeno in un sottogruppo di pazienti di sesso femminile, l'intussuscezione sia la conseguenza di parti multipli e difficoltosi. L'ostruzione che si sviluppa porta secondariamente allo sviluppo di rettocele e quindi alla impossibilità di generare pressioni rettali adeguate per ottenere una defecazione regolare. Lo sforzo ripetuto al momento della defecazione è una causa ulteriore di rettocele, per effetto di un deficit secondario del setto retto vaginale.

La chirurgia offre diverse opzioni valide nel trattamento della stipsi da ostruita defecazione ma, a differenza dei trattamenti medici, mancano ancora evidenze sicure del potenziale beneficio di queste tecniche.

È noto ad esempio che rettocele e intussuscezione sono rilevabili in almeno il 40% di soggetti asintomatici^{1,2} e frequentemente coesistono^{3,4}. Inoltre, in molti casi, queste alterazioni sono accompagnate ad altre patologie organiche e funzionali, del grosso intestino e del pavimento pelvico, che non sono trattabili con la sola chirurgia. Queste patologie appaiono come "scogli sommersi" in un quadro di "sindrome dell'iceberg"^{5,6} contro cui la "nave" del chirurgo o del gastroenterologo rischia di andare ad infrangersi.

Infine, tutte le tecniche chirurgiche proposte per trattare questi disturbi non sono esenti dal rischio di complicanze, per lo meno in un sottogruppo di pazienti. Per questi motivi non sorprende il fatto che esistano ampie divergenze sulla applicazione della chirurgia ai disturbi da ostruita defecazione, tanto è vero che se alcuni chirurghi ritengono utile ricorrere all'intervento in quasi il 60% dei pazienti, altri suggeriscono di evitare l'intervento nella maggioranza dei casi^{1,7,8,9}.

TECNICHE DI RETTOPESSI

Diverse tecniche mirate alla correzione del prolasso rettale sono state suggerite, fra cui vari tipi di rettopessi, per via addominale o laparoscopica. I risultati a lungo termine appaiono generalmente deludenti, anche quando viene corretta l'anomalia rilevata alla defecografia⁶. Una variazione sul tema è rappresentata dalla tecnica EXPRESS (EXternal Pelvic REctal SuSpension), nella quale si effettua una rettopessi fino al pube mediante approccio perineale anteriore. Tuttavia, i risultati a breve termine (1 anno), pubblicati su una casistica di 15 pazienti, non sono stati del tutto convincenti, sia in termini di efficacia che di complicanze¹⁰.

TECNICHE RICOSTRUTTIVE

Vengono suggerite soprattutto in caso di rettocele di grosse dimensioni, superiori a 3 cm, che richiedono la digitazione e sono rilevabili con la defecografia. Sono stati proposti approcci diversi, per via transanale, perineale o addominale, fra cui ad esempio il rinforzo del setto retto-vaginale mediante plastica anteriore del levator ani¹¹ o della parete vaginale posteriore¹², che in entrambi i casi possono provocare dispareunia, oppure la plicatura anteriore transanale della parete rettale, che può tuttavia provocare incontinenza anale a causa dello stiramento degli sfinteri anali¹³. Le percentuali di successo a 1 anno sono del 90% circa, ma il follow-up a lungo termine indica che tali percentuali si riducono al 50% dei pazienti trattati^{14,15}, perché la riparazione anatomica non comporta la correzione del difetto funzionale in almeno la metà dei casi¹⁶. Tuttora oggetto di dibattito è l'impianto di biomateriali sintetici allo scopo di migliorare i risultati dell'intervento, sulla scorta di alcuni buoni risultati ottenuti nella riparazione del rettocele. Purtroppo però gli studi eseguiti sono abbastanza eterogenei, su numeri piccoli di pazienti, con follow-up limitati e metodi di quantificazione variabili^{17,18}. Attualmente, il materiale sintetico più usato è a base di poliglactina, interamente riassorbibile. Uno studio eseguito su 20 pazienti ha riportato la risoluzione dei sintomi a distanza di un anno nell'80% dei casi trattati¹⁸ ed uno studio randomizzato successivo ha dimostrato che la poliglactina 910 è più efficace rispetto alle tecniche standard di sutura nella prevenzione delle recidive di cistocele, ma non nella prevenzione del rettocele¹⁹.

TECNICHE DI RESEZIONE

Con l'avvento della suturatrice meccanica e la sua applicazione negli interventi sulle emorroidi²⁰, un intervento diffuso è diventato la STARR (Resezione Rettale Transanale con Stapler), basata sulla escissione del prolasso interno del retto, il cui razionale è quello di ripristinare una normale anatomia e funzione del retto eliminando il tessuto in eccesso^{21,22}. La tecnica si applica sia alla intussuscezione che al rettocele, ma una recente revisione dimostra che la STARR non è efficace nei rettoceli di grosse dimensioni, probabilmente perché non garantisce un rinforzo adeguato al setto rettovaginale²¹. I risultati riportati in letteratura sono controversi, poiché vanno da percentuali di successo fino al 90% a breve termine ad una persistenza dei sintomi nel 52% dei casi a distanza di 18 mesi²³. Numerose sono anche le complicazioni, fra cui emorragia, incontinenza fecale, dolore anale, fistole retto-vaginali, defecazione dolorosa e proctalgia cronica, che possono peggiorare in modo evidente la qualità della vita²¹ (Figura 1). In effetti, fino ad oggi, nessuno studio controllato e randomizzato ha messo a confronto la STARR con altre tecniche chirurgiche.

Sono state anche sperimentate alcune modifiche della tecnica, fra cui la trans STARR con la nuova suturatrice Contour, che è in grado di ridurre la percentuale di sanguinamenti, ma non esente purtroppo da significative complicanze²⁴.

Un altro intervento potenzialmente efficace e - poiché non "si spara" una suturatrice alla cieca - gravato da meno complicanze, in quanto il chirurgo osserva tutte le strutture anatomiche su cui lavora, è la Delorme (-Rehne) interna, che consiste in una prolassectomia transanale, con plicatura della muscolare sottostante e re-

Lettere

FIGURA 1

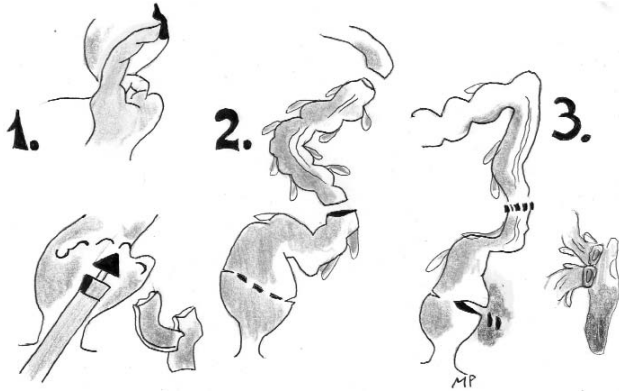


Figura 1. Giovane donna di 31 anni con dolichosigma, storia di disturbi alimentari, dimagrimento e lieve stipsi, si rivolge ad un chirurgo, il quale, dopo un' esplorazione rettale, diagnostica un prolasso interno mucoso le propone e la opera di STARR¹. Mentre la paziente è addormentata, il chirurgo esce dalla sala e comunica ai genitori che per eliminare la stipsi occorre resecare anche il sigma, cosa che farà di lì a poco un suo collega chirurgo laparoscopico². Dopo qualche giorno la paziente ha dolori addominali e febbre, è agitata, ma il chirurgo attribuisce il suo stato a eretismo psichico. La ragazza si ricovera in altro ospedale, dove le trovano peritonite da deiscenza di sutura del retto ed eseguono una colostomia d'urgenza³.

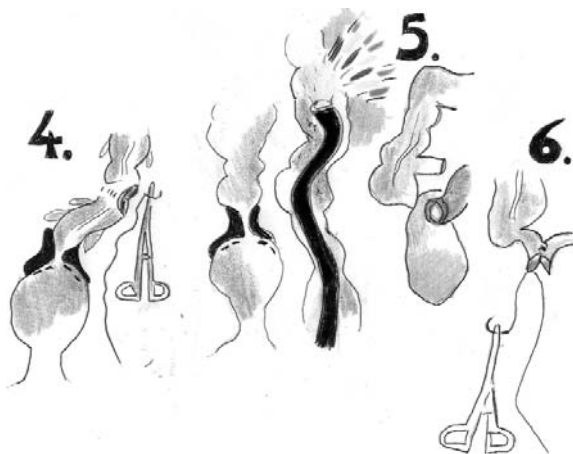


Figura 2. Dopo pochi mesi la colostomia viene chiusa nello stesso ospedale⁴, ma la paziente ha ancora stipsi. Visitata, viene diagnosticata una stenosi del retto basso, da dilatare. Si rivolge di nuovo al primo chirurgo, che la ricovera nella sua clinica ed esegue una colonscopia, durante la quale si verifica una perforazione intestinale. Ileostomia d'urgenza⁵. Altri due mesi di disagio con un sacchetto e la ileostomia viene chiusa⁶.

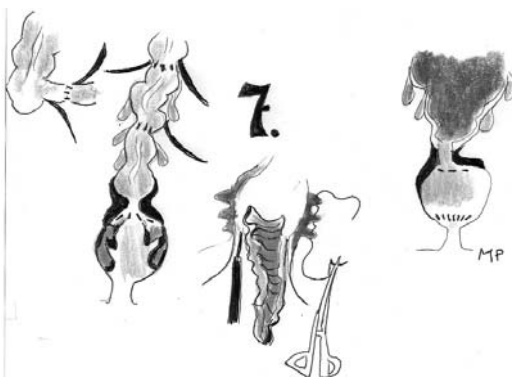


Figura 3. Tuttavia la paziente sta peggio. Oltre la stipsi va incontro a subocclusioni da aderenze con forti dolori addominali. La causa principale dei disturbi, le dicono i medici, è la stenosi rettale, che andrebbe dilatata. La paziente si rivolge allora ad un altro chirurgo, specialista coloproctologico, il quale le trova una recidiva del prolasso mucoso interno del retto e la sottopone a una Delorme interna, ovvero prolassotomia transanale con plicatura della muscolatura sottostante e reanastomosi⁷. Ma i disturbi continuano e lo stesso chirurgo le consiglia di rioperarsi per la persistenza della stenosi. A questo punto la giovane donna giunge alla mia osservazione. Ha 32 anni ed è passato poco più di un anno dalla STARR. La paziente è depressa, molto stanca dopo i 7 interventi, cerca una soluzione conservativa.

anastomosi retto medio alto-canale anale.

In caso di stipsi da rallentato transito che non risponde a nessuna terapia, specie se esiste una inerzia colica e la parete dell'intestino perde le austature e il plesso mienterico è danneggiato in modo irreversibile da depositi di lassativi antrachinonici e non più in grado di produrre peristalsi, l' "extrema ratio" chirurgica è rappresentata dalla colectomia con ileorettoanastomosi. L'autore ne ha effettuate una quindicina in 30 anni con risultati buoni per quanto riguarda la stipsi, meno buoni per i disturbi collaterali, come cefalea, meteorismo e dolori addominali che restano in metà dei casi, a conferma che la stipsi è spesso un disturbo che coinvolge tutto il tubo digerente e non solo il grosso intestino. Wexner et al²⁵ riportano una scarsa qualità di vita in oltre metà dei pazienti dopo questa operazione (diarrea e incontinenza), per cui il problema è ora di capire quale sia il segmento di colon responsabile del rallentamento e limitarsi ad una exeresi parziale, come riportato recentemente da Ripetti et al²⁶.

In caso di megacolon idiopatico, l'intervento di colectomia e ileorettoanastomosi o quello di Duhamel, con una anastomosi retrorettale e la conservazione di un moncone rettale che faccia da serbatoio, possono dare discreti risultati.

CLISTERE ANTEROGRADO

Il clistere anterogrado può essere una buona alternativa nei pazienti con evacuazione difficoltosa di grado severo, quando i metodi conservativi e le tecniche anorettali falliscono o sono controindicate. La tecnica prevede l'esecuzione di una cecostomia continentine nel colon prossimale (cieco o appendice) per mezzo della quale eseguire dei clisteri anterogradi con i quali si ottiene l'evacuazione in un intervallo di 15-45 minuti. In genere, le percentuali di successo sono maggiori nei bambini, rispetto agli adulti (80 vs 60%)^{27,28}. A lungo termine, però, alcune complicanze come la stenosi della stomia e lo scolo (leakage) di liquidi rendono necessario in molti casi il ricorso ad una revisione o alla conversione alla stomia²⁸.

CONCLUSIONI

Allo stato dei fatti, non è possibile oggi suggerire indicazioni evidence-based circa le procedure chirurgiche ottimali da eseguire nei diversi pazienti, perché nessuna tecnica ha dimostrato una chiara superiorità rispetto alle altre. Tuttavia, quando si escludano le cosiddette lesioni iceberg o si possa adeguatamente trattarle, alcuni tipi di intervento possono conseguire risultati apprezzabili a lungo termine. In generale, si ritiene che il ricorso alla chirurgia debba essere riservato a quella minoranza di casi che non ha risposto a tutte le misure non-chirurgiche e debba inoltre essere sempre appannaggio di chirurghi particolarmente esperti in questo campo. Occorre fare attenzione all'enfasi con cui alcune ditte, i giornali, la televisione e alcuni chirurghi, attraverso interviste o siti internet poco veritieri (es www.emorroidiestipsi.com), spingono i pazienti a ricorrere alla chirurgia con eccessiva frequenza. In effetti, secondo i chirurghi della Mayo Clinic, solo il 5% dei casi di stitichezza funzionale può giovare della chirurgia²⁹ ed anche in base alla nostra esperienza²¹, solo il 14% dei soggetti con ostruita defecazione ha bisogno di essere operato. Altri chirurghi arrivano a operarne oltre il 50%⁹. Attenzione quindi agli abusi e agli "overtreatment".

RINGRAZIAMENTI

L'autore è particolarmente grato al Dr. Alberto Arezzo della Clinica Chirurgica dell'Ospedale Molinette, Università di Torino, che ha fornito un contributo a parte del manoscritto.

BIBLIOGRAFIA

- Bartolo DC, Bartram CI, Ekberg O et al. Symposium. Proctography. *Int J Colorectal Dis* 1988;3:67-89.
- Shorvon PJ, McHugh S, Diamant NE, Somers S, Stevenson GW. Defecography in normal volunteers: results and implications. *Gut* 1989;30:1737-49.
- Thompson JR, Chen AH, Pettit PD, Bridges MD. Incidence of occult rectal prolapse in patients with clinical rectoceles and defecatory dysfunction. *Am J Obstet Gynecol* 2002;187:1494-9.
- Hausammann R, Steffen T, Weishaupt D, Beutner U, Hetzer FH. Rectocele and intussusception: is there any coherence in symptoms or additional pelvic floor disorders? *Tech Coloproctol*. 2009;13:17-26.
- Pescatori M, Zbar AP. Reinterventions after complicated or failed STARR procedure. *Int J Colorectal Dis* 2009;24:87-95.
- Christiansen J, Zhu BW, Rasmussen OO, Sørensen M. Internal rectal intussusception: results of surgical repair. *Dis Colon Rectum* 1992;35:1026-8.
- Zacharin FR, Hamilton NT. Pulsion enterocele: long-term results of an abdominoperineal technique. *Obstet Gynecol* 1980;2:141-8.
- Jayne DG, Finan PJ. Stapled transanal rectal resection for obstructed defaecation and evidence-based practice. *Br J Surg* 2005; 92: 793-4.
- Arroyo A, González-Argenté FX, García-Domingo M et al. Prospective multicentre clinical trial of stapled transanal rectal resection for obstructive defaecation syndrome. *Br J Surg* 2008;95:1521-7.
- Williams NS, Dvorkin LS, Giordano P et al. EXternal Pelvic REctal SuSpension (Express procedure) for rectal intussusception, with and without rectocele repair. *Br J Surg* 2005; 92: 598-604.
- Lamah M, Ho J, Leicester RJ. Results of anterior levatoroplasty for rectocele. *Colorectal Dis* 2001; 3: 412-416.
- Nano M, Ferronato M, Solej M, D'Amico S. A novel technique for rectocele repair in elderly women. *Tech Coloproctol* 2007;11:149-51.
- Zbar AP, Lienemann A, Fritsch H, Beer-Gabel M, Pescatori M. Rectocele: pathogenesis and surgical management. *Int J Colorectal Dis* 2003;18:369-384.
- Boccasanta P, Venturi M, Calabrò G et al. Which surgical approach for rectocele? A multicentric report from Italian coloproctologists. *Tech Coloproctol* 2001;5:149-156.
- Roman H, Michot F. Long-term outcomes of transanal rectocele repair. *Dis Colon Rectum* 2005;48:510-517.
- Vermeulen J, Lange JF, Sikkenk AC, van der Harst E. Anterolateral rectopexy for correction of rectoceles leads to good anatomical but poor functional results. *Tech Coloproctol* 2005;9:35-41.
- Parker MC, Phillips RK. Repair of rectocele using Marlex mesh. *Ann Roy Coll Surg Eng* 1993;75:193-194.
- Lyons TL, Winer WK. Laparoscopic rectocele repair using polyglactin mesh. *J Am Assoc Gynecol Laparosc* 1997;4:381-384.
- Sand PK, Koduri S, Lobel RW, et al. Prospective randomized trial of polyglactin 910 mesh to prevent recurrence of cystoceles and rectoceles. *Am J Obstet Gynecol* 2001;184:1357-1362.
- Pescatori M, Aigner F. Stapled transanal rectal mucosectomy ten years after. *Tech Coloproctol* 2007;11:1-6.
- Gagliardi G, Pescatori M, Altomare DF et al. Italian Society of Colorectal Surgery (SICCR). Results, outcome predictors, and complications after stapled transanal rectal resection for obstructed defecation. *Dis Colon Rectum* 2008; 51:186-189.
- Pescatori M, Gagliardi G. Postoperative complications after procedure for prolapsed hemorrhoids (PPH) and stapled transanal rectal resection (STARR) procedures. *Tech Coloproctol* 2008;12:7-19.
- Boccasanta P, Venturi M, Calabro G, Maciocco M, Roviato GC. Stapled transanal rectal resection in solitary rectal ulcer associated with prolapse of the rectum: a prospective study. *Dis Colon Rectum* 2008;51:348-354.
- Schulte T, Bokelmann F, Jongen J, Peleikis HG, Fandrich F, Kahlke V. Mediastinal and retro-intra-peritoneal emphysema after STARR using the Contour Transtar stapler in obstructive defecation syndrome. *Int J Colorect Dis* 2008; 23:1019-1020.
- Thaler K, Dinnewitzer A, Oberwalder M et al. Quality of life after colectomy for colonic inertia. *Tech Coloproctol* 2005;9:133-7.
- Ripetti V, Caputo D, Greco S, Alloni R, Coppola R. Is total colectomy the right choice in intractable slow-transit constipation? *Surgery* 2006;140:435-40.
- Hirst GR, Arumugan PJ, Watkins AJ, et al. Anterograde continence enema in the treatment of obstructed defecation with or without fecal incontinence. *Tech Coloproctol* 2005;9:217-222.
- Lees NP, Hodson P, Hill J, et al. Long-term results of the anterograde continent enema procedure for constipation in adults. *Colorectal Dis* 2004;6:362-8.
- Nyam DC, Pemberton JH, Ilstrup DM, Rath DM. Long term results of surgery for chronic constipation. *Dis Colon Rectum* 1997;40:273-9.

Lettere

TRATTAMENTO NEUROPSICOLOGICO DEI DISTURBI FUNZIONALI GASTROINTESTINALI

M. BIONDI, D. PIACENTINO, L. TARSITANI

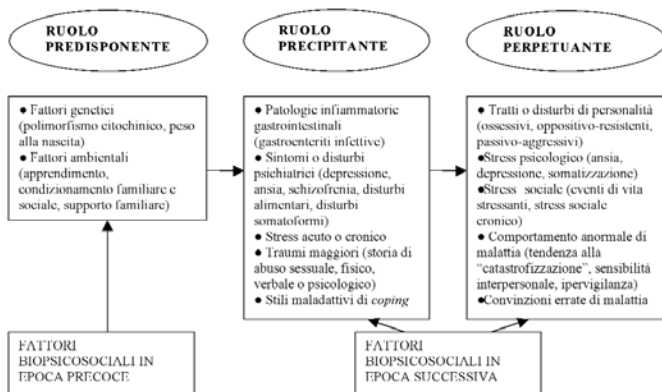
UOC Psichiatria e Psicofarmacologia Clinica
Dipartimento di Scienze Psichiatriche e Medicina Psicologica
Università degli Studi Sapienza di Roma

DISTURBI FUNZIONALI GASTROINTESTINALI E PSICOPATOLOGIA

I disturbi funzionali gastrointestinali (DFGI) sono condizioni cliniche caratterizzate da sintomi cronici o ricorrenti riferibili all'apparato gastrointestinale, non spiegabili con la presenza di alterazioni strutturali, biochimiche o fisiologiche.

La loro eziopatogenesi non è ancora completamente chiarita, anche se negli ultimi decenni, con il riconoscimento dell'asse cervello-apparato gastrointestinale e con lo studio del suo funzionamento, si è venuto delineando un modello integrato, biopsicosociale, di tali disordini, che porta a considerarli come il risultato di una complessa interazione tra fattori biologici, psicologici e sociali. Tali fattori possono svolgere un ruolo predisponente, precipitante o perpetuante¹.

FIGURA 1 - Ruolo dei fattori biologici, psicologici e sociali nei DFGI (ripreso, con modificazioni, da Gaynes et al.¹)



Con riguardo ai fattori psicologici, la relazione tra questi e i DFGI è dimostrata da studi clinici e di popolazione, che hanno portato ad alcune osservazioni:

- i pazienti affetti da DFGI presentano una elevata prevalenza - attuale e *lifetime* - di sintomi e disturbi psicopatologici (40-60%), prevalenza superiore a quella dei soggetti affetti da disordini organici gastrointestinali (<25%) e dei controlli sani (<20%)²;
- i disturbi psicopatologici osservati con maggiore frequenza nei pazienti affetti da DFGI sono rappresentati, in accordo con la classificazione del *Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders - 4th Edition - Text Revised* (DSM-IV-TR) da: disturbi psicopatologici di asse I preesistenti ai DFGI (disturbi dell'umore, disturbi d'ansia, disturbi somatoformi, disturbi della condotta ali-

mentare, schizofrenia, disturbi di personalità, disturbi del sonno), disturbi psicopatologici conseguenti ai DFGI (sintomi ansiosi e depressivi reattivi allo stato di malattia), tratti o disturbi di personalità di asse II (ossessivi, oppositivo-resistenti, passivo-aggressivi), eventi e situazioni esistenziali concomitanti di asse IV (esacerbazioni correlate ad eventi stressanti);

- lo stress psicologico si associa frequentemente ai DFGI e può determinare un incremento della severità dei sintomi gastrointestinali;
- i DFGI, allo stesso modo di una qualsiasi patologia cronica, possono avere conseguenze psicosociali rilevanti, compromettendo la qualità di vita del paziente e interferendo con le attività quotidiane (scuola, lavoro, tempo libero).

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

DISTURBI PSICOPATOLOGICI NELLA DISPEPSIA FUNZIONALE, SINDROME DELL'INTESTINO IRRITABILE, STIPSI FUNZIONALE E DIARREA FUNZIONALE

Questi DFGI sono tra i più comuni nella popolazione generale, con una prevalenza, rispettivamente, del 20-30%, 10-20%, 10-15% e 5-10%. Essi possono associarsi con sintomi e disturbi psichiatrici di entità talora rilevante, necessitando conseguentemente di terapie psicologiche mirate.

> Dispepsia funzionale

La dispepsia funzionale è definita, rifacendosi ai criteri diagnostici di Roma III, come la presenza di sintomi di probabile origine gastroduodenale (dolore o bruciore epigastrico, ripienezza postprandiale, sazietà precoce), in assenza di disturbi organici, sistemici o metabolici che possano spiegarli. Se ne distinguono due sottotipi, la sindrome da *distress* postprandiale (PDS) e la sindrome da dolore epigastrico (EPS).

Gli studi sulla comorbilità psichiatrica nella dispepsia funzionale hanno messo in luce una prevalenza elevata di disturbi d'ansia, disturbi depressivi e somatizzazione³. Sono frequenti anche i disturbi del sonno. Risulta ancora da chiarire se i fattori psicopatologici determinano la ricerca di cure mediche, svolgono un ruolo nella fisiopatologia dei sintomi dispeptici o riflettono una predisposizione comune ai disturbi funzionali e psichiatrici.

> Sindrome dell'intestino irritabile (SII)

La SII è un disturbo funzionale intestinale caratterizzato da fastidio o dolore addominale associato alla evacuazione o a un cambiamento nella frequenza o nella forma delle feci (stipsi, diarrea o entrambe).

I vari sottotipi di SII, rappresentati dalla SII con stipsi (SII-S), SII con diarrea (SII-D), SII mista (SII-M) e SII non sottoclassificata, mostrano una forte associazione con stress psicosociale e disturbi psichiatrici, in particolare disturbi dell'umore e disturbi d'ansia⁴. Una storia di abuso infantile è comune.

> Stipsi funzionale (SF)

La SF viene descritta come difficoltà e/o ridotta frequenza dell'atto evacuativo, che non risponde ai criteri diagnostici per la SII con

stipsi, in assenza di alterazioni biochimiche o strutturali dell'apparato digerente. Può presentarsi con transito intestinale normale (NTC) o transito intestinale rallentato (STC). Essa mostra elevati tassi di comorbidità psichiatrica: le caratteristiche personali e l'incidenza di disturbi psicopatologici sono diverse tra pazienti con SF e soggetti sani, ma nessun profilo psicologico specifico è applicabile ai pazienti con SF⁴. Secondo alcuni studi, i pazienti con NTC presenterebbero livelli di stress psicologico superiori a quelli dei pazienti con STC. Secondo studi più recenti, gli stati psicopatologici dei pazienti con NTC e STC sarebbero sovrapponibili.

> Diarrea funzionale

La diarrea funzionale è una sindrome cronica o ricorrente, caratterizzata dal passaggio di feci pastose o acquose in assenza di fastidio o dolore addominale. Gli studi sull'associazione tra diarrea funzionale e fattori psicosociali sono scarsi. È stato comunque riscontrato un transito intestinale accelerato indotto dallo stress acuto o da particolari stimoli emotivi⁴.

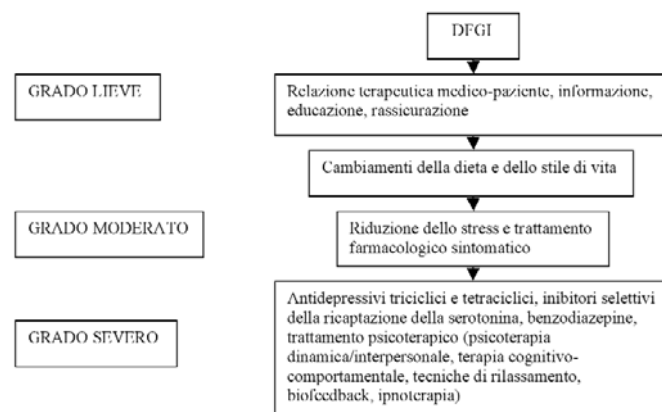
STRATEGIA TERAPEUTICA NEI PAZIENTI CON DFGI

Esistono linee guida, approvate dall'*American Gastroenterological Association*, che forniscono indicazioni circa il trattamento dei DFGI⁵ (Figura 2). La strategia terapeutica si basa sulla natura e severità della sintomatologia, sul grado di compromissione funzionale e sulla eventuale presenza di stress psicosociale e comorbidità psichiatriche. Si tratta essenzialmente di un trattamento focalizzato sul sintomo e sulla sua gravità, come riferiti dal paziente. Sebbene la gravità rappresenti un *continuum*, per convenienza d'uso viene suddivisa in lieve, moderata e severa:

- per il paziente con DFGI di grado lieve si suggerisce la messa a punto di una soddisfacente relazione medico-paziente, l'informazione, l'educazione e la rassicurazione (il medico deve fornire una spiegazione accurata della malattia e cercare di risolvere dubbi e preoccupazioni del paziente), e cambiamenti della dieta e dello stile di vita;
- per il paziente con DFGI di grado moderato o severo si suggerisce un trattamento graduato nel seguente modo: si inizia con la riduzione dello stress e con un trattamento farmacologico sintomatico (procinetici, inibitori della pompa protonica, H₂ bloccanti, lassativi, antidiarroici, antispastici, eventualmente 5-HT₄ agonisti e 5-HT₃ antagonisti); se si ha scarsa risposta alla terapia, con persistenza dei sintomi gastrointestinali, o se sono presenti aspetti psicologici sottostanti, si passa al trattamento psicofarmacologico (antidepressivi triciclici prima a basse dosi, poi a dosi più elevate, inibitori selettivi della ricaptazione della serotonina, benzodiazepine) e/o al trattamento psicoterapico (psicoterapia dinamica/interpersonale, terapia cognitivo-comportamentale, tecniche di rilassamento, biofeedback, ipnoterapia) in associazione o meno a trattamento farmacologico sintomatico.

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

FIGURA 2 - *Algoritmo terapeutico nei pazienti con DFGI (ripreso, con modificazioni, da Levy et al.⁵)*



TRATTAMENTO PSICOFARMACOLOGICO

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

Il razionale del loro impiego terapeutico nei DFGI è duplice:

- 1) a bassi dosaggi, privi di effetto antidepressivo, possono essere utilizzati nei pazienti con sintomi gastrointestinali e/o dolore refrattari alla terapia medica, per le loro proprietà neuromodulatorie e analgesiche (agiscono sul sistema nervoso centrale riducendo la percezione del dolore di provenienza intestinale);
- 2) a dosaggi più elevati, possono essere utilizzati nei pazienti con comorbidità psichiatriche, per i loro effetti psicotropi (riducono i livelli di ansia e depressione).

> Antidepressivi triciclici (TCA) e tetraciclici

In generale, i TCA (amitriptilina, trimipramina, desipramina ecc) e i tetraciclici (mianserina, maprotilina ecc) hanno una maggiore efficacia sui DFGI, per la loro azione combinata serotoninergica e noradrenergica (azione anti-ansia e anti-nocicettiva) e sono efficaci indipendentemente dalla presenza di comorbidità psichiatriche, in ragione del loro meccanismo d'azione multiplo. Uno studio recente, condotto su pazienti con dispepsia funzionale, mostra come l'amitriptilina a bassi dosaggi determini un miglioramento dei sintomi dispeptici, ma non abbia alcun effetto sull'ipersensibilità viscerale o sui disturbi del sonno frequentemente associati⁶. Un altro studio, condotto su pazienti con SII con l'ausilio della fMRI, mostra come l'amitriptilina a bassi dosaggi sia in grado di ridurre l'attivazione cerebrale regionale da dolore rettale durante lo stress, con conseguente attenuazione del dolore e di altri sintomi gastrointestinali esacerbati dallo stress⁷.

> Inibitori selettivi della ricaptazione della serotonina (SSRI)

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

Letture

uguale efficacia nei due gruppi di pazienti, nell'altro mostra maggiore efficacia nei pazienti con disturbi psichiatrici (in particolare nei pazienti con ansia). L'efficacia degli SSRI nei pazienti affetti da dispepsia funzionale è in corso di valutazione.

TRATTAMENTO PSICOTERAPICO

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

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

➤ Psicoterapia dinamica/interpersonale

La psicoterapia dinamica/interpersonale, che cerca di alleviare la sintomatologia del paziente esplorando i conflitti psicologici sottostanti, sembra avere discreta efficacia. Uno studio controllato randomizzato ha valutato l'efficacia della psicoterapia in pazienti con dispepsia funzionale, confrontandola con un trattamento di controllo definito "di supporto": la psicoterapia ha mostrato un'efficacia significativamente superiore, determinando la riduzione dei sintomi dispeptici e il miglioramento dello stato psicologico⁸. Due studi condotti su pazienti con SII mostrano come la psicoterapia determini, nella stessa misura della paroxetina e in misura maggiore rispetto alla terapia medica standard, un miglioramento a lungo termine della qualità di vita (soprattutto delle sue componenti fisiche)⁹. Tale miglioramento è correlato, ma non del tutto spiegato, dalla riduzione dei sintomi psicologici (ansia, depressione, somatizzazione), per cui la psicoterapia è utile indipendentemente dalla presenza di comorbidità psichiatriche.

➤ Terapia cognitivo-comportamentale (TCC)

La TCC, che mira a risolvere i problemi correnti del paziente e a modificare i suoi comportamenti disfunzionali, piuttosto che indagare sulle sue esperienze passate, sembra dotata di buona efficacia. Una meta-analisi di 10 studi controllati randomizzati, condotti su pazienti con SII, mostra la sua superiorità rispetto al semplice monitoraggio dei sintomi, all'educazione e alla terapia medica standard nell'indurre un miglioramento dei sintomi fisici e psicologici. Se poi la TCC viene associata alla terapia medica standard ne risultano potenziati gli effetti terapeutici. Il limite di tali studi sta nella difficoltà di distinguere il ruolo dei fattori specifici (modificazione del comportamento, rinforzo delle strategie di coping) da quello dei fattori aspecifici (attenzione terapeutica) con riguardo agli esiti del trattamento. Relativamente al suo meccanismo d'azione, uno studio recente, condotto su pazienti con SII con l'ausilio della PET, mostra come la TCC induca cambiamenti nell'attività neurale e come tali cambiamenti siano accompagnati da una significativa riduzione dei sintomi gastrointestinali, del dolore e dei livelli di ansia¹⁰.

➤ Biofeedback (BFB)

Il BFB, tecnica basata sull'apprendimento al controllo di una funzione biologica mediante informazioni visive e uditive riguardanti tale funzione, può risultare utile nella SF. Il BFB aiuta a rilassa-

re e coordinare i muscoli dello sfintere anale e del pavimento pelvico, qualora vi sia una contrazione paradossa o una incapacità di rilassare tali muscoli durante la defecazione. Numerosi studi mostrano inoltre come il BFB normalizzi la frequenza di defecazione, riducendo il ricorso a lassativi, supposte e clisteri, e aumenti il benessere psicologico nei pazienti con SF refrattaria alla terapia medica standard, in misura maggiore rispetto a lassativi e placebo. Si è dimostrato efficace sia a breve che a lungo termine. Uno studio afferma che la sua efficacia è minore in presenza di concomitanti disturbi depressivi e dell'alimentazione, che riducono l'aderenza al trattamento.

➤ Ipnoterapia

L'ipnoterapia è l'applicazione in campo medico dell'ipnosi. Nel trattamento della SII e della SF si ricorre all'ipnoterapia intestino-specifica, basata su di un particolare protocollo in cui il paziente viene addestrato, durante uno stato ipnotico, a esercitare il controllo sulla funzione intestinale. Studi controllati randomizzati mostrano come l'ipnoterapia riduca i sintomi gastrointestinali, aumenti la soglia del dolore (attraverso una riduzione della sensibilità coloretale) e riduca lo stress psicologico (attraverso cambiamenti cognitivi) nei pazienti con SII (specie nei pazienti con SII con stipsi) e nei pazienti con SF, in misura maggiore rispetto alla terapia medica standard. Gli effetti sembrano ridursi in presenza di disturbi psichiatrici severi. Un limite importante è dato dalle scarse conoscenze relative alla sua efficacia in popolazioni numerose di pazienti, poiché tale tecnica viene effettuata solo in centri specializzati e su piccoli gruppi di pazienti. Esistono inoltre dati limitati, apparentemente incoraggianti, riguardanti l'efficacia - anche a lungo termine - dell'ipnoterapia nei pazienti con dispepsia funzionale, ma si rendono necessari ulteriori studi.

BIBLIOGRAFIA

1. Gaynes BN, Drossman DA. The role of psychosocial factors in irritable bowel syndrome. *Baillieres Best Pract Res Clin Gastroenterol* 1999;13:437-452.
2. Drossman DA, Camilleri M, Mayer EA, Whitehead WE. AGA technical review on irritable bowel syndrome. *Gastroenterology* 2002;123:2108-2131.
3. Talley NJ, Fung LH, Gilligan IJ et al. Association of anxiety, neuroticism, and depression with dyspepsia of unknown cause. A case-control study. *Gastroenterology* 1986; 90: 886-92.
4. Longstreth GF, Thompson WG, Chey WD, Houghton LA, Mearin F, Spiller RC. Functional Bowel Disorders. *Gastroenterology* 2006; 130:1480-1491.
5. Levy RL, Olden KW, Naliboff BD et al. Psychosocial aspects of the functional gastrointestinal disorders. *Gastroenterology* 2006;130: 1447-1458.
6. Mertz H, Fass R, Kodner A, Yan-Go F, Fullerton S, Mayer EA. Effect of amitriptyline on symptoms, sleep, and visceral perception in patients with functional dyspepsia. *Am J Gastroenterol* 1998;93:160-165.
7. Morgan V, Pickens D, Gautam S, Kessler R, Mertz H. Amitriptyline reduces rectal pain related activation of the anterior cingulate cortex in patients with irritable bowel syndrome. *Gut* 2005;54:601-607.

8. Hamilton J, Guthrie E, Creed F et al. A randomized controlled trial of psychotherapy in patients with chronic functional dyspepsia. *Gastroenterology* 2000;119:661-669.
9. Creed F, Fernandes L, Guthrie E et al. The cost-effectiveness of psychotherapy and paroxetine for severe irritable bowel syndrome. *Gastroenterology* 2003;124:303-317.
10. Lackner JM, Coad ML, Mertz HR et al. Cognitive therapy for irritable bowel syndrome is associated with reduced limbic activity, GI symptoms and anxiety. *Behav Res Ther* 2006;44:621-638.



Lettere

DISORDINI FUNZIONALI GASTROINTESTINALI NEL BAMBINO

C. DI LORENZO

Divisione di Gastroenterologia Pediatrica, Nationwide Children's Hospital of Columbus, The Ohio State University, Columbus, Ohio, USA.

I disordini funzionali gastrointestinali (DFGI) dell'età pediatrica comprendono condizioni che sono tipiche dei bambini, come il rigurgito infantile o la ruminazione infantile e altre che sono comuni anche negli adulti, come la sindrome dell'intestino irritabile (SII) o la dispepsia funzionale. I DFGI sono probabilmente persino più comuni nei bambini che negli adulti (Tabella 1).

TABELLA 1 - Prevalenza di DFGI in età pediatrica

• 20% di bambini di 4 mesi regurgitano 4 o più volte al giorno
• Coliche del bambino: 5-19% dei neonati
• Vomito ciclico: 1,9% dei bambini in età scolare
• Aerofagia: 9% di bambini istituzionalizzati per ritardi psicomotori
• Dispepsia funzionale: 5-20% dei bambini in età scolare
• SII: 14% dei ragazzi in età da liceo
• Emicrania addominale: 1-4% in età pediatrica
• Stipsi funzionale: 5-30% in età pediatrica
• Incontinenza fecale: 2% di bambini di 11 anni

È interessante notare come alcune delle condizioni più frequenti, come ad esempio il dolore addominale funzionale, la dispepsia funzionale e la stipsi funzionale, abbiano una prevalenza simile in Paesi caratterizzati da sistemi di assistenza sanitari, dieta e status socio-economico molto diversi. Recenti studi hanno dimostrato che i DFGI hanno un impatto molto significativo sulla qualità della vita dei bambini colpiti e delle loro famiglie e che la durata dei sintomi è inversamente correlata con la qualità della vita. L'impatto economico dei DFGI pediatrici è straordinariamente elevato. La sola stipsi funzionale del bambino è responsabile per una spesa annuale negli USA di circa 3 miliardi di dollari. Se i bambini con dolori addominali funzionali vengono inviati per una consulenza dallo specialista la spesa aumenta di 5 volte.

Nonostante i recenti progressi nella comprensione dei meccanismi fisiopatologici alla base di alcune forme di DFGI, come negli adulti così anche nei bambini non è stato ancora identificato un marker biologico che consenta una diagnosi definitiva.

Sulla base di studi pediatrici che hanno utilizzato il barostato, è stato proposto che la presenza di iperalgesia rettale sia una caratteristica tipica della SII, mentre la presenza di iperalgesia rettale e gastrica caratterizza i bambini con dolore addominale funzionale. Iovino et al hanno recentemente dimostrato che l'iperalgia rettale è correlata alla instabilità emozionale dei bambini con SII. La specificità e la sensibilità del test del barostato nella diagnosi di SII in età pediatrica non sono state ancora stabilite, ma sulla base di studi negli adulti è improbabile che più dei 2/3 dei bambini affetti da SII abbia una iperalgesia viscerale. Altri marcatori biologici

descritti negli adulti, come l'aumento del numero di mastociti attivati localizzati in prossimità di nervi sensoriali nelle forme gravi di DFGI con dolore predominante, o anomalie regionali di attivazione del sistema nervoso centrale in risposta a stimoli dolorosi in pazienti affetti da SII non sono stati ancora studiati nei bambini con DFGI. Nei bambini con dispepsia funzionale è stato osservato un maggior numero di eosinofili "attivati" nel duodeno, ma la rilevanza clinica di questa osservazione resta ancora incerta. Quindi, come nel campo della psichiatria, un'altra disciplina senza marcatori biologici delle varie specifiche malattie, così anche nei DFGI si deve poter contare su gruppi di sintomi per fare una diagnosi in positivo. L'alternativa a questa strategia è un tentativo costoso, laborioso e spesso infruttuoso di escludere tutte le altre malattie organiche che possono presentarsi con sintomi simili. Questo fatto - oltre alla necessità di disporre di criteri più omogenei per la partecipazione di bambini negli studi di ricerca - costituisce uno stimolo per sviluppare criteri di classificazione dei DFGI basati su clusters di sintomi. Tali criteri sono oggi conosciuti come "criteri di Roma". I primi criteri pediatrici di Roma (Roma II), pubblicati nel 1999, erano basati sull'opinione di esperti piuttosto che su dati empirici. Ciò rifletteva una mancanza di studi pediatrici di alto valore scientifico in questo campo. Infatti, una revisione tecnica della letteratura riguardante i bambini con dolore addominale cronico pubblicata nel 2005 non aveva identificato alcuno studio che poteva essere etichettato come livello A (qualità migliore). Studi successivi volti a valutare l'applicabilità dei criteri pediatrici di Roma nella pratica clinica hanno poi rilevato che molti bambini con stipsi sfuggivano ad una corretta classificazione utilizzando i criteri di Roma II. Utilizzando un questionario validato in età pediatrica, si era anche riscontrato che i criteri di Roma II per i dolori addominali funzionali erano troppo restrittivi. Così, nuovi criteri basati sul parere degli esperti, questa volta anche su studi scientifici pubblicati dopo la formulazione dei criteri di Roma II, sono stati sviluppati e sono ora noti come criteri di Roma III. Continua ad essere oggetto di dibattito se i criteri di Roma siano uno strumento utile nella pratica clinica o se la loro utilità resti confinata alla ricerca. Il loro beneficio nella pratica clinica è stato suggerito da almeno uno studio eseguito in pazienti adulti nei quali veniva esclusa la presenza di malattie organiche e che soddisfacevano i criteri di Roma per SII, in assenza di segni di allarme. Studi analoghi non esistono ancora in pediatria.

Negli ultimi 10 anni, il sensibile incremento del numero di ricercatori interessati ai DFGI pediatrici ha prodotto un miglioramento della qualità e quantità di studi scientifici in questo campo. Il ruolo degli eventi traumatici che si verificano nei primi anni di vita, della genetica, dell'influenza dell'ambiente (famiglia, stagionalità, scuola, ecc) sullo sviluppo di DFGI comincia ad essere chiarito. Uno studio svedese ha recentemente suggerito che l'inserzione di un catetere nasogastrico nel neonato potrebbe predisporre allo sviluppo di SII negli adulti.

Nuove, meno invasive tecniche diagnostiche volte a valutare i meccanismi fisiopatologici connessi con vari tipi di DFGI, come ad esempio il test di ingestione di notevoli volumi di acqua o di diete liquide, l'uso di SPECT, l'uso di pasti etichettati con C13 per indagare la funzione gastrica sono stati validati nei bambini e stanno cominciando a essere utilizzati in vari studi di ricerca. Studi di alto valore scientifico in doppio cieco, randomizzati con placebo

e con un numero adeguato di pazienti hanno valutato recentemente l'uso di antidepressivi triciclici nella terapia di bambini affetti da dolore addominale funzionale e SII. L'impiego della ipnoterapia in bambini con dolori addominali ha dimostrato la superiorità di tale intervento rispetto alla terapia medica "tradizionale".

BIBLIOGRAFIA

- Nelson SP, Chen EH, Syniar GM, Christoffel KK. Prevalence of symptoms of gastroesophageal reflux during childhood: a pediatric practice-based survey. Pediatric Practice Research Group. Arch Pediatr Adolesc Med 2000;154:150-4.
- Lucassen PL, Assendelft WJ, van Eijk JT, Gubbels JW, Douwes AC, van Geldrop WJ. Systematic review of the occurrence of infantile colic in the community. Arch Dis Child 2001;84:398-403.
- Li BU, Balint JP. Cyclic vomiting syndrome: evolution in our understanding of a brain-gut disorder. Adv Pediatr 2000;47:117-60.
- Loening-Baucke V. Aerophagia as cause of gaseous abdominal distention in a toddler. J Pediatr Gastroenterol Nutr 2000;31:204-207.
- Hyams JS, Burke G, Davis PM, Rzepski B, Andrulonis PA. Abdominal pain and irritable bowel syndrome in adolescents: a community-based study. J Pediatr 1996;129:220-26.
- Abu-Arafeh I, Russell G. Prevalence and clinical features of abdominal migraine compared with those of migraine headache. Arch Dis Child 1995;72:413-17.
- van den Berg MM, M.A. Benninga MA, Di Lorenzo C. Epidemiology of childhood constipation: a systematic review. Am J Gastroenterol 2006;101:2401-9.
- van der Wal MF, Benninga MA, Hirasing RA. The prevalence of encopresis in a multicultural population. J Pediatr Gastroenterol Nutr 2005;40:345-8.
- Youssef NN, Langseder AL, Verga BJ, Mones RL, Rosh JR. Chronic Childhood Constipation Is Associated with Impaired Quality of Life: A Case-Controlled Study. J Pediatr Gastroenterol Nutr 2005;41:56-60.
- Youssef NN, Murphy TG, Langseder AL, Rosh JR. Quality of life for children with functional abdominal pain: a comparison study of patients' and parents' perceptions. Pediatrics 2006;117:54-9.
- Liem O, Harman J, Benninga M, Kelleher K, Mousa H, Di Lorenzo C. Health utilization and cost impact of childhood constipation in the United States. J Pediatr 2009;154:258-62.
- Lane MM, Weidler EM, Czyzewski DI, Shulman RJ. Pain symptoms and stooling patterns do not drive diagnostic costs for children with functional abdominal pain and irritable bowel syndrome in primary or tertiary care. Pediatrics 2009;123:758-64.
- Van Ginkel R, Voskuil WP, Benninga MA, Taminiu JA, Boeckxstaens GE. Alterations in rectal sensitivity and motility in childhood irritable bowel syndrome. Gastroenterology 2001;120:31-38.
- Di Lorenzo C, Youssef NN, Sigurdsson L, Scharff L, Griffiths J, Wald A. Visceral hyperalgesia in children with functional abdominal pain. J Pediatr 2001;139:838-843.
- Iovino P, Tremolaterra F, Boccia G, Miele E, Ruju FM, Staiano A. Irritable bowel syndrome in childhood: visceral hypersensitivity and psychosocial aspects. Neurogastroenterol Motil 2009;21:940-e74.
- Barbara G, Stanghellini V, De Giorgio R et al. Activated mast cells in proximity to colonic nerves correlate with abdominal pain in irritable bowel syndrome. Gastroenterology 2004;126:693-702.
- Mertz H, Morgan V, Tanner G et al. Regional cerebral activation in irritable bowel syndrome and control subjects with painful and nonpainful rectal distention. Gastroenterology 2000;118:842-8.
- Friesen CA, Andre L, Garola R, Hodge C, Roberts C. Activated duodenal mucosal eosinophils in children with dyspepsia: a pilot transmission electron microscopic study. J Pediatr Gastroenterol Nutr 2002;35:329-33.
- Rasquin-Weber A, Hyman PE, Cucchiara S et al. Childhood functional gastrointestinal disorders. Gut 1999;45 Suppl 2:II60-II68.
- Di Lorenzo C, Colletti RB, Lehmann HP et al. Chronic Abdominal Pain In Children: a Technical Report of the American Academy of Pediatrics and the North American Society for Pediatric Gastroenterology, Hepatology and Nutrition. J Pediatr Gastroenterol Nutr 2005;40:249-261.
- Voskuil WP, Heijmans J, Heijmans HS, Taminiu JA, Benninga MA. Use of Rome II criteria in childhood defecation disorders: applicability in clinical and research practice. J Pediatr 2004;145:213-217.
- Caplan A, Walker L, Rasquin A. Validation of the Pediatric Rome II Criteria for Functional Gastrointestinal Disorders Using the Questionnaire on Pediatric Gastrointestinal Symptoms. J Pediatr Gastroenterol Nutr 2005;41:305-16.
- Saps M, Di Lorenzo C. Interobserver and Intraobserver Reliability of the Rome II Criteria in Children. Am J Gastroenterol 2005;100:2079-82.
- Rasquin A, Di Lorenzo C, Forbes D et al. Childhood functional gastrointestinal disorders: child/adolescent. Gastroenterology 2006;130:1527-37.
- Hamm LR, Sorrells SC, Harding JP et al. Additional investigations fail to alter the diagnosis of irritable bowel syndrome in subjects fulfilling the Rome criteria. Am J Gastroenterol 1999;94:1279-82.
- Levy RL, Jones KR, Whitehead WE, Feld SI, Talley NJ, Corey LA. Irritable bowel syndrome in twins: heredity and social learning both contribute to etiology. Gastroenterology 2001;121:799-804.
- Al-Chaer ED, Kawasaki M, Pasricha PJ. A new model of chronic visceral hypersensitivity in adult rats induced by colon irritation during postnatal development. Gastroenterology 2000;119:1276-85.
- Anand KJ, Runeson B, Jacobson B. Gastric suction at birth associated with long-term risk for functional intestinal disorders in later life. J Pediatr 2004;144:449-54.
- Saps M, Youssef N, Miranda A et al. Multicenter, Randomized, Placebo-Controlled Trial of Amitriptyline in Children With Functional Gastrointestinal Disorders. Gastroenterology 2009 Jul 30.
- Vlieger AM, Menko-Frankenhuis C, Wolfkamp SC, Tromp E, Benninga MA. Hypnotherapy for children with functional abdominal pain or irritable bowel syndrome: a randomized controlled trial. Gastroenterology 2007;133:1430-6.

Lettere

NEUROPLASTICITÀ GASTROENTERICA: DAI GENI ALL'INFIAMMAZIONE

R. DE GIORGIO, C. FELICANI, V. NAPONELLI, C. CAPUTO, M. SERA, 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 gastroentericali 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 gastroenterica indipendentemente dall'innervazione estrinseca. In tal senso può virtualmente controllare tutte le funzioni gastroentericali, 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 gastroenterica 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-

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 neurolegandi, contengono i precursori dei 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 biotici 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.

Lettere

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-ganglioni, 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.

**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 reflusso

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

Lettere

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 ipersensibilità 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*.

4. Vakil N, van Zanten SV, Kahrilas B, 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.

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.

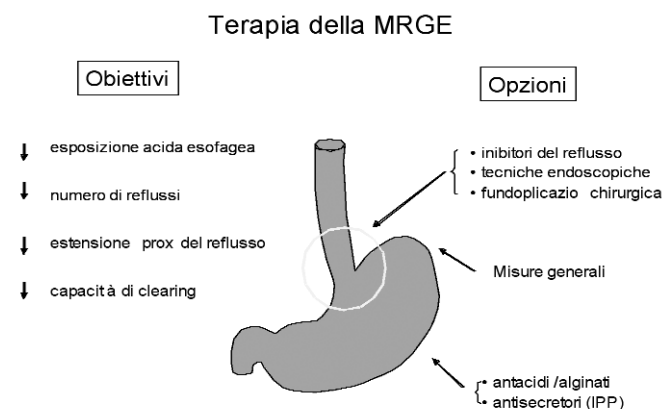
MALATTIA DA REFLUSSO GASTRO-ESOFAGEO LA TERAPIA

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 letteratura¹ 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 pirosi 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 studio² 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 pazienti³. 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 pirosi, 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-impedenziometria⁴ 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-antagonisti⁵. 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 mantenimento⁶. 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-

Lettere

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 fisica del SEI che può rilassarsi anche in assenza degli atti deglutitivi. Questo fenomeno, noto come rilassamento 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 neuromodulatori 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 neuromodulatori 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.

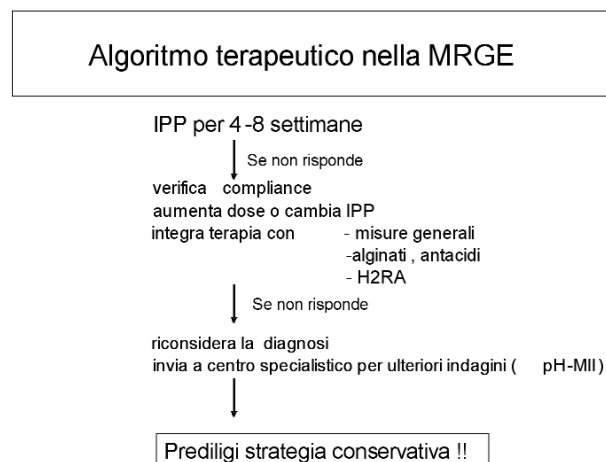
Un'altra possibilità di agire sulla barriera antireflusso è quella di intervenire per via endoscopica sulle strutture della giunzione GE. Le tecniche endoscopiche possono essere suddivise in 3 gruppi principali e cioè quelle iniettive (Enteryx, Gatekeeper), quelle suturative (oesophyx, plicator, endocinch) 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 *fundoplicatio* 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 *fundoplicatio* 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 *fundoplicatio*. 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



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-esophageal 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. Intraesophageal 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.

Lettere

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

R. CUOMO, M.E. BOTTIGLIERI[§]

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

[§]UOSD Celiachia e Malattie Motorie Digestive, PO Marcanise, 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 rilevan-

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.

BIBLIOGRAFIA

- 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.
- 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.
- 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.
- Fass R, Gasiorowska A. Refractory GERD: what is it? *Curr Gastroenterol Rep* 2008;10:252-7.
- 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.
- 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.
- 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.
- Gunaratnam NT, Jessup TP, Inadomi JM, Lascewski DP. Suboptimal proton pump inhibitor dosing is prevalent in patients with poorly controlled gastro-oesophageal reflux disease. *Aliment Pharmacol Ther* 2006;23:1473-1477.
- Furuta T, Shirai N, Watanabe et al. Effect of cytochrome P450C19 genotypic differences on cure rates for gastroesophageal reflux disease by lansoprazole. *Clin Pharmacol Ther* 2002;72:453-460.
- 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.

Lettere

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).

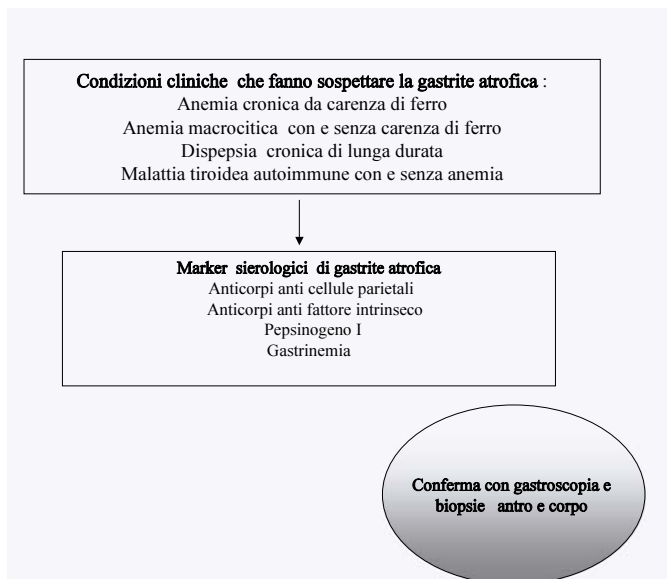
Gastrite cronica non-atrofica. È una infiammazione mucosa non associata a modificazioni quantitative (numero di strutture ghiandolari) o qualitative (= metaplasia) delle ghiandole gastriche. L'infiltrato flogistico può comprendere sia cellule infiammatorie tipiche della flogosi cronica (istiociti, plasmacellule, linfociti), sia un infiltrato infiammatorio "acuto" (granulociti neutrofili). 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 gastroenterologico. 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 biotipici 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 biotipici 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 biotipici soltanto dalla mucosa dell'antro che non consentono di porre diagnosi di GAC, si può lecitamente 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.

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'ematosilina 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 perniciosa, 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-

Lettere

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, antigene fecale). 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, Bordi 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.



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 clavulamico 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.

Lettere

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. Broutet 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 pancreatitis. *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.



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 morbilità 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.

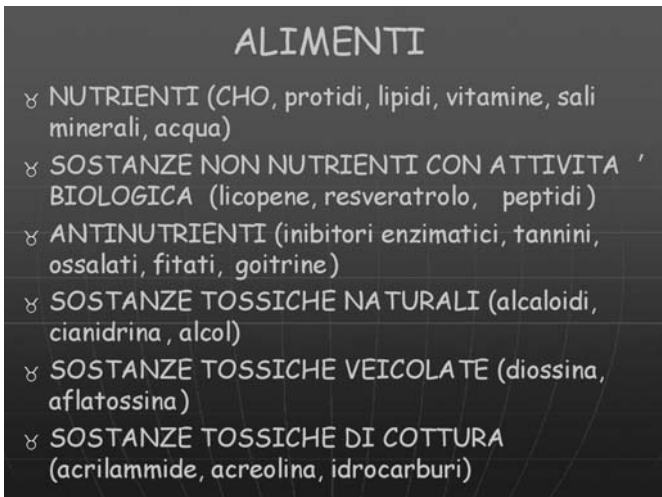
Lettere

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).

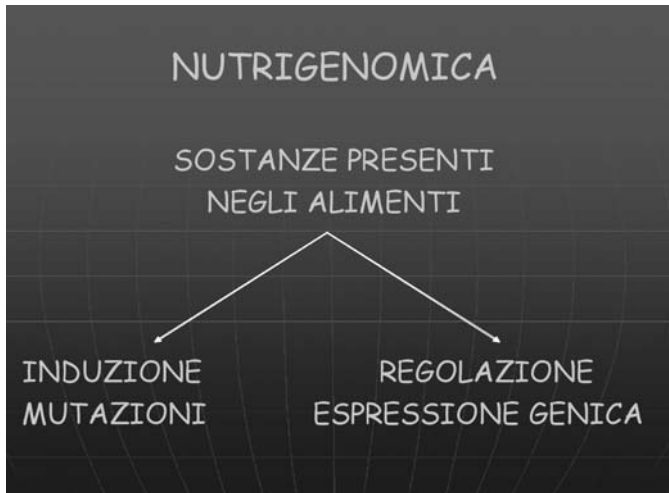
FIGURA 2 - Sostanze presenti negli alimenti con ruolo biologico



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 (aflatossine, 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'espresso-

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.

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, Karhila 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 E, Anzini E, Corazzari E. Prevalence of overweightedness 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.
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.

Lettere

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 dimostrarono 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

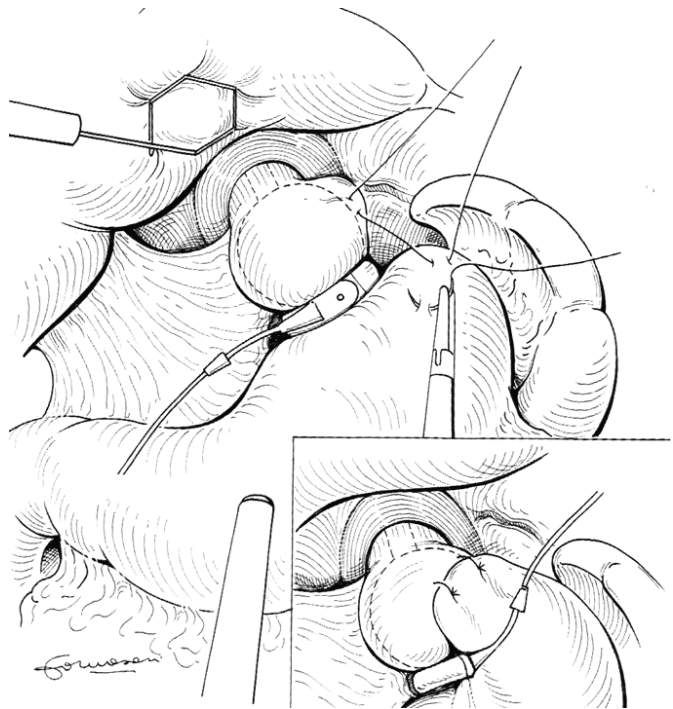
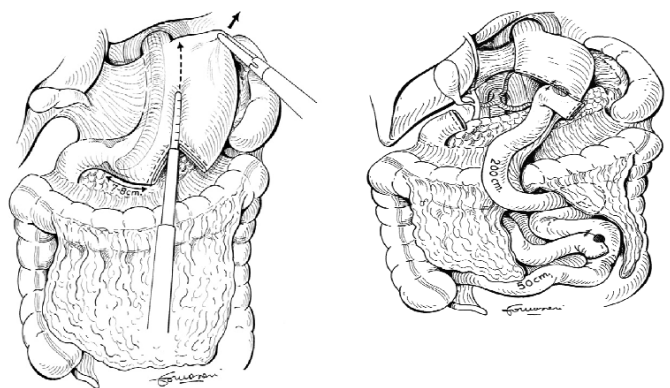


FIGURA 2 - Sleeve Gastrectomy e Diversione bilio-pancreatica secondo Scopinaro



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

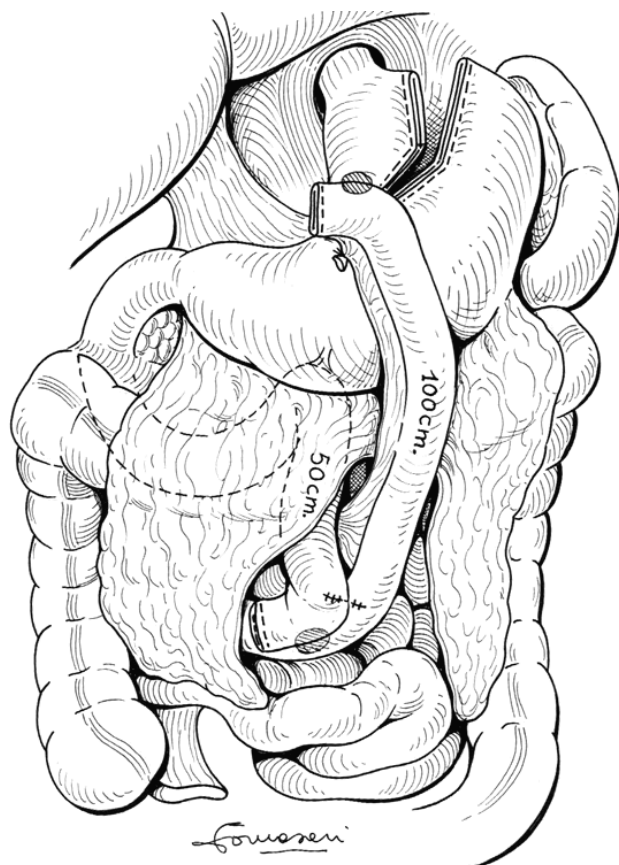
Alcuni Autori riportano la riduzione post-operatoria dei livelli pla-

smatici di ghrelina, un ormone ad attività oressizzante 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 restrittive⁶.

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 stesso⁷. In particolare, la letteratura è concorde nel sostenere che il DMT2 è approssimativamente risolto nel 80% dei pazienti operati di GBP⁸.

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 insulinica¹⁰. Una metanalisi che ha analizzato 621 studi pubblicati dal 1990 al 2006⁸, 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, Fahrenbach 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

Indice Soggetti

- *Autori Relatori al Congresso*
- *Soggetti*

Indice Autori Relatori al Congresso

	<i>Pagina</i>
Annese V	9
Annibale B	76
Ardizzone S	21
Badiali D	55
Baldi F	71
Barbara G	43
Bassotti G	45
Bazzocchi G	47
Biondi M	60
Blandizzi C	35
Campieri M	13
Chirletti P	26
Cicala M	69
Corazziari ES	49
Corsetti M	33
Cuomo R	74
De Giorgio R	66
Di Lorenzo C	64
Guslandi M	40
Kellow JE	30
Leonetti F	84
Marzio L	42
Pace F	38
Pallone F	19
Pallotta N	11
Pescatori M	57
Piacentino D	60
Piretta L	81
Ravelli A	68
Severi C	79
Staiano A	27, 52
Stanghellini V	31
Tarsitani L	60
Vecchi M	23

Indice Soggetti

I numeri in corsivo indicano i riferimenti iconografici

Pagina

A

5-ASA. Vedi Mesalazina	
Acqua, bicarbonato-alcalina nella dispepsia funzionale,	35
ruolo della, nei disturbi digestivi funzionali,	35-36
Adalimumab, nella malattia di Crohn,	15, 16, 19
a lungo termine,	21
studi clinici,	21
tollerabilità,	21
Alginato, nella MRGE del bambino,	28
Alosetron, associato ad acqua bicarbonato alcalina,	36, 37
nella SII,	43
Amitriptilina, nei DFGI,	61
nel dolore addominale,	43
Amoxicillina, nella infezione da Hp,	79
Amoxicillina/ac.clavulanico, nella infezione da Hp,	79
Anemia macrocitica, gastrite cronica e,	76
sideropenica, gastrite cronica e,	76
Antagonisti del recettore H2 (H2A), nella MRGE del bambino,	28
Antibiotici, nella colite ulcerosa,	14
Antidepressivi, nel dolore addominale,	43
Antidepressivi triciclici, nei disturbi funzionali gastrointestinali,	61
Atrofia multisistemica, macrogol nella stipsi da,	50
Auerbach, plesso mi enterico di,	66
Azatioprina, nella colite ulcerosa,	14, 24
nella malattia di Crohn,	15

B

<i>B. Infantis</i> , nella SII,	40 , 41
Baclofen, nella MRGE	72
Barostato, negli studi pediatrici sui DFGI,	64
Barrett, esofago di,	69
Beclometasone dipropionato, nella colite ulcerosa,	13, 13 , 23
Bendaggio gastrico regolabile,	84
<i>Bifidobacterium animalis</i> , nella SII,	48
<i>Bifidobacterium infantis</i> ,	47
<i>Bifidobacterium longum</i> ,	47
Biofeedback,	55-56
nei DFGI,	62
risultati,	56

Indice Soggetti

I numeri in corsivo indicano i riferimenti iconografici

Pagina

Natalizumab nella,	19
perianale,	16, 16
risposta cellulo-mediata nella,	19
terapia chirurgica,	16, 22
ricidiva dopo,	11
terapia nella,	14-17, 15, 17
Ustekinumab nella,	20
Vedolizumab,	19
Crusca, nella sindrome dell'intestino irritabile,	38, 43
nella stipsi funzionale,	45
D	
Defecazione dissinergica, biofeedback,	55-56
cause,	55
fisiochinesiterapia,	55
terapia riabilitativa,	55-56
Defecografia, nella defecazione dissinergica,	55
Desipramina, nei DFGI,	61
Diarrea, effetto dell'olio di menta sulla,	42
farmaci per la, nella SII,	43
funzionale, dispepsia e,	33
disturbi psicopatologici nella,	61
Diazepam vs Biofeedback,	56
Diosmectite, nella diarrea,	43
Dispepsia funzionale, acqua bicarbonato-alcaina nella,	35
associazione con altri DFGI,	33
correlata al pasto,	31
criteri diagnostici di Roma,	31
definizione,	31
diarrea funzionale e,	33
disturbi psicopatologici nella,	60
FANS, uso di, nella,	32
gastrite antrale nella,	32
indice di massa corporea (BMI) nella,	32
ipnoterapia nella,	33
linee guida evidence based nella,	33
nel bambino,	64
non correlata al pasto,	31
prevalenza della,	33
sindrome dell'intestino irritabile nella,	32

Indice Soggetti

I numeri in corsivo indicano i riferimenti iconografici

Pagina

storia naturale,	31-32
svuotamento gastrico rallentato nella,	33
terapia e casi clinici,	32
terapie cognitivo-comportamentali nella,	33
gastrite cronica e,	76
Distress postprandiale, sindrome da,	31
Disturbi funzionali gastrointestinali,	60
antidepressivi triciclici nei,	61
biofeedback nei,	62
ipnoterapia nei,	62
nel bambino,	64-65, 64
obesità e,	83
psicoterapia dinamica/interpersonale nei,	62
ruolo dei fattori biopsicosociali,	60
strategia terapeutica,	61
terapia cognitivo-comportamentale nei,	62
trattamento neuropsicologico dei,	60-62
trattamento psicofarmacologico,	61-62
trattamento psicoterapico,	62
Disturbi neurogastroenterologici nel bambino,	68
Diversione Bilio-Pancreatica,	84
Dolore addominale, antidepressivi nel,	43
antispastici nel,	43
effetto dell'olio di menta sul,	42
farmaci per il, nella SII,	43
Domperidone, nella MRGE del bambino,	28
E	
Ecografia, della giunzione esofago-gastrica, nel reflusso del bambino,	28
trans anale, nella malattia di Crohn perianale,	16
Elettromiografia anale, nella defecazione dissinergica,	55
Esofagogastroduodenoscopia, nel reflusso GE del bambino,	27
nella MRGE,	69
Esomeprazolo, nella MRGE del bambino,	28
F	
FANS, uso di, nella dispepsia funzionale,	32
Farmaci biologici. Vedi Infliximab e Adalimumab	
Fattori biopsicosociali, nei DFGI,	60

Indice Soggetti

I numeri in corsivo indicano i riferimenti iconografici

Pagina

Fibre alimentari, proprietà delle,	45
effetti collaterali,	45
nel trattamento della sindrome dell'intestino irritabile,	38
nella stipsi funzionale,	45
vs lassativi, nella stipsi funzionale,	45
Fisiochinesiterapia, nella defecazione dissinergica,	55
Flora batterica, composizione della, nella SII,	40
Fluoxetina, nei DFGI,	61

G

Ganglioneuromatosi intestinale,	68
Gastrinemia basale, nella gastrite atrofica,	76
Gastrite antrale, nella dispepsia funzionale,	32
atrofica, del corpo-fondo,	77
test invasivi nella,	77
test non invasivi,	77
cronica, algoritmo diagnostico,	76-78
anemia macrocitica e,	76
anemia sideropenica e	76
atrofica, del corpo-fondo,	76
non atrofica,	76
Gravidanza, stipsi in, macrogol nella,	50
Guar, nella stipsi della SII,	43

H

Helicobacter pylori, gastrite cronica e,	76-77
indicazioni alla eradicazione,	79
infezione da, amoxicillina nella,	79
amoxicillina/ac.clavulanico nella,	79
bismuto nella,	79
claritromicina nella,	79
levofloxacina nella,	79
metronidazolo nella,	79
tetraciline nella,	79
tinidazolo nella,	79
nella dispepsia funzionale,	32, 33
terapia della infezione da,	79-80
Hirschsprung, malattia di,	66, 68

Indice Soggetti

I numeri in corsivo indicano i riferimenti iconografici

Pagina

Levofloxacina, nella infezione da Hp,	79
Linkage, analisi di, nelle malattie infiammatorie intestinali,	9-10
Loperamide,	36
nella diarrea,	43
Lubiprostone, nella stipsi del bambino,	53

M

Macrogol. Vedi anche Polietilenglicole.	
Macrogol, nella stipsi,	49-50
posologia,	50
sicurezza,	50
storia del, nella terapia della stipsi cronica,	49
studi clinici comparativi,	50
vs Tegaserod, nella stipsi,	50
Malattia da reflusso gastroesofageo, algoritmo diagnostico,	69-70
algoritmo terapeutico,	72
antiacidi/alginati,	71
baclofen nella,	72
comorbilità con la SII,	75
esofagogastroduodenoscopia nella,	69
funduplicatio chirurgica nella,	72
H ₂ antagonisti nella,	71
inibitori della pompa protonica nella,	71-72, 74
IPP test nella,	69
nel bambino,	27-28
obesità e,	81
pH-impedenziometria nella,	70
forma refrattaria,	74-75
pH-metria ambulatoriale nella,	69-70
refrattaria agli IPP,	74-75
tecniche endoscopiche,	72
terapia della,	71-73, 71
terapia pediatrica,	28
Malattia diverticolare, stipsi della, macrogol nella,	50
Malattie infiammatorie croniche intestinali, aspetti genetici,	9-10
terapia tradizionale delle,	13-16
Manometria retto-ale, nella defecazione dissinergica,	55
Maprotilina, nei DFGI,	61
Mebeverina,	43
Megacolon idiopatico, chirurgia nel,	58

Indice Soggetti

I numeri in corsivo indicano i riferimenti iconografici

Pagina

Meissner, plesso sottomucoso di,	66
Menta piperita, olio di, nella sindrome dell'intestino irritabile,	42
6-mercaptopurina, nella colite ulcerosa,	14, 24
nella malattia di Crohn,	15, 16
Mesalazina, nella colite ulcerosa,	13, 14, 23-24
nella malattia di Crohn,	15
nella SII,	43
topica,	24
Meteorismo, effetto dell'olio di menta sul,	42
Metilcellulosa, nella stipsi funzionale,	45
Metilprednisolone, nella colite ulcerosa,	13, 13 , 23
nella malattia di Crohn,	15
Metoclopramide, nella MRGE del bambino,	28
Metotrexate, nella colite ulcerosa,	24
Metronidazolo, nella infezione da Hp,	79
nella malattia di Crohn,	15, 16
nella pouchite,	
Mianserina, nei DFGI,	61

N

Natalizumab, nella malattia di Crohn,	19
Nausea idiopatica cronica,	31
NERD,	69
nel bambino,	28
pH-impedenzometria nella,	70
Neuroplasticità gastroenterica,	66-67
Nutrigenomica,	82
Nutrizione parenterale totale, nella malattia di Crohn,	22

O

Obesità, chirurgia bariatrica,	84-85
epidemiologia della,	81
malattie gastrointestinali nella,	81-83
MRGE e,	81
Olio minerale, nella stipsi del bambino,	53
Omeprazolo, nella MRGE del bambino,	28
Oppioidi sintetici, nella diarrea,	43
stipsi da, macrogol nella,	50

Indice Soggetti

*I numeri in **corsivo** indicano i riferimenti iconografici*

Pagina

P

Parkinson, morbo di, macrogol nel,	50
Paroxetina, nei DFGI,	61
Pepsinogeno I, nella gastrite atrofica,	76
PHGG (guar), nella sindrome dell'intestino irritabile,	38
nella stipsi cronica,	45
pH-impedenzometria, nella MRGE,	70
pH-metria, nella MRGE,	69-70
nel reflusso GE del bambino,	27-28
Polietilenglicole. Vedi anche Macrogol	
Polietilenglicole, efficacia nella stipsi,	47
nella stipsi del bambino,	52, 53
vs Biofeedback,	56
Poliptide intestinale vasoattivo (VIP),	66
Pouch-ileo anale, nella colite ulcerosa,	26
Pouchite,	14
Prebiotico, definizione,	47
Prednisone, nella colite ulcerosa,	13, 13 , 23
nella malattia di Crohn,	15
Probiotici, e simbiotici, nella stipsi funzionale,	47-48
nella colite ulcerosa,	14
nella pouchite,	14
nella sindrome dell'intestino irritabile,	40-41, 43
nella stipsi del bambino,	53
Procinetici, nella MRGE del bambino,	28
Proctocolectomia totale, nella colite ulcerosa,	26
Proctite, terapia della,	23-24
Prolassectomia trans-ale (Delorme), nella stipsi funzionale,	57-58
Prolasso interno del retto, chirurgia del,	57-58
Proteine umane ricombinanti, nella malattia di Crohn,	20
Prucalopride, nella stipsi del bambino,	53
Pseudo-ostruzione intestinale, nel bambino,	68
Psicoterapia dinamica/interpersonale, nei DFGI,	62
Psillio, nella stipsi funzionale,	45
nella stipsi della SII,	43
efficacia nella stipsi,	47

Indice Soggetti

<i>I numeri in corsivo indicano i riferimenti iconografici</i>	<i>Pagina</i>
R	
Reflusso gastroesofageo, diagnosi nel bambino,	27
linee guida nel bambino,	27-28
malattia da. Vedi Malattia da Reflusso Gastroesofageo	
segni d'allarme nel bambino,	27
Resezione chirurgica, recidiva dopo, nella malattia di Crohn,	11
Rettocele, chirurgia nel,	57-58
nella stipsi cronica,	55
nella stipsi funzionale,	57
Rettocolite ulcerosa. Vedi Colite ulcerosa	
Rettopessi, tecniche di,	57
Rigurgito infantile,	64
Risonanza magnetica, nella malattia di Crohn perianale,	16
nella recidiva della malattia di Crohn,	11
Roma I, criteri diagnostici nella dispepsia funzionale,	31
Roma II, criteri di, nei DFGI del bambino,	64
criteri diagnostici nella dispepsia funzionale,	31
Roma III, consenso di, nella dispepsia funzionale,	31
criteri di, nei DGI del bambino,	64
nella dispepsia funzionale,	33
nella stipsi cronica del bambino,	52
Ruminazione infantile,	64
S	
<i>S.thermophilus</i> , nella SII,	48
<i>Saccharomyces boulardii</i> , nella SII,	40, 40 , 41
Salazopirina, nella colite ulcerosa,	13, 23-24
nella malattia di Crohn,	15
Sali di magnesio, vs Biofeedback,	56
Serotonina, inibitori del re-uptake della, nel dolore addominale,	43
SICUS (ecografia intestinale dopo contrasto orale),	11
Side-to-side anastomosis, nella malattia di Crohn,	16
Sindrome da distress postprandiale,	31
Sindrome della morte improvvisa nel lattante (SIDS),	28
Sindrome dell'intestino irritabile, acqua bicarbonato-alcalina nella,	35, 36
alose tron nella,	43
approccio non farmacologico,	43
approccio psicoterapeutico,	43
<i>Bifidobacterium animalis</i> nella,	48

Indice Soggetti

I numeri in corsivo indicano i riferimenti iconografici

Pagina

colestiramina nella,	43
crusca e,	38, 43
dieta nella,	43
diosmectite nella,	43
dispepsia funzionale e,	32
disturbi psicopatologici nella,	60
fibre nel trattamento della,	38, 43
guar nella,	43
Ispaghula nella,	38
<i>L. bulgaricus</i> nella,	48
loperamide nella,	43
mesalazina nella,	43
nel bambino,	64
nuovi orientamenti terapeutici,	43
olio di menta piperita,	42
oppioidi sintetici nella,	43
PHGG (guar) nella,	38
probiotici nella,	40-41, 43
psyllio nella,	43
<i>S.thermophilus</i> ,	48
terapia farmacologica della,	43
Sindrome del vomito ciclico,	31
Sistema nervoso enterico,	66
Sleeve gastrectomy,	84
Sorbitolo, nella stipsi del bambino,	53
Sostanza P,	66
STARR, nella stipsi funzionale,	57, 58
Stimolazione elettrica funzionale, nella defecazione dissinergica,	56
Stipsi cronica, cause organiche nei bambini,	52
fisioterapia e biofeedback,	55-56
funzionale acqua bicarbonato-alcalina nella,	35, 36
inefficacia dei lassativi nella,	48
macrogol nella,	49
prevalenza in età pediatrica,	52
secondaria, macrogol nella,	50
e morbo di Parkinson, macrogol nella,	50
effetto dell'olio di menta sulla,	42
farmaci per la, nella SII,	43
fibre nella,	38
Stipsi funzionale, clistere anterogrado nella,	58
crusca nella,	45
del bambino macrogol nella,	49

Indice Soggetti

<i>I numeri in corsivo indicano i riferimenti iconografici</i>	<i>Pagina</i>
dell'adulto macrogol nella,	49
disturbi psicopatologici nella,	60
in età pediatrica, linee guida della NASPGHAN,	52
intussuscezione rettale e,	57
metilcellulosa nella,	45
probiotici e simbiotici nella,	47-48
psillio nella,	45
rettocele e,	57
tecniche di resezione nella,	57-58
tecniche di rettropessi nella,	57
tecniche ricostruttive nella,	57
terapia chirurgica,	57-58
terapia con le fibre nella,	45
terapia nei bambini,	52-53
vs organica,	52
guar nella,	43
lassativi nella,	49
psillio nella,	43
Stricturoplastica, nella malattia di Crohn,	16, 22
Svuotamento gastrico rallentato, nella dispepsia funzionale,	33
Symptom Association Probability Index, nella MRGE,	69
Symptom Index nella MRGE,	69
 T	
Tegaserod, efficacia nella stipsi,	47
nella stipsi del bambino,	53
vs Macrogol, nella stipsi,	50
Terapia cognitivo-comportamentale, nei DFGI,	62
nella dispepsia funzionale,	33
Test di espulsione del palloncino, nella defecazione dissinergica,	55
Tetracicline, nella infezione da Hp,	79
Tinidazolo, nella infezione da Hp,	79
Toilet training, nella stipsi del bambino,	52
Transito del colon-retto, macrogol nel,	50
Trimipramina, nei DFGI,	61
Tumor necrosis factor alfa, nella malattia di Crohn,	19
Tumore colo rettale, macrogol nella prevenzione del,	50
del colon, obesità e,	82

Indice Soggetti

*I numeri in **corsivo** indicano i riferimenti iconografici*

Pagina

U

Ultrasonografia. Vedi anche Ecografia

Ultrasonografia, nella recidiva della malattia di Crohn, 11

Ustekinumab, nella malattia di Crohn, 20

V

Vedolizumab, nella malattia di Crohn, 19

Vomito ciclico, sindrome del, 31

funzionale, 31

Indice

of contents

Pagina

Programma
Benvenuto e Programma

Sommario 3

Letture 9
1 ⇨ 34

Indice Autori 89
Relatori al congresso

Indice Soggetti 91



ANEMGI ONLUS

ASSOCIAZIONE PER LA NEUROGASTROENTEROLOGIA E LA MOTILITÀ GASTROINTESTINALE

V.le M. Pilsudski, 118 - 00197 Roma - Italy - Tel. e Fax +39 068078303

e-mail: anemgi@anemgi.org

www.anemgi.org

Public Relation and Publishing Office: Emanuela Crescini

Segreteria Organizzativa

MESSAGGIINTERNATIONAL