Manuale di Gastroenterologia

INFERMIERISTICA

Coordinamento Nazionale Docenti Universitari di Gastroenterologia



EDITRICE GASTROENTEROLOGICA ITALIANA

Manuale di Gastroenterologia

INFERMIERISTICA

Coordinamento Nazionale Docenti Universitari di Gastroenterologia



EDITRICE GASTROENTEROLOGICA ITALIANA

© 2009 Editrice Gastroenterologica Italiana S.r.l. C.so di Francia 197, 00191 Roma Tel. 06 36388336/1388 – Fax 06 36387434 E-mail: info.egi@fastwebnet.it

I diritti di traduzione, di memorizzazione elettronica, di riproduzione e di adattamento totale o parziale con qualsiasi mezzo (compresi i microfilm e le copie fotostatiche) sono riservati per tutti i Paesi. Le richieste di riproduzione di testi, grafici, immagini, tabelle, dovranno essere inoltrate all'Editore e sono disciplinate dalle norme vigenti in materia.

ISBN 978-88-6315-095-7

Realizzazione editoriale, fotolito e stampa Pacini Editore S.p.A., Ospedaletto (Pisa) Tel. 050 313011 – Fax 050 3130300 www.pacinimedicina.it E-mail: info@pacinieditore.it



Finito di stampare nel mese di Gennaio 2009 presso le Industrie Grafiche della Pacini Editore S.p.A. Via A. Gherardesca • 56121 Ospedaletto • Pisa Telefono 050 313011 • Telefax 050 3130300 www.pacinimedicina.it

Indice

Prefazione 1				
Anamnesi infermieristica del paziente gastroenterologico 3				
	Natura del problema	4		
ı	Cronistoria della sintomatologia	4		
	Anamnesi farmacologica	4		
	Stato nutrizionale	4		
ı	Sfera psico-comportamentale	4		
Ar	natomia e fisiologia dell'apparato digerente e del fegato	5		
	Funzioni	5		
	Anatomia clinica	6		
	Anatomia e fisiologia del fegato	10		
Sintomi di pertinenza dell'apparato digerente e del fegato 13				
	Sintomi di pertinenza dell'apparato digerente prossimale	13		
	Sintomi di pertinenza dell'apparato digerente distale	15		
	Sintomi di pertinenza dell'apparato epato-biliare	19		
Principali patologie dell'apparato digerente				
	Dispepsia, malattie acido-correlate e gastriti	22		
	Disturbi motori gastrointestinali	25		
	Enteropatie: concetti di maldigestione e malassorbimento	26		
	Malattia celiaca	27		
	Le pancreatiti	29		
	Malattie infiammatorie croniche intestinali	31		
	Malattia diverticolare del colon	33		
	Principali neoplasie gastrointestinali	36		
	La litiasi (calcolosi) biliare	40		
	Le epatiti acute e croniche	42		

Eı	nergenze in gastroenterologia	48
	L'addome acuto	48
	Peritonite	48
	Perforazione viscerale	49
	Occlusione intestinale	50
	Le emorragie digestive	50
	Emorragie del tratto digestivo superiore	50
	Emorragie del tratto digestivo inferiore	53
Pı	rincipali procedure diagnostiche in gastroenterologia	54
	Radiologia	54
	Ecografia	56
	Risonanza magnetica	56
	Endoscopia	56
	Breath tests in gastroenterologia	58
	La paracentesi	59
H	farmaci in gastroenterologia	63
•	Farmaci usati per controllare la secrezione acida gastrica e nel trattamento della malattia da reflusso gastroesofageo e della malattia peptica	63
ı	Farmaci procinetici e antiemetici usati nei disturbi funzionali gastrointestinali	65
	Farmaci usati nelle malattie infiammatorie croniche intestinali	66
	Farmaci usati nei disturbi dell'alvo	67

Prefazione

Il Coordinamento Nazionale dei Docenti Universitari di Gastroenterologia (UNIGASTRO) è un'Associazione il cui scopo primario è quello di promuovere la qualificazione e lo sviluppo della didattica della Gastroenterologia nei vari corsi di Laurea e nella formazione post-laurea.

Da molti anni essa cura la redazione di un Manuale di Gastroenterologia per gli studenti del Corso di Laurea Magistrale di Medicina e Chirurgia, che viene rinnovato con cadenza triennale e che è ormai diventato uno strumento formativo irrinunciabile, a giudicare dal numero sempre crescente di copie vendute.

Il coinvolgimento dei Professori Universitari di Gastroenterologia in numerosi corsi di Laurea delle Professioni Sanitarie e le continue richieste di materiale formativo da parte degli studenti che li frequentano hanno permesso di evidenziare la mancanza di testi capaci di raccogliere gli elementi basilari e più importanti della nostra materia, ovviamente adattati alle diverse esigenze dei singoli percorsi di studio. Pertanto, l'UNIGASTRO ha pensato di realizzare una serie di manuali brevi, ma esaustivi, per alcuni dei corsi di Laurea in cui la Gastroenterologia è maggiormente rappresentata. Lo scopo è quello di fornire un valido aiuto per apprendere i fondamenti della Gastroenterologia, differenziandone i contenuti in rapporto alle varie tipologie di formazione.

I manuali sono molto snelli e verranno revisionati ed aggiornati ogni tre anni in considerazione della ben nota rapida emivita delle conoscenze biomediche. In questa sede vogliamo sottolineare che è stato possibile ottenere un prezzo assai contenuto dell'opera, poiché la nostra Associazione non ha alcun fine di lucro.

Ci auguriamo che gli studenti dei vari corsi di Laurea delle Professioni Sanitarie possano apprezzare il nostro impegno nel fornire un supporto formativo utile e stimolante per approfondire le loro conoscenze. Ricordiamo anche che gli studenti possono visitare, previa registrazione gratuita, l'area ad essi riservata nel sito web UNIGASTRO (www.unigastro.it), dove essi possono trovare altri strumenti didattici e collegamenti a vari siti editoriali e scientifici da cui poter dedurre ulteriore materiale utile alle loro necessità formative.

Infine, è doveroso da parte nostra ringraziare in maniera particolare Maria Luisa Dattola, che ha curato con grande dedizione e passione la Segreteria Editoriale.

Il Comitato Editoriale

Enrico Corazziari, Vito D. Corleto, Fabio Farinati, Carmela Loguercio, Gerardo Nardone, Giorgio Ricci, Oliviero Riggio, Vincenzo Savarino, Carola Severi

1

Anamnesi infermieristica del paziente gastroenterologico

C. SEVERI

O. Riggio

Università "La Sapienza", Roma

I sintomi delle patologie gastrointestinali sono spesso imprecisi e generici risultando di difficile valutazione. Altro fattore confondente è che le patologie sistemiche quali il diabete, le tireopatie, le nefropatie, le cardiopatie possono presentarsi con sintomi gastrointestinali quali nausea, vomito, dolore addominale, alterazioni dell'alvo e dell'appetito. Le patologie gastrointestinali a loro volta possono produrre manifestazioni sistemiche. Un esempio è l'interessamento cutaneo ed articolare in corso di patologie infiammatorie croniche gastrointestinali od epatiche come anche l'edema secondario alla proteino-dispersione in corso di malassorbimento. Ulteriore fattore confondente è che alcuni sintomi gastrointestinali possono non essere indotti da una particolare patologia ma essere solo dovuti ad effetti collaterali dei farmaci.

Tuttavia la diagnosi infermieristica non deve essere un enunciato di malattia ma un enunciato sulla personalità del paziente, sulle sue reazioni sia alla malattia che quelle inerenti le decisioni cliniche e gli effetti della terapia sulla sua sfera psico-comportamentale. Infatti mentre le competenze del medico sono prevalentemente orientate alla diagnosi ed alla terapia, le competenze del infermiere sono prevalentemente orientata alla messa in operatività dei percorsi diagnostici e terapeutici ed alla autonoma pianificazione ed effettuazione di quanto necessario per dare risposta a tutti i bisogni a valenza sanitaria delle persone assistite sia in ambito ospedaliero che territoriale. La diagnosi infermieristica deve perciò soprattutto evidenziare i problemi attivi del paziente, le sue limitazioni funzionali che possono interferire con le capacità del paziente

di comprendere e/o comunicare informazioni, il rapporto che il paziente ha con la sua malattia per finalizzare gli atti assistenziali da compiere (Tab. I).

L'anamnesi infermieristica prevede l'inquadramento del paziente in 11 modelli funzionali (modelli di Gordon) di cui 3 di pertinenza prettamente gastrointestinale: nutrizione e metabolismo che riguarda l'alimentazione; eliminazione che raccoglie informazioni sull'alvo; cognizione e percezione che riguarda la percezione e la gestione del dolore. Nella raccolta dell'anamnesi infermieristica di un paziente gastroenterologico, 5 sono i tipi di informazioni che devono essere tenuti in particolare considerazione:

- 1. la natura del problema sanitario;
- 2. la cronistoria della sintomatologia gastrointestinale;
- 3. l'anamnesi farmacologica;
- 4. lo stato nutrizionale;
- 5. la sfera psico-comportamentale.

stroenterologia.		
Problemi sanitari "funzionali"	Diagnosi infermieristica	
Stato nutrizionale	Disidratazione Febbre Rischio infettivo Denutrizione Obesità Alterazione mucosa orale Lesioni cutanee Disturbi deglutitori	
Alvo	Incontinenza Stipsi Diarrea Feci (sangue, melena)	

Tabella I. Esempi di diagnosi infermieristica in

Natura del problema

Primo obiettivo da raggiungere è l'enunciazione del principale disturbo del paziente. I sintomi che più frequentemente devono fare sospettare un disturbo gastrointestinale sono: disfagia, nausea e vomito, dolore addominale, alterazione dell'alvo. In caso di dolore, è necessario descrivere la sua localizzazione ed eventuale irradiazione, le modalità di insorgenza, la sua intensità (lieve, moderato, severo), i fattori aggravanti o di sollievo.

Cronistoria della sintomatologia

Bisogna raccogliere informazioni sulla durata del sintomo, la presenza di complicanze, la familiarità per patologie gastrointestinale (i.e.: poliposi, neoplasie), eventuali fattori di rischio (i.e.: alcool, fumo).

Anamnesi farmacologica

È estremamente importante in quanto i farmaci possono causare patologie gastrointestinali. Bisogna perciò informarsi sulle varie terapie assunte dal paziente e su eventuali allergie alimentari.

Stato nutrizionale

È importante valutarlo in quanto può interferire direttamente con le risposte immunitarie e con la guarigione delle ferite. Un calo ponderale non intenzionale può essere dovuto sia ad un ridotto introito per mancanza di appetito che ad aumentate perdite (i.e.: diarrea). Bisogna anche indagare sul rapporto tra dieta e sintomi, stile di vita e stati emozionali.

Sfera psico-comportamentale

È necessario identificare i processi cognitivi, emozionali e comportamentali che interferiscono con l'abilità del paziente a raggiungere un adeguato livello di salute. Bisogna capire l'impatto della malattia nella psicologia del paziente (rabbia, dubbi, perdita di speranza, motivazioni nella vita). È necessario valutare anche aspetti culturali, etnici, spirituali.

Quest'ultima parte dell'anamnesi non deve esser sottovalutata in quanto esistono strette correlazioni tra apparato digerente e sistema nervoso centrale. È ben noto che nei periodi di stress emozionali, persone sane avvertono disturbi addominali come ad esempio le alterazioni dell'alvo. D'altra parte alterazioni funzionali gastrointestinali possono influenzare strutture del sistema nervoso centrale che regolano lo stato emozionale. Inoltre recenti evidenze indicano che eventi stressanti alterano le risposte immunitarie aumentando la suscettibilità individuale verso patologie infettive ed infiammatorie. Alla base di queste interrelazione, esistono vie nervose bidirezionali che connettono centri emozionali e cognitivi del cervello con il sistema neuro-endocrino che regola le varie funzioni dell'apparato digerente. È ormai accertato che la comprensione dello stato emozionale del paziente e delle sue preoccupazioni migliora il rapporto terapeutico.

I disturbi cosiddetti funzionali dell'apparato digerente sono in parte il risultato di un'alterata regolazione di queste vie neuro-enteriche. Viene definito disordine digestivo funzionale una combinazione variabile di sintomi cronici o ricorrenti non spiegabili da anormalità strutturali o biochimiche. In mancanza di un'identificabile causa etiopatogenetica, la definizione e la diagnosi dei disturbi funzionali si basa esclusivamente sulla presentazione sintomatologica. Le due principali sindromi funzionali sono la dispepsia e la sindrome del colon irritabile, caratterizzate da un corredo di sintomi che originano rispettivamente dall'apparato digerente prossimale e distale. In entrambi le sindromi si instaurano alterazioni delle funzioni motorie, sensitive e secretorie gastrointestinali variamente associate ad alterazione del sistema nervoso centrale e del sistema nervoso autonomo. Il coinvolgimento del sistema nervoso centrale in questi disturbi viene corroborato dalla scomparsa dei sintomi durante il sonno. Alla genesi dei disturbi concorrono probabilmente altri fattori concomitanti quali fattori ereditari a bassa prevalenza, fattori ambientali, profili psicologici.

Anatomia e fisiologia dell'apparato digerente e del fegato

Funzioni

È un sistema deputato all'assunzione, digestione e assorbimento degli alimenti ed all'escrezione di scorie. È costituito da una successione di organi cavi che formano un canale esteso dalla bocca all'ano separati tra loro da "sfinteri" che impediscono il passaggio retrogrado (reflusso) del contenuto enterico. Per sfintere si intende una struttura anatomo-funzionale con un tono a riposo superiore a quello dei segmenti sovrastante e sottostante la cui funzione fondamentale è quella di prevenire reflussi del materiale verso l'alto e di rilasciarsi al momento opportuno per consentire il passaggio del bolo.

Al tubo gastroenterico sono connesse una serie di ghiandole che riversano le loro secrezioni, costituite da enzimi indispensabili per la digestione, nel suo lume: le ghiandole salivari, il pancreas ed il fegato.

La parete del canale digerente è costituita da più tonache che sono, a partire dall'interno del lume: la *mucosa*, composta da epitelio, *lamina propria* e *muscolaris mucosae*, la *sottomucosa* e la *muscolare*, quest'ultima suddivisa in uno strato circolare interno e uno longitudinale esterno. Lo strato più esterno del tubo è rappresentato dall'*avventizia* in esofago e dalla *sierosa* al di sotto del diaframma.

L'apparato digerente svolge un duplice ruolo.

- 1. Assimilazione dei nutrienti necessari per il corretto funzionamento dell'organismo, che comporta 2 tappe distinte:
 - la *digestione* che rappresenta l'insieme di processi enzimatici che hanno lo scopo di scindere le molecole complesse (glicidi, lipidi e proteine) in molecole a minore peso molecolare (aminoacidi, mono/disaccaridi, acidi grassi) che possono essere assorbite dalla parete. Gli enzimi e le sostanze necessarie (i.e. acidi biliari) per la scissione delle macromolecole alimentari vengono quasi completamente prodotte nella bocca, stomaco, pancreas e fegato. Tale tappa si svolge essenzialmente nel tratto digerente prossimale.
 - L'assorbimento rappresenta la tappa successiva cioè il passaggio delle sostanze nutrienti digerite dal lume intestinale nei vasi portali e linfatici.

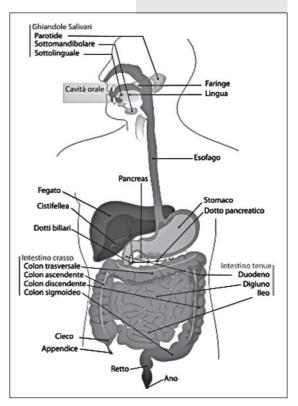


Figura 1. Anatomia dell'apparato digerente nell'uomo.

 Eliminazione delle scorie che avviene per mezzo della propulsione (peristalsi) del materiale non assorbito.

Anatomia clinica

Bocca

La bocca è la porzione più craniale dell'apparato digerente dove si compiono le importanti funzioni della masticazione e della salivazione. Essa comunica con l'esterno attraverso la rima labiale e si apre posteriormente nel faringe per mezzo di un secondo orificio (sempre beante) detto istmo delle fauci. Nella bocca inizia la digestione dei carboidrati ad opera delle amilasi prodotte dalle ghiandole salivari. Ruolo cardine viene svolto dalla masticazione, processo fondamentale per la frantumazione del cibo che viene rimescolato con la saliva per assumere dimensione e consistenza appropriata per venire ulteriormente digerito dagli enzimi digestivi più distalmente. Oltre al rimescolamento, la frantumazione del cibo aumenta la superficie esposta all'attacco degli enzimi digestivi che agiscono solo sulla superficie delle particelle alimentari.

L'osservazione della lingua costituisce quasi sempre un buon segno semeiologico delle condizioni anatomo-funzionali del canale. Si può affermare che non esiste malattia digestiva in cui non si possano ritrovare nella lingua segni patologici più o meno accentuati e peculiari. La lingua è formata da muscolatura striata volontaria ed è rivestita da mucosa con epitelio stratificato, che si continua con quella del resto della bocca. La mucosa è sollevata in papille nel cui epitelio di rivestimento si trovano i calici gustativi e i corpuscoli sensoriali del gusto. Della lingua devono essere considerate la motilità, le dimensioni, i caratteri della superficie. La motilità della lingua viene esplorata invitando il paziente a sporgerla, retrarla, schioccarla, spingerla contro le guance, etc. Le affezioni dolorose e una compromissione bilaterale dei centri motori bulbari dell'organo (del XII paio di nervi cranici) ne compromettono fortemente la protrusione mentre nelle emiplegie e nella compromissione di uno dei nervi ipoglossi, l'organo protruso sarà tipicamente deviato verso il lato paralitico. Per quanto riguarda le dimensioni della lingua devono essere ricordate le macroglossie (anormali ed uniformi aumenti di volume dell'organo) e le microglossie (complessiva diminuzione di volume della lingua). Anche le caratteristiche della superficie sono importanti. L'aspetto macroscopico ed il colorito della lingua sono legati allo stato di trofismo e di secrezione della mucosa che la riveste e sono spesso in rapporto alle condizioni funzionali di tutto il canale digerente.

Faringe

È un organo muscolo-membranoso che si estende dalla base del cranio sino alla VI vertebra cervicale e che si divide in rinofaringe in comunicazione con le fosse nasali, orofaringe in comunicazione con il cavo orale, ipofaringe in comunicazione con il laringe. Rappresenta un importante crocevia anatomico e funzionale tra gli apparati digerente e respiratorio, considerato il passaggio sia di bolo che di aria all'interno del canale faringeo.

Il rinofaringe si estende dalla base del cranio al palato molle e non fa parte dell'apparato digerente. Confina con l'orofaringe a livello dell'istmo faringeo il quale è delimitato ventralmente dal palato molle e dorsalmente dalla prominenza della parete faringea posteriore sopra l'arco della prima vertebra cervicale. L'orofaringe si estende dal palato fino alla base della lingua a livello dell'osso ioide. La parete posteriore della lingua costituisce il margine anteriore dell'orofaringe; i muscoli costrittori faringei mediale e parte dell'inferiore costituiscono le pareti posteriore e laterali. Le ali dell'osso ioide fanno parte delle pareti laterali. L'ipofaringe confina con il margine inferiore delle vallecole superiormente e con l'esofago inferiormente. Anteriormente è in comunicazione con la laringe mediante l'aditus laringeo, lateralmente e posteriormente con il muscolo costrittore inferiore del faringe e con quello tirofaringeo. L'ipofaringe, come peraltro l'esofago, è una cavità virtuale, che diventa reale solo al passaggio del bolo.

Esofago

L'esofago è un condotto muscolo-membranoso lungo circa 25 cm, il cui calibro varia fra i 19 e 32 mm, che si continua dal orofaringe, si prolunga verso il basso, nel collo e nel mediastino posteriore dietro alla trachea, attraversa il diaframma e termina nello stomaco, all'altezza della X vertebra toracica. La *mucosa* dell'esofago, è rivestita da epitelio pavimentoso stratificato ed in corrispondenza della giunzio-

ne esofago-gastrica, l'epitelio muta bruscamente divenendo un epitelio cilindrico semplice.

Nell'ambito del canale digerente, quest'organo rappresenta un condotto di transito per il materiale alimentare consentendo il passaggio dal cavo orale allo stomaco. La tonaca muscolare del viscere, nel terzo superiore dell'organo è rappresentata da fibre striate mentre nei 2/3 inferiori da muscolatura liscia. Nel suo tratto iniziale e terminale si riconoscono, su di un piano prevalentemente funzionale 2 *regioni sfinteriali*: lo sfintere esofageo superiore e inferiore. Data l'attività prevalentemente motoria di quest'organo, le alterazioni della sua funzioni si presentano essenzialmente con disturbi di genesi motoria (i.e.: disfagia).

Tuttavia è bene ricordare anche che la rete venosa esofagea rappresenta una delle connessioni del sistema vena porta-vena cava superiore e che, in caso di ostacolo circolatorio nell'apparato venoso portale (i.e.: ipertensione portale), funge da circolo di compenso con possibile formazione di varici esofagee. Infatti le vene della porzione terminale sottodia-frammatica fanno capo al sistema portale mentre quelle dei tratti prossimali confluiscono nel sistema cavale superiore.

Stomaco

Lo stomaco occupa la maggior parte dell'ipocondrio sinistro e dell'epigastrio; poggia sul mesocolon traverso, cui è unito per mezzo del legamento gastro-colico. Il suo margine infero-anteriore (grande curvatura) è disposto a sinistra ed è in rapporto con la milza a cui l'unisce l'epiploon gastro-splenico. L'estremità inferiore del viscere (antro), che si continua col piloro-bulbo, è in genere a livello del lato destro della parte inferiore del corpo della prima vertebra lombare.

Lo stomaco svolge un triplice ruolo di:

- serbatoio che regola il rilascio dei nutrienti nell'intestino tenue nelle giuste dimensioni e quantità. Lo svuotamento dello stomaco richiede dalle
 alle 4 ore e la velocità di svuotamento viene adeguata a seconda delle capacità operative dell'intestino;
- digestione iniziale delle proteine (pepsina) e assorbimento del ferro (acido cloridrico) e della vitamina B12 (fattore intrinseco);
- barriera immunologica che arresta le aggressioni esterne ad opera di acido cloridrico (il tubo di-

gerente è in contatto permanente con l'ambiente esterno)

La funzione di serbatoio è strettamente correlata alle caratteristiche motorie di questo organo. Quando il cibo entra nello stomaco, la muscolatura della parte prossimale dello stomaco (fondo) si rilascia progressivamente (rilasciamento recettivo) consentendo l'accumulo di grosse quantità di materiale alimentare (fino a 1,5 litri). In caso di un'eccessiva distensione del fondo gastrico si può avere una compressione verso l'alto della cupola diaframmatica sinistra e quindi del pericardio e del cuore che possono causare disturbi cardiaci di tipo riflesso. Man mano che lo stomaco si riempie, deboli onde di contrazione (onde di rimescolamento) percorrono il viscere favorendo il contatto tra succhi digestivi e contenuto luminale. Queste onde di contrazione man mano che progrediscono verso l'antro diventano più intense ed esercitano un forte effetto propulsivo del contenuto gastrico verso l'antro e il piloro per passare in duodeno. Tuttavia l'apertura pilorica è tanto stretta che solo piccoli volumi riescono a passare, mentre la maggior parte dello stesso viene proiettato indietro, verso il corpo dello stomaco. Così la progressione dell'onda peristaltica, unitamente all'effetto di retro-repulsione cui è sottoposto il contenuto antrale, svolge un ruolo cardine sia nel rimescolamento che nella frantumazione del contenuto luminale.

Per quanto riguarda invece la funzione più propriamente digestiva, lo stomaco viene suddiviso in 2 parti: una parte acido-secernente corrispondente ai 2/3 prossimali costituiti da corpo e fondo, dove vengono prodotti acido cloridrico, pepsina e fattore intrinseco, e la regione antro-pilorica distale dove vengono secreti muco e ormoni (gastrina).

Intestino tenue

Rappresenta la più lunga porzione del canale digerente decorrendo dallo sfintere pilorico fino alla valvola ileo-ciecale. La sua forma è tubulare con un calibro maggiore nella porzione duodenale che decresce nei tratti successivi. La sua lunghezza è in media cinque-sette metri. Il tenue viene suddiviso in duodeno, digiuno e ileo. Il primo costituisce la porzione fissa, gli altri due formano la porzione mobile o mesenteriale. Dalla porzione discendente del duodeno e per tutto il tenue, la mucosa presenta pliche circolari ed è provvista di minute e fitte propaggini che rappresentano i villi intestinali percorsi da un vaso chili-

fero centrale e da vasi sanguigni. Sulla membrana luminale degli enterociti che compongono l'epitelio di rivestimento dei villi sono inoltre presenti numerosi microvilli, che accrescono ulteriormente la superficie di assorbimento. In virtù di queste pieghe, dei villi e dei microvilli, la mucosa ha una superficie assai ampia (pari ad un campo da tennis) che favorisce l'assorbimento dei nutrienti. Tuttavia oltre a questa funzione assorbitiva, gli enterociti svolgono anche un ruolo digestivo contribuendo alle fasi finali della digestione dei carboidrati e delle proteine producendo ulteriori enzimi digestivi.

Duodeno

È la prima porzione dell'intestino tenue, atteggiata ad ansa aperta in alto e a sinistra, che accoglie nella sua cavità la testa del pancreas. La sua caratteristica forma ad ansa permette di distinguere quattro porzioni, il bulbo che è la parte più ampia dell'organo ed è compreso tra piloro e la prima porzione (orizzontale) del duodeno propriamente detto; segue la seconda porzione, discendente, dove si riscontra un rilievo mammellonato formato dall'ampolla del Vater, che raccoglie insieme lo sbocco del condotto pancreatico maggiore (del Wirsung) e del coledoco. La terza porzione, orizzontale, passa davanti alla IV vertebra lombare mentre la quarta sale verso sinistra fino a raggiungere il corpo della II vertebra lombare, e si continua con il digiuno per mezzo dell'angolo duodeno-digiunale (angolo di Treitz) sboccando, da sotto il mesocolon traverso, nella prima ansa digiunale. Il duodeno rappresenta la sede principale della digestione in quanto in questo tratto avviene il continuo rimescolamento del contenuto luminale con gli enzimi pancreatici e la bile prodotta dal fegato che vengono riversati nel lume in questa sede.

Digiuno e ileo

Rappresentano la parte restante dell'intestino tenue tra cui non esiste un vero punto di confine. La distinzione è dovuta al fatto che nel cadavere, il primo a differenza del secondo è privo di contenuto. Il digiuno rappresenta i 2/5 prossimali, l'ileo i 3/5 distali. Questo tratto dell'apparato digerente è prevalentemente specializzato nell'assorbimento delle molecole. Il massimo dell'assorbimento avviene nella parte prossimale. Solo gli acidi biliari e la vitamina B12 presentano un assorbimento selettivo nel tratto terminale dell'ileo distale.

Come in altre parti del canale digerente, i movimenti dell'intestino tenue si possono distinguere in movimenti di rimescolamento e di propulsione. Poiché la progressione netta del chimo lungo il tenue è di circa 1 cm al minuto, ci vogliono da tre a cinque ore per compiere l'intero percorso dal piloro alla valvola ileo-cecale.

Intestino crasso

Detto anche grosso intestino comprende il cieco e i quattro segmenti del colon (ascendente, traverso, discendente e sigma o colon ileo-pelvico). Il cieco, situato in fossa iliaca destra, è completamente rivestito da peritoneo. Comincia come un diverticolo sacciforme al di sotto dello sbocco dell'intestino tenue nel crasso, tramite la valvola ileo-cecale. Il piano orizzontale passante per quest'ultima segna il limite superiore del cieco, oltre il quale ha inizio il colon. La valvola permette il passaggio del contenuto intestinale dall'ileo al crasso e impedisce, con l'addossarsi dei due labbri, il flusso in senso inverso. Nella cavità del cieco si osserva anche l'orifizio dell'appendice. Il colon, che si estende dal cieco al retto, deve il suo nome al fatto che in esso il contenuto intestinale sosta per un certo tempo (dal greco kolùo = arrestare). È lungo in media circa 1,30 metri con diametro progressivamente decrescente in senso cranio-caudale. Il tratto ascendente del colon va dal cieco fino alla faccia inferiore del fegato a cui è ancorato dal legamento epato-colico. L'estremo superiore del colon ascendente piega a sinistra a formare la flessura epatica (posta tra fegato e rene destro) e si continua con il colon traverso. Questo delimitato dalla flessura epatica, a destra, e da quella splenica, a sinistra, decorre trasversalmente nell'addome volgendo dall'avanti in dietro e dal basso verso l'alto (la sua estremità sinistra è situata più in alto della destra). Il traverso è tenuto in sede da due legamenti: il gastro-colico, formato dalla lamina anteriore del grande omento, e il mesocolon traverso, che divide il cavo addominale in due parti, una sovra-mesocolica (che contiene stomaco, fegato e milza) ed una sottomesocolica (che contiene le anse del tenue). Al di sotto della milza il colon trasverso piega nel colon discendente attraverso la flessura splenica, tenuta in sede dal legamento freno-colico di sinistra. Il colon discendente, scende nel fianco sinistro fino alla fossa iliaca omonima. Anche questo, come l'ascendente, è privo di peritoneo ma rispetto ad esso è meno voluminoso e più profondo. Giunto in fossa iliaca sinistra si continua con il sigma o colon ileo-pelvico che è mobile e lungo circa 40 cm. Come il trasverso è provvisto, di un proprio meso, il mesosigma, e a livello della III vertebra sacrale si continua con il retto, che si prolunga nel canale anale; è proprio al di sopra di questo che il retto si dilata per formare l'ampolla rettale. L'ultima parte dell'intestino è il canale anale, lungo in media 3 cm, che termina con l'ano. La tonaca muscolare del colon e del retto si ispessisce a livello del canale anale per costituire lo sfintere anale interno, sviluppato prossimalmente e circondato nella sua parte distale dallo sfintere anale esterno, striato e volontario.

Il colon differisce dal tenue oltre che per calibro e posizione, per la tonaca muscolare longitudinale che è ispessita lungo le tenie, che percorrono la sua superficie in tutta la sua lunghezza. Altra differenza sono il susseguirsi di tasche (o recessi), definite austrature, che conferiscono alla sua superficie esterna un aspetto gibboso caratterizzata anche dalla presenza di piccole escrescenze digitiformi, le appendici epiploiche, dovute ad accumulo di adipe, rivestite da peritoneo, che si rinvengono lungo tutto il crasso tranne a livello del cieco e del retto. Nel lume il confine tra i recessi è segnato da delle pieghe, le pliche semilunari.

Le principali funzioni del colon sono l'assorbimento di acqua ed elettroliti dal effluente ileale (porzione prossimale) ed il contenimento del materiale fecale fino alla sua espulsione (porzione distale). Ciò è reso possibile dal continuo rimescolamento del materiale all'interno del viscere. Grazie alla formazione delle austrature ad opera di una contrazione combinata delle fibre muscolari circolari e di quelle longitudinali (tenie), si verifica la distensione di tratti limitati di colon con scarsa capacità propulsiva che consente un lento rimescolamento del materiale fecale. I movimenti propulsivi veri e propri, si attuano mediante i movimenti di massa, una serie di contrazioni ad anello che percorrono il viscere spingendo il materiale fecale verso il retto, inducendo il bisogno di defecare. La comparsa di questi movimenti dopo i pasti è facilitata dai riflessi gastrocolico e duodenocolico, evocati rispettivamente dalla distensione dello stomaco e del duodeno.

È bene ricordare che a livello del colon avviene anche un'ulteriore digestione e assorbimento dei nutrienti sfuggiti all'assorbimento nei tratti più prossimali dell'apparato digerente per opera dei batteri saprofiti presenti in tali sedi in altissime concentrazioni.

Pancreas

Il pancreas è una ghiandola di 10-15 cm di lunghezza, 4 cm di altezza e 2 di spessore, posta nello spazio retroperitoneale dinanzi alla colonna vertebrale e dietro lo stomaco. Si trova anteriormente ai corpi delle prime 2 vertebre lombari e consta di 3 parti: la testa, accolta nella concavità dell'ansa duodenale; il corpo che si estende verso sinistra incrociando la colonna vertebrale; la coda che termina all'ilo splenico. Sul piano funzionale, il pancreas è suddiviso in 2 parti:

- la parte esocrina deputata alla produzione del succo pancreatico costituito principalmente da 2 tipi di prodotti, gli enzimi digestivi ed i bicarbonati;
- 2. la parte endocrina che produce essenzialmente insulina e glucagone, ormoni regolatori della concentrazione del glucosio ematico. La componente esocrina della ghiandola è predominante (97-99% del totale). La componente endocrina è costituita da "cordoni epiteliali" inframmezzati al pancreas esocrino, più concentrati nel corpo e nella coda, detti isole di Langerhans.

Per ciò che concerne la produzione del succo pancreatico dal pancreas esocrino, gli enzimi digestivi che lo compongono sono sintetizzati e secreti dalle cellule acinari mentre il bicarbonato è secreto dalle cellule epiteliali che tappezzano i piccoli dotti pancreatici. Nell'uomo viene secreta una quantità giornaliera di circa 1500 cc di succo pancreatico alcalino. Nelle cellule acinari gli enzimi sono sintetizzati e immagazzinati nei granuli di zimogeno in forma inattiva e vengono secreti nei dotti in risposta a stimoli neuro-ormonali attivati dalla presenza di nutrienti nel lume intestinale. Gli enzimi vengono secreti all'interno dell'acino e poi convogliati ai dotti intralobulari e interlobulari sino al dotto pancreatico maggiore (dotto di Wirsung) che drena direttamente in duodeno. Tra i principali enzimi prodotti troviamo:

- enzimi proteolitici (i.e.: tripsina e chimotripsina);
- enzimi glicolitici (amilasi);
- enzimi lipolitici (lipasi).

Dalle cellule duttali vengono invece secreti i bicarbonati che neutralizzano l'acido cloridrico prodotto dallo stomaco a livello del duodeno.

La secrezione esocrina pancreatica avviene in modo appropriato per assicurare l'efficiente digestione dei nutrienti e l'adeguato tamponamento dell'acidità gastrica. La secrezione basale è piuttosto modesta mentre in fase post-prandiale (digestiva) avviene un rilascio massivo e rapido di succo pancreatico. A differenza della bile prodotta che viene raccolta nella cistifellea, la mancanza di un serbatoio per il succo pancreatico rende necessaria l'esistenza di altri meccanismi di regolazione tra cui il principale è rappresentato dalle formazioni sfinteriche della "papilla duodenale" (sfintere di Oddi), che occludono parzialmente il condotto pancreatico principale. Solo una volta raggiunto il lume gli enzimi vengono attivati in quanto una loro attivazione all'interno della ghiandola ne causerebbe l'autodigestione (i.e.: pancreatite acuta).

Per coordinare le diverse funzioni di uno stesso organo ed i diversi visceri del canale digerente tra di loro esiste, all'interno della parete intestinale, un complesso sistema di regolazione di origine sia nervosa che ormonale, definito sistema neuroendocrino gastrointestinale. Il termine "neuroendocrino" deriva dalla stabilita attività sincrona dei 2 sistemi, nervoso ed endocrino, nel controllo della attività digestive. L'affinità tra i 2 sistemi deriva anche dall'osservazione che i prodotti delle cellule endocrine gastrointestinali risultano essere identici ai neurotrasmettitori peptidici presenti nei nervi enterici e che i "neuropeptidi" intestinali svolgono funzioni di neurotrasmettitori sia nel sistema nervoso centrale che enterico. Il compito di questo sistema è quello sia di coordinare i 3 sistemi effettori (mucosa, muscolatura e vasi splancnici) per generare un'azione sinergica finalizzata ad un particolare funzione digestiva, diversa a seconda delle fasi digestive, che quella di inviare i messaggi dal tubo digerente al sistema nervoso centrale.

Anatomia e fisiologia del fegato

Il fegato è la ghiandola più grande del corpo. Pesa fra i 1200 e i 1500 g ed è costituito da 2 lobi, destro e sinistro suddivisi in segmenti. Il fegato è irrorato dall'arteria epatica e dalla vena porta che porta sangue venoso dall'intestino e dalla milza. Il sangue venoso di ritorno dal fegato è drenato dalle vene sovraepatiche rami della vena cava inferiore.

Il sistema capillare del fegato ha quindi una particolarità funzionale perché è intercalato tra due sistemi venosi, quello dei vasi portali e quello delle vene sovraepatiche. Questi capillari, molto ampi, sono chiamati sinusoidi.

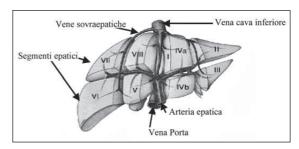


Figura 2. Suddivisione del fegato in 8 segmenti, dal I all'VIII in senso orario. I segmenti I-IV costituiscono il lobo sinistro, i segmenti V-VIII il lobo destro di dimensioni di gran lunga maggiori.

Il fegato è formato dal parenchima epatico e dall'albero biliare. Il parenchima epatico è costituito da diverse cellule: l'epatocita, la cellule di Kupffer, la cellula stellata e la cellula endoteliale sinusale.

L'epatocita è dotato di molte funzioni: secrezione biliare e metabolismo della bilirubina, immagazzinamento dei carboidrati sotto forma di glicogeno che viene degradato tra un pasto e l'altro per fornire energia pronta, metabolismo di ormoni e farmaci e detossificazione di sostanze tossiche, sintesi di proteine plasmatiche come albumina e proteine della coagulazione, formazione dell'urea e metabolismo dei lipidi e delle lipoproteine essenziali per il trasporto dei grassi.

Le principali alterazioni cui può andare incontro l'epatocita sono: la steatosi e la necrosi.

La steatosi è definita come l'accumulo di grasso nel fegato ed è causata da: alcool, obesità, diabete e dislipidemia. La necrosi può avvenire attraverso molti meccanismi: ipoperfusione causata da ipotensione prolungata; danno citopatico diretto come ad

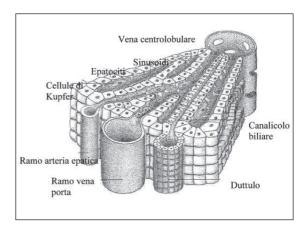


Figura 3. Componenti del parenchima epatico

es. l'epatite virale A; danno immunologicamente mediato come nell'infezione da virus B; danno da accumulo di metalli caratteristico di malattie genetiche come l'emocromatosi e la malattia di Wilson

Le cellule di Kupffer sono dei macrofagi situati soprattutto nel lume sinusoidale. Il ruolo principale delle cellule di Kupffer è quello di rimuovere materiale estraneo dal sangue portale attraverso la fagocitosi. La loro importanza specifica è quella di proteggere il fegato dal danno da tossici (per esempio farmaci).

Le cellule stellate (chiamate anche lipociti o cellule di Ito) sono cellule perisinusoidali che nel fegato normale sono in fase non proliferativa e rappresentano la principale sede di immagazzinamento della vitamina A. Sono inoltre gli effettori principali della fibrogenesi.

Le cellule endoteliali sinusoidali sono cellule di forma piatta che tappezzano i sinusoidi e sono dotate di numerose fenestrature attraverso le quali avviene lo scambio di nutrienti, ormoni, prodotti metabolici. La fibrosi, quando altera l'architettura epatica e circonda aree di parenchima (pseudolobuli) dà luogo alla formazione della cirrosi. I fattori di rischio di progressione dalla fibrosi alla cirrosi sono variabili, ma includono molti fattori quali l'introito alcolico, l'età avanzata, il sesso maschile, obesità, concomi-

Le vie biliari

tanza di più malattie di fegato.

L'albero biliare è composto dalle vie biliari propriamente dette e dalla cistifellea. Esso si forma sin dalle prime settimane di vita fetale, per la differenziazione delle cellule progenitrici epatiche in due linee cellulari epiteliali distinte, gli epatociti e i colangiociti (queste ultime danno luogo alla formazione delle vie biliari intraepatiche). Epatociti contigui delimitano uno spazio submicroscopico di pochi micron di diametro, denominato canalicolo biliare. Questo rappresenta la più piccola ramificazione intraepatica dell'albero biliare. I canalicoli biliari si contraggono aritmicamente e tale meccanismo consente la progressione di un liquido viscoso, come la bile, nelle più fini ramificazioni dell'albero biliare. I canalicoli biliari si connettono con i duttili biliari (o colangioli). Queste sono le prime ramificazioni dell'albero biliare rivestite da cellule epiteliali specializzate, i colangiociti. I duttili biliari confluiscono nei dotti interlobari. Questi decorrono negli spazi portali, sempre accompagnati da un ramo dell'arteria epatica e della vena porta, formando la cosiddetta triade portale. I dotti interlobari confluiscono nei dotti intersettali e questi, a loro volta, in ramificazioni di calibro sempre maggiore, sino a generare i dotti epatici destro e sinistro. Questi fuoriescono dai rispettivi lobi del fegato formando il dotto epatico comune, il quale, dopo la confluenza del dotto cistico, prende il nome di coledoco.

Decorrendo anteriormente alla vena porta e dietro la testa del pancreas il coledoco raggiunge la seconda porzione duodenale, all'interno della quale decorre per un breve tratto. Qui confluisce nel coledoco il dotto pancreatico principale (o dotto di Wirsung), formando l'ampolla di Vater, la quale si apre a sua volta nel lume duodenale a livello di una piccola protrusione chiamata papilla duodenale.

La cistifellea è una saccoccia lunga circa 9 cm, posizionata al di sotto del margine anteriore del fegato. Il lume della cistifellea comunica con il dotto epatico comune attraverso il dotto cistico. Le funzioni della cistifellea sono principalmente due: concentrare la bile epatica e contrarsi in risposta agli stimoli colecistochinetici, riversando il contenuto di bile nel coledoco e di qui nel duodeno. La cistifellea si contrae nel periodo post-prandiale in risposta allo stimolo indotto dalla colecistochini-na, ormone rilasciato a livello duodenale in presenza di acidi grassi e aminoacidi. La colecistochini-na induce anche il rilasciamento dello sfintere di Oddi e stimola la secrezione pancreatica (per tale motivo e chiamata anche pancreozimina). Durante il riposo notturno, in assenza di stimoli alla contrazione colecistica, la quasi

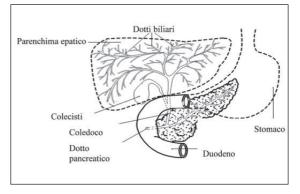


Figura 4. Anatomia del sistema bilio-pancreatico, descritto nella figura a partire dalle diramazioni intraepatiche sino al tratto retro ed intrapancreatico, con i rapporti tra pancreas e la cosiddetta "C" duodenale.

totalità della bile si trova all'interno della colecisti. La bile e una soluzione acquosa contenente soluti di varia natura: lipidi, pigmenti, proteine ed elettroliti, sali biliari, fosfolipidi e il colesterolo. I sali biliari partecipano ai processi digestivi in particolar modo rendendo possibile l'assorbimento dei grassi.

La bilirubina è il prodotto del catabolismo dell'emoglobina. Viene escreta nella bile dopo essere stata coniugata nel fegato con acido glicuronico. La bilirubina è responsabile del tipico colore giallo-oro della bile. La bilirubina è anche responsabile della colorazione giallastra (ittero, itterizia) delle mucose e della cute in caso di aumento di produzione bilirubina da emolisi dei globuli rossi, o per un difetto congenito della captazione o della coniugazione della bilirubina o per cause connesse alla sua mancata eliminazione epatica ed accumulo nell'organismo (per es. epatite virale, cirrosi, o ostruzione da compressione sul coledoco.

Un ittero consegue all'accumulo della bilirubina nel siero sopra il valore di 2,5 mg/100 ml. Per subittero si intende il colorito giallastro delle sole sclere che si manifesta in genere per valori di bilirubinemia superiori a 1,5 mg/100 ml.

Sintomi di pertinenza dell'apparato digerente e del fegato

I sintomi che più spesso ricorrono nelle malattie del tratto gastrointestinale sono:

- disfagia;
- dolore toracico;
- nausea e vomito;
- disordini dell'appetito e del comportamento alimentare;
- meteorismo e distensione addominale;
- dolore addominale;
- diarrea acuta e cronica;
- stipsi;
- ittero;
- ascite;
- encefalopatia portosistemica.

Sintomi di pertinenza dell'apparato digerente prossimale

Disfagia

Si intende per disfagia una sensazione di ostacolo nel passaggio del cibo dalla bocca allo stomaco, cioè una difficoltà nella deglutizione, e riflette quasi sempre malattie organiche del faringe, esofago o giunzione gastroesofagea. È causata da un'alterazione di una delle 4 fasi che compongono l'atto deglutitorio:

- 1. fase orale preparatoria caratterizzata dall'azione coordinata di labbra, guance, bocca, muscoli facciali, lingua e palato molle;
- 2. fase orale di transito che dura meno di 1 secondo e consiste nei movimenti della lingua verso il palato per propellere il bolo nel faringe;
- 3. fase faringea legata ai movimenti coordinati del faringe e della lingua per fare passare il bolo attraverso lo sfintere esofageo superiore;
- 4. fase esofagea, della durata di 5-10 secondi, legata alla contrazione peristaltica del corpo esofageo con contemporaneo rilasciamento dello sfintere esofageo inferiore.

La disfagia viene distinta in orofaringea e esofagea. La prima compare all'inizio dell'atto deglutitorio ed è spesso associata a tosse, residui alimentari, rigurgito naso-faringeo, raucedine mentre quella esofagea compare alcuni secondo dopo la deglutizione ed è associata a dolore retrosternale e rigurgito.

Le cause di disfagia orofaringea sono:

disturbi neuromuscolari quali la sclerosi laterale amniotrofica, il morbo di Parkinson, la *miastenia gravis*, le polimiositi, l'amiloidosi, il lupus eritematoso sistemico;

- lesioni meccaniche quali faringiti, tumori, compressioni estrinseche;
- alterazioni dello sfintere esofageo superiore quali la distrofia muscolare, il diverticolo di Zenker.

Le cause di disfagia esofagea sono:

- i disturbi motori primari (acalasia, spasmo esofageo diffuso, esofago a schiaccianoci) o secondari (scleroderma, malattia di Chagas);
- le lesioni meccaniche ostruttive intrinseche (stenosi, tumori, diverticolo, corpo estraneo) o estrinseche (compressioni mediastiniche, vascolari).

Le principali indagini diagnostiche impiegate in presenza di disfagia sono l'esofagogramma, lo studio della deglutizione in videofluoroscopia e la manometria (vedi Capitolo "Procedure diagnostiche"). La terapia della disfagia orofaringea consiste nel trattamento della causa ed in caso di patologie neuromuscolari intrattabili nella terapia riabilitativa per modificare le tecniche di deglutizione. Il trattamento di quella esofagea prevede, a seconda delle cause, l'impiego di sostanze miorilassanti (calcio-antagonisti, nitroderivati, tossina botulinica), la dilatazione pneumatica endoscopica, la chirurgia.

Altri sintomi di pertinenza esofagea sono:

- *odinofagia*: deglutizione dolorosa;
- pirosi: sensazione di bruciore retrosternale che tende ad irradiarsi alla bocca oppure al dorso nella regione interscapolare;
- bolo faringeo: sensazione di corpo estraneo o di oppressione a livello della regione giugulare che viene avvertita quando non si deglutisce;
- sindrome da ruminazione: rigurgito dallo stomaco alla cavità orale di materiale alimentare già deglutito, seguito dalla sua masticazione e deglutizione.

Dolore toracico

Può essere un importante sintomo di malattia esofagea: compare in sede retrosternale, è spesso costrittivo, può essere associato a pirosi, irradiarsi agli arti superiori, e può non essere in relazione con gli atti della deglutizione; ha una lunga durata (ore) e regredisce con la terapia antiacida. Le cause sono il reflusso gastroesofageo e le alterazioni motorie esofagee. Nella malattia da reflusso gastroesofageo, si presenta generalmente come un dolore urente/ oppressivo che insorge con il pasto e con l'attività fisica, è spesso notturno ed è alleviato dagli antiacidi. Nel 10% dei casi può rappresentare l'unico sintomo. Nei disturbi motori esofagei (80-90% dei casi) il dolore è costante, soprattutto retrosternale, può irradiarsi al dorso. La diagnosi viene fatta mediante l'endoscopia, la pH-manometria delle 24 ore e l'esofagogramma nel caso si sospetti una genesi motoria.

La diagnosi differenziale con il dolore retrosternale di origine cardiogena è spesso difficile soprattutto nei casi di improvvisa comparsa. L'obiettivo primario è quello differenziare condizioni con elevato e immediato rischio di morte e cioè malattie cardiovascolari (angina, infarto, dissecazione acuta aorta, pericardite acuta) o polmonari (embolia polmonare, pneumotorace). Nella grande maggioranza dei casi il complesso *anamnesi/sintomi/obiettività* indirizza agevolmente verso la patologia d'organo.

Nausea e vomito

Si intende per:

- 1. *nausea*: una sensazione spiacevole di vomito imminente, spesso accompagnata da altri disturbi neurovegetativi e vasomotori (pallore, astenia, scialorrea, sudorazione, vertigini, cefalea ...);
- conato: il tentativo abortivo di vomito a glottide chiusa che precede l'atto del vomito (movimenti respiratori interrotti nel momento di massima inspirazione);
- vomito: l'espulsione forzata del contenuto gastrointestinale attraverso la bocca.

Sono 3 fasi di intensità crescente di un processo che presenta una stessa base patofisiologica. Rappresentano sintomi aspecifici non sempre associati a cause gastrointestinali. Tra queste si riscontrano:

- gastroenteriti infettive o tossiche;
- condizioni infiammatorie intraperitoneali (ulcera peptica, colecistopatie, pancreatiti, epatiti, malattie infiammatorie croniche intestinali, appendiciti);
- ostruzione meccanica gastrointestinale;
- disordini motori (gastroparesi, neuropatie viscerali, pseudo-ostruzione cronica idiopatica, amiloidosi, sclerodermia ...).

Tra le cause extraintestinali vi sono quelle:

- iatrogene (farmaci anti-infiammatori non-steroidei – FANS –, chemioterapici, antiaritmici, antipertensivi, contraccettivi, antibiotici);
- endocrino-metaboliche (gravidanza, ipertiroidismo, iposurrenalismo, uremia, chetoacidosi);
- neurologiche (ipertensione endocranica, tumori,

infezioni, vasculopatie), vestibolari e psichiatriche (ansia, depressione, anoressia, bulimia ...);

■ intossicazione alcolica.

Il vomito è determinato da una contrazione involontaria della muscolatura addominale e del diaframma associata al rilasciamento del fondo gastrico e dello sfintere esofageo inferiore in coincidenza con un'onda antiperistaltica gigante che parte dal digiuno. Nel vomito sono coinvolti 2 centri midollari bulbari, separati anatomicamente e funzionalmente: il centro del vomito e la zona chemorecettoriale scatenante. Il centro del vomito viene direttamente eccitato da impulsi provenienti dai visceri, dai centri corticali e dalla zona chemorecettoriale. Quest'ultima a sua volta è invece sensibile alle sostanze circolanti venendo eccitata da stimoli chimici (farmaci, tossine) e/o da neurotrasmettitori endogeni (dopamina, serotonina). La zona chemorecettoriale non è tuttavia in grado da sola di indurre il vomito nei casi di alterazioni strutturali del centro del vomito.

Ai fini di una diagnosi etiologica, è importante considerare i seguenti parametri:

- durata (acuto o cronico);
- contenuto;
- relazione con i pasti;
- sintomi e segni associati.

Le principali complicanze del vomito sono rappresentate dalla disidratazione, dai disturbi elettrolitici (alcalosi metabolica), dal calo ponderale e dalle lacerazioni viscerali (sindrome di Mallory-Weiss). Sul piano terapeutico bisogna perciò innanzitutto procedere al riequilibrio idroelettrolitico, eventualmente al posizionamento di un sondino naso-gastrico e poi iniziare la terapia medica specifica.

Disordini dell'appetito e del comportamento alimentare

Con questo temine, si intendono i disturbi caratterizzati da un alterato rapporto sia con il cibo che con il proprio corpo che comporta l'assunzione volontaria e protratta di una dieta sia qualitativamente che quantitativamente incongrua. Possono essere l'unica espressione clinica di una malattia primitivamente psichiatrica come anche una manifestazione precoce di una malattia digestiva e determinare quadri sintomatologici del tutto sovrapponibili, dal punto di vista clinico, a malattie dell'apparato digerente del tutto diverse sul piano etiopatogenetico.

Sono rappresentati principalmente da 2 quadri clini-

ci ben definiti come l'anoressia nervosa e la bulimia nervosa e da un insieme abbastanza eterogeneo di sindromi patologiche clinicamente affini alle precedenti. L'anoressia è caratterizzata da uno stato di magrezza estrema non costituzionale con indice di massa corporea (BMI) < 17,5 e dalla grande paura di ingrassare nonostante il sottopeso. Nella bulimia invece, il criterio specifico sono le abbuffate ricorrenti con frequenza almeno bisettimanale associate a condotte compensatorie (vomito auto-indotto, abuso di lassativi e/o diuretici, esercizio fisico esagerato per controllare il peso).

Non solo nelle fasi iniziali, ma in tutta la loro evoluzione clinica, l'apparato digerente rappresenta il sistema maggiormente interessato sia per i deficit nutrizionali, sia di macro che di micronutrienti, nell'anoressia nervosa che per condotte compensatorie in corso di bulimia. La terapia di questi disturbi richiede l'intervento di varie competenze specialistiche (psichiatra, gastroenterologo, nutrizionista, endocrinologo ...).

Sintomi di pertinenza dell'apparato digerente distale

Meteorismo e distensione addominale

Si intende per meteorismo la percezione di una ritenzione di gas nel lume intestinale spesso non associata ad un reale accumulo. Può essere o meno accompagnato ad una distensione oggettiva dell'addome. È un sintomo molto comune che in ordine di frequenza rappresenta il secondo sintomo, dopo il dolore, riferito dai pazienti con disturbi funzionali intestinali quali sindrome del colon irritabile, stipsi funzionale, dispepsia. Caratteristica tipica è che la sua intensità peggiora nell'arco della giornata, soprattutto dopo i pasti, migliorando fino ad addirittura scomparire la notte. È importante sottolineare che il meteorismo e la distensione non sempre sono associati e vengono attualmente considerati 2 entità diverse.

Il meteorismo rappresenta sicuramente una condizione clinica eterogenea la cui genesi è multifattoriale e per il quale non è possibile identificare un meccanismo fisiopatologico univoco che possa essere applicato a tutti i pazienti. Gli aspetti legati alla fisiopatologia del sintomo "meteorismo" sono infatti ancora largamente sconosciuti e a tutt'oggi non vi è nessuna evidenza che la principale causa del me-

teorismo sia un accumulo eccessivo di gas nell'intestino. L'ipotesi più accreditata identifica alla base del disturbo un'inusuale sensibilità alla distensione della parete intestinale che può essere associata ad un'anomala attività motoria con intrappolamento di aria in particolari distretti intestinali.

Dolore addominale

Il dolore addominale può essere classificato secondo la natura e l'origine: è utile imparare a riconoscerne le caratteristiche, per poterle descrivere il più accuratamente possibile al medico, perché è vitale distinguere per tempo situazioni patologiche di gravità molto diversa (dal semplice mal di pancia da disturbo digestivo, al grave dolore dell'addome "a tavola" delle peritoniti acute). Infatti il dolore addominale può essere causato da molteplici meccanismi sia di danno (per esempio, infiammazione) sia di stimolazione fisiologica (per esempio, distensione gassosa di un viscere cavo).

La necessità di un preciso inquadramento nosologico del dolore addominale, soprattutto quello acuto che per definizione dura da meno di 24 ore, deriva dal fatto che per alcune cause l'intervento chirurgico è di vitale importanza e rappresenta essenzialmente il solo presidio terapeutico (vedi Capitolo "Addome acuto") mentre per altre l'intervento chirurgico, oltre che inutile, può rivelarsi in alcuni casi anche dannoso. Il dolore addominale acuto insorge quando il peritoneo viene interessato dai fenomeni patologici a carico di strutture anatomiche addominali. Il peritoneo è una membrana sierosa di rivestimento dei visceri e della cavità addominale: è composto di due foglietti, uno che ricopre più o meno completamente gli organi (peritoneo viscerale), l'altro che riveste all'interno la parete addominale (peritoneo parietale). Per l'inquadramento del dolore addominale, è utile ricordarne le basi fisiopatologiche:

- essendo i visceri addominali e peritoneo viscerale innervati da poche fibre nervose a conduzione lenta, il dolore viscerale profondo non è ben localizzato ma tormentoso e sordo;
- il peritoneo parietale invece è ricco di fibre nervose a rapida conduzione dando origine ad un dolore acuto e ben localizzato;
- negli organi solidi (fegato, rene) le fibre nervose sono localizzate solo alla capsula per cui il dolore viene avvertito solo in caso di una sua distensione Il dolore viscerale profondo, che origina da recettori

parietali e capsulari dei visceri cavi e parenchimatosi e può essere provocato da stimoli di natura diversa (distensione acuta, spasmo, stimoli chimico-fisici), è quindi mal localizzato e prevalente sulla linea mediana (per convergenza nelle midollo di afferenze viscerali da entrambi i lati) e non in relazione con i movimenti. Si instaura spesso, per via riflessa, una contrazione muscolare di difesa che cede sotto la pressione palpatoria della mano. Le sue localizzazioni possono avere ampia sovrapposizione presentandosi non solo per interessamento di organi di pertinenza dell'apparato digerente ma anche in seguito a stimoli nocicettivi a partenza da organi pertinenti ad altri apparati (urinario, genitale, cardiovascolare). Si localizza nella regione epigastrica quando sono interessati fegato/cistifellea, esofago, stomaco, duodeno e pancreas; nella regione mesogastrica in caso di interessamento del digiuno, ileo, cieco/appendice, colon ascendente e traverso prossimale; nella regione ipogastrica quando sono interessati colon trasverso distale, discendente, sigma. In quest'ultimo quadrante si localizza anche il dolore addominale che origina dall'apparato urinario e, nelle donne, dall'utero e ovaie. Bisogna ricordare inoltre che il dolore viscerale può presentarsi anche come dolore riflesso (i.e.: cistifellea alla scapola destra) per la convergenza su neuroni spinali di afferenze viscerali e somatiche provenienti da siti anatomici diversi ma con la stessa origine metamerica.

Il dolore somatico è invece solitamente ben localizzabile da parte del paziente, viene riferito in una zona precisa della superficie corporea, è accentuato dai movimenti bruschi e/o dai colpi di tosse con conseguente decubito obbligato dei pazienti e non recede con manovre palpatorie. È il classico dolore che contraddistingue l'addome acuto ed è provocato dalla stimolazione delle fibre nervose del peritoneo parietale e/o diaframma.

L'evoluzione di un'appendicite acuta illustra molto bene la differenza tra il dolore viscerale e quello parietale: nelle fasi iniziali, quando cioè l'appendice è infiammata, il dolore che si avverte è vago, leggero e localizzato più o meno intorno all'ombelico (dolore viscerale). A mano a mano che l'infiammazione aumenta, l'appendice si gonfia e si tende, andando a urtare contro il soprastante peritoneo parietale; il dolore diventa, dunque, più intenso e si circoscrive al quadrante inferiore destro dell'addome, proprio in corrispondenza dell'appendice infetta (dolore somatico).

La regione di insorgenza e di eventuale irradiazione, le modalità di manifestazione, la correlazione con eventi fisiologici (ingestione di cibo, evacuazione) o con postura e/o manovre semeiologiche, la durata, le caratteristiche (continuo, "a ondate", gravativo, trafittivo, ecc.) e l'intensità sono semplici "quesiti chiave" che possono e devono aiutare l'operatore a identificare la sede responsabile del dolore e la possibile causa. L'esame obiettivo deve essere di ausilio al fine di meglio delineare i confini del dolore, per valutarne l'elicitabilità con particolari manovre e restringere il campo diagnostico. Il passo successivo all'anamnesi e all'esame obiettivo consta dell'esecuzione di semplici test biochimici che valutano l'associazione del dolore addominale con eventuale alterazione di indici di flogosi, di test di danno epatico e/o di colestasi, di danno pancreatico. Per quanto riguarda l'apparato urinario la semplice esecuzione di un esame delle urine può evidenziare la presenza di batteri, cilindri, globuli rossi e leucociti. Al contrario, anche patologie di interesse cardiovascolare (ischemia miocardica) possono dare luogo a dolore irradiato in regione addominale (epigastrio), talora associato a sintomi neuro-vegetativi di interesse gastroenterologico (nausea, vomito) e pertanto il dosaggio di enzimi miocardiospecifici (creatinchinasi isoenzima cardiaco - CK-MB -, troponina I) può essere utile in particolari situazioni cliniche. Infine, soprattutto in regime di urgenza, il dosaggio della beta-gonadotropina corionica è un test che deve essere richiesto, a prescindere dalla presenza di amenorrea, in quanto gravidanze extra-uterine possono essere responsabili di dolore addominale sino a configurare un addome acuto e, in ogni caso prima di eseguire eventuali esami radiologici.

Il dolore addominale cronico consente un inquadramento diagnostico meno tempestivo. Può essere sia di natura funzionale che organica. I fattori predittivi di una natura organica del dolore sono i seguenti:

- sintomi gastrointestinali: perdita di appetito, ematemesi e/o melena, rettorragia, insorgenza notturna, stabile distensione addominale, precoce sazietà precoce post-prandiale, dolore alleviato o esacerbato dal pasto;
- stato clinico generale: rapido calo ponderale, malnutrizione, anemia, discrasia proteica, stato infiammatorio sistemico (febbre, artralgie, leucocitosi, aumento Proteina C reattiva – PCR-, alterazioni del ritmo sonno-veglia.

Diarrea

La diarrea può essere definita come un aumento del contenuto di acqua nelle feci che si traduce in un aumento della fluidità e del peso delle feci (> 200 g/ die) e/o in un aumento della frequenza delle evacuazioni (> 3/die). La frequenza delle evacuazioni ed il peso delle feci sono influenzati direttamente dalla quantità di acqua assorbita e secreta nel lume intestinale che a sua volta è determinata dal flusso dei soluti osmoticamente attivi e degli elettroliti. Dopo i processi di secrezione e assorbimento nell'intestino tenue arrivano nel colon circa 1-2 litri di fluidi nelle 24 ore. La funzione del colon è soprattutto quella di assorbire l'acqua e gli elettroliti (sodio e cloro) rendendo il contenuto intestinale più solido.

Non è una malattia ma un sintomo di varie condizioni morbose. Nell'algoritmo diagnostico delle diarree vengono innanzitutto distinte, nella pratica clinica, le diarree *acute* (< 3 settimane) da quelle *croniche* (> 3 settimane). Questa distinzione è di grande importanza clinica in quanto nelle diarree acute il principale intervento è la pronta correzione dei disordini idro-elettrolitici e dell'equilibrio acidobase indipendentemente dalla causa eziologica. In quelle croniche invece è l'accertamento diagnostico che assume primaria importanza essendo a questo condizionato la scelta della terapia.

Le diarree acute, della durata inferiore alle 3 settimane, sono caratterizzate da un esordio improvviso e un decorso tumultuoso. Sono per il 70% di natura infettiva o e per il 30% di origine tossica non-infettiva (intossicazioni alimentari, farmaci, eventi ischemici, allergie). Tra le diarree infettive, il 30-40% risultano essere virali (rotavirus, adenovirus), autolimitanti, della durata di 3-5 giorni. Le diarree infettive di origine batterica possono invece essere causate sia dall'azione diretta di una tossina batterica (Vibrio cholerae. Stafilococco aureo. Escherichia coli enterotossigeno, Clostridium perfringens, Clostridium Botulinum, Clostridium difficile) che dall'invasione della mucosa da parte dei batteri stessi (Shigella, Salmonella, Yersinia, E. coli enteropatogeno, Campilobacter digiuni). Le prime hanno un'incubazione breve, la sintomatologia compare dopo 24-48 ore e la guarigione non comporta particolari complicanze. Le diarree causate da invasione della mucosa invece hanno un'incubazione di 2-3 giorni, possono cronicizzare e possono causare una dissenteria, cioè una diarrea con feci commiste a muco-pus e sangue. Le

diarree infettive di origine parassitaria (da protozoi: giardia, entoameba; da nematodi: ascaridi, ossiuri; da cestodi: taenia, echinococco) presentano invece sintomi aspecifici e a volte sono addirittura asintomatiche.

Il principale esame diagnostico è l'esame colturale e parassitologico delle feci che tuttavia non sempre consente la diagnosi, rimanendo circa il 40% dei casi non diagnosticati. Il campione di feci deve essere raccolto durante la fase acuta della malattia prima di iniziare una qualsiasi terapia antibiotica. Per la ricerca dei patogeni enterici, sono necessari 3 campioni prelevati in giorni consecutivi mentre per la ricerca dei parassiti, sono necessari 3 campioni prelevati in giorni *non* consecutivi.

Come precedentemente accennato, la terapia delle diarree acute si basa sulla somministrazione di soluzione reidratanti orali o per via endovenosa, a seconda della gravità, contenenti elettroliti e glucosio. Bisogna evitare un digiuno prolungato e iniziare appena possibile una dieta ricca di carboidrati e proteine, priva di scorie, latte e suoi derivati. La maggior parte dei casi guariscono spontaneamente in breve tempo. Solo nel caso venga identificato un particolare agente patogeno verrà effettuata terapia antibiotica specifica. È bene evitare l'uso di farmaci sintomatici antidiarroici che possono risultare pericolosi in quanto, arrestando l'attività motoria intestinale, rallentano l'eliminazione dell'agente etiologico.

Le diarree *croniche*, della durata superiore alle 3 settimane, sono caratterizzate da un lungo decorso (che può essere anche di mesi o anni) con fasi alterne di remissioni/riaccensioni. L'accertamento diagnostico è di primaria importanza in quanto dalla diagnosi dipende la terapia. Un'accurata anamnesi è mandatoria ed è fondamentale capire cosa il paziente intende per diarrea. Infatti il paziente generalmente dà maggior risvolto alla frequenza delle evacuazioni e alla fluidità delle feci mentre il medico dà più valore al volume ed alle caratteristiche delle feci.

Le diarree croniche vengono il più frequentemente classificate in base al meccanismo fisiopatologico interessato:

- 1. eccesso nel lume di soluti scarsamente assorbibili e osmoticamente attivi che richiamano acqua nel lume:
- 2. aumentata secrezione elettrolitica intestinale;
- 3. danno infiammatorio della mucosa;
- 4. alterata attività motoria.

La diagnosi differenziale è tuttavia spesso complica-

ta in quanto i vari meccanismi possono coesistere. In base alla loro genesi vengono perciò suddivise in:

- 1. Diarree osmotiche causate dalla presenza nel lume intestinale di un eccesso di soluti osmoticamente attivi che determinano una secrezione netta si acqua. Caratteristiche cliniche sono un volume fecale tra i 500-1000 ml e la loro diminuzione o scomparsa con il digiuno. Non sono causa di particolari squilibri elettrolitici e del equilibrio acido-base. In caso di malassorbimento di grassi le feci possono risultare untuose, schiumose, di colorito biancastro e presentano un odore acre e pungente e qualora la quantità di grassi nelle feci è superiore a 7 g/24 ore si parla di steatorrea. Le principali cause di diarrea osmotica sono:
 - insufficienza pancreatica esocrina (pancreatite cronica);
 - patologie della mucosa assorbente: (morbo celiaco, malattia di Whipple, Giardiasi, linfoma);
 - malassorbimento di disaccaridi (lattosio, sorbitolo, fruttosio);
 - riduzione superficie assorbente (fistole, resezioni).
- 2. Diarree secretorie: causate sia da fattori esogeni come tossine batteriche (colera), virus, farmaci (lassativi da contatto) che endogeni quali ormoni e neurotrasmettitori. Presentano un volume fecale maggiore di 1000 ml, non regrediscono con il digiuno, sono prevalentemente notturne e possono causare gravi squilibri elettrolitici che possono portare ad un'acidosi metabolica.
- 3. Diarree infiammatorie dovute ad un danno dell'epitelio intestinale per un'infiammazione della mucosa con conseguenti deficit di assorbimento e perdita di liquidi dalla mucosa danneggiata. Il loro volume fecale è generalmente inferiore ai 500 ml e sono caratterizzate dalla presenza di sangue, muco e pus. Frequentemente sono associate a dolore addominale che regredisce con l'evacuazione, tenesmo e incontinenza. Nei casi di particolare gravità possono causare disidratazione, anemia, alcalosi metabolica. Tra le cause si riscontrano le malattie infiammatorie croniche intestinali (malattia di Crohn MC –, colite ulcerosa CU –), le infezioni batteriche, le coliti attiniche e ischemiche.
- 4. Diarree funzionali: il peso feci è inferiore ai 200 g e la loro caratteristica è l'aumentato numero di evacuazioni. Sono generalmente associate a

disturbi funzionali, quali la sindrome del colon irritabile, od a patologie anorettali quali proctiti, emorroidi, ragadi. In questi ultimi casi si associano ad incontinenza fecale, cioè all'impossibilità di trattenere le feci.

Il procedimento diagnostico delle diarree croniche prevede l'esame chimico-fisico e colturale delle feci, la valutazione del peso feci nelle 24 ore, esami ematochimici per evidenziare stati infiammatori e carenziali e gli esami strumentali (ileocolonscopia con biopsie, radiologia).

Stipsi

È bene ricordare che la stipsi non è una malattia ma un disturbo, cioè un sintomo, caratterizzato da difficoltà e/o insoddisfazione e/o ridotta frequenza dell'atto evacuativo. La sintomatologia soggettivamente avvertita e riferita dal paziente può apparire sproporzionata rispetto ai riscontri obiettivi. È necessario valutarla secondo la seguente definizione standardizzata:

Definizione "operativa" di stipsi cronica:

presenza nell'ultimo anno di meno di 2 evacuazioni a settimana

oppure

- presenza nel 25% delle evacuazioni (senza assunzione di lassativi) di almeno 2 dei seguenti disturbi:
 - meno di 3 evacuazioni a settimana;
 - sforzo durante l'evacuazione;
 - feci dure e caprine;
 - sensazione di evacuazione incompleta o di blocco/ostruzione retto anale;
 - manovre manuali per facilitare l'evacuazione.

La stipsi viene classificata in funzionale/idiopatica ed in secondaria. Nella stipsi *funzionale* o *idiopatica*, non si riconosce una causa organica precisa. In base ai tempi di transito oro-anali (valori normali < 96 ore) viene suddivisa in stipsi:

- da rallentato transito per inertia colica o per iperattività segmentante;
- da alterazioni della fase espulsiva (dissinergia addomino-pelvica).

Nella stipsi *secondaria* invece sono riscontrate cause evidenti quali alterazioni strutturali (stenosi, proctiti, lesioni anali), disordini metabolici (ipotiroidismo, diabete ...), malattie o lesioni neurologiche (paraplegia, sclerosi multipla, Parkinson), assunzione di farmaci (calcio-antagonisti, diuretici, ...)

Sintomi di pertinenza dell'apparato epato-biliare

Ittero e subittero

Per ittero si intende la colorazione giallastra della cute e delle mucose visibili che consegue all'accumulo della bilirubina nel siero sopra il valore di 2,5 mg/100 ml. Per subittero si intende il colorito giallastro delle sclere che si manifesta in genere per valori di bilirubinemia superiori a 1,5 mg/100 ml. La bilirubina è un pigmento che deriva dal catabolismo dell'emoglobina, insolubile in acqua (i.e.: bilirubina indiretta) che normalmente viene secreto, dopo essere coniugata (i.e.: bilirubina diretta), nella bile. I valori sierici di bilirubina dipendono dall'equilibrio tra la sua formazione (emocateresi) e il suo metabolismo.

Classificazione fisiopatologica degli itteri

- 1. Itteri da iperproduzione della bilirubina
- Emolisi
- Eritropoiesi inefficace

2. Itteri da alterato metabolismo epatico della bilirubina

- Itteri congeniti per:
 - difettosa coniugazione: sindrome di Crigler-Najjar;
 - difettosa coniugazione e captazione: sindrome di Gilbert;
 - difettosa escrezione: sindrome di Dubin-Johnson e sindrome di Rotor.
- Itteri acquisiti per:
 - difettosa captazione e trasporto: epatiti acute, croniche e da farmaci;
 - difettosa coniugazione: da latte materno, da farmaci
- Itteri da ostacolato deflusso della bilirubina

Quando il processo fisiologico di secrezione della bile o il suo deflusso nel duodeno vengono alterati si sviluppa una sindrome clinica definita *colestasi* caratterizzata dalla ritenzione nel fegato e nel compartimento ematico di una o più sostanze normalmente secrete nella bile. Le manifestazioni cliniche della colestasi sono conseguenti alla ritenzione nel sangue dei costituenti biliari e al ridotto o assente deflusso di bile nell'intestino. La ritenzione di bilirubina, prevalentemente coniugata, comporta una colorazione giallastra della cute, l'ittero. A ciò pos-

sono associarsi un'incrementata eliminazione urinaria e una ridotta formazione fecale di pigmenti biliari che determinano l'escrezione di urine ipercromiche (color marsala o anche più scure) e di feci ipocoliche o biancastre. Il prurito è un'altra manifestazione clinica della colestasi attribuita alla ritenzione di sostanze pruritogene. La ritenzione di lipidi biliari porta essenzialmente allo sviluppo di ipercolesterolemia. Quando molto evidente e prolungata può condurre alla formazione di depositi cutanei di colesterolo, xantelasmi o xantomi piani, che appaiono come placche giallastre inizialmente localizzate alla palpebra superiore in vicinanza del canto interno dell'occhio. Nelle sindromi colestatiche di lunga durata il ridotto afflusso di bile nell'intestino può portare a malassorbimento di grassi e di vitamine liposolubili, i cui segni e sintomi non sono però frequenti. Il malassorbimento clinicamente manifesto porta alla steatorrea, ovvero l'emissione di feci malformate, untuose e maleodoranti, generalmente seguita da calo ponderale.

Ascite

Con il termine "ascite" (dal greco otre, botte, pancione) si definisce la presenza di liquido libero in cavità peritoneale. Numerose malattie possono provocare la formazione di ascite. Nel mondo occidentale la causa più frequente è tuttavia rappresentata dalla cirrosi epatica, responsabile da sola di oltre 1'80% di tutti i casi. In ordine decrescente di frequenza seguono: forme a eziologia mista, caratterizzate dalla presenza concomitante di due diverse patologie (es. cirrosi epatica e carcinomatosi peritoneale), neoplasie (in particolare carcinoma gastrico, ovarico, mammario e linfomi), insufficienza cardiaca e tubercolosi peritoneale. Cause più rare, responsabili complessivamente di non più del 5% di tutti i casi di ascite, sono rappresentate da: malattie del fegato diverse dalla cirrosi (epatite alcolica, epatite acuta fulminante), disturbi circolatori del sistema venoso portale, delle vene sovraepatiche e della cava inferiore (trombosi portale, malattia veno-occlusiva, sindrome di Budd-Chiari, pericardite costrittiva), pancreatite acuta, compressione del dotto toracico, perforazione della colecisti o delle vie biliari, patologie in grado di provocare grave ipoalbuminemia (sindrome nefrosica, enteropatia proteino-disperdente, malnutrizione severa).

Nella maggior parte dei pazienti con ascite è gene-

ralmente presente una storia clinica di epatopatia o una diagnosi gia accertata di cirrosi, generalmente correlata al virus dell'epatite C (HCV) o alcolica; può tuttavia capitare che un paziente, ricoverato per un improvviso aumento di volume dell'addome, ignori di essere affetto da malattie croniche di fegato. In questi casi occorre indagare sul consumo di alcolici e sull'eventuale presenza di altri fattori di rischio (storia di tossicodipendenza, emotrasfusioni, tatuaggi, piercing, ecc.), tenendo presente che l'esposizione potrebbe essersi verificata a distanza di tempo tale da essere stata dimenticata dal paziente, ma non trascurando neppure l'ipotesi che l'ascite possa dipendere da cause diverse dalla cirrosi. Una diagnosi di ascite neoplastica deve primariamente essere presa in considerazione in pazienti con perdita progressiva di peso e dolore addominale; quest'ultimo e infatti generalmente assente in pazienti con ascite da cirrosi. In pazienti con ascite cardiogena e comunemente presente una storia di cardiopatia, mentre i pazienti con peritonite tubercolare spesso accusano febbre, dolore addominale e sensazione di grave malessere generale.

Nell'effettuare l'esame obiettivo, occorre innanzitutto pensare che una distensione dell'addome può essere anche dovuta a epatosplenomegalia massiva, distensione gassosa dell'addome, obesità e, più raramente, a voluminose neoplasie. All'ispezione con paziente in posizione supina, se la quantità di liquido e imponente, l'addome si presenta disteso e la cicatrice ombelicale può essere estroflessa. L'aumento di pressione intra-addominale può favorire la comparsa di ernie e di edema scrotale e penieno; inoltre possono essere presenti edemi declivi, localizzati a livello pretibiale oppure in regione sacrale, in caso di prolungato allettamento. Il rilievo di reticoli venosi superficiali, decorrenti dall'inguine verso i margini costali, suggerisce la presenza di ipertensione portale, mentre la presenza di eritema palmare e di spider naevi orienta per un'ascite da cirrosi epatica.

Encefalopatia portosistemica

L'encefalopatia epatica è una sindrome neurologica caratterizzata da alterazioni della coscienza, della personalità e della funzione neuromuscolare. L'encefalopatia epatica si presenta in circa il 20% dei pazienti nel corso della storia naturale della cirrosi ed e particolarmente frequente (oltre il 50%) nei pazienti

che, a causa delle complicazioni dell'ipertensione portale, sono stati sottoposti a interventi di *shunt* porto-sistemico chirurgici o angiografici. Sulla base della gravità dei sintomi l'encefalopatia viene definita di grado I, II, III o IV.

Grado I: lieve confusione e disorientamento, disturbi della personalità e improvvisi cambiamenti dell'umore (riferiti dal paziente e/o dai familiari). Alterazioni del ritmo del sonno, difficoltà nella scrittura, parola lenta e impacciata. Sporadico *flapping tremor*.

Grado II: accentuazione dei sintomi presenti nel grado I, tremore evocabile ma anche spontaneo, talvolta ipereccitabilità.

Grado III: profonda alterazione dello stato di coscienza con confusione e grossolano disorientamento. Il paziente è risvegliabile e reattivo agli stimoli verbali e sensoriali.

Grado IV: coma senza risposta agli stimoli verbali e dolorifici.

Il più delle volte l'encefalopatia insorge in seguito a "fattori precipitanti" che è importante riconoscere sia per il trattamento del paziente sia per prevenire eventuali episodi successivi. Le cause "scatenanti" di encefalopatia che si riscontrano con maggiore frequenza sono la stipsi, le emorragie digestive, le infezioni, gli squilibri elettrolitici, le diete iperproteiche, l'uso di benzodiazepine o l'eccesso di diuretici.

Principali patologie dell'apparato digerente

Dispepsia, malattie acido-correlate e gastriti

Rappresentano le principali sindromi dell'apparato digerente prossimale. Si intende per *dispepsia*, una sindrome caratterizzata dalla presenza predominante di dolore e/o fastidio localizzato prevalentemente nella parte centrale dei quadranti superiori dell'addome (epigastrio) che può avere un'eziologia organica (malattie acido-correlate, malattie bilio-pancreatiche, malattie sistemiche quali il diabete e l'insufficienza renale cronica) o funzionale non risultando correlata ad alterazioni o specifiche cause strutturali o biochimiche. La dispepsia funzionale può presentarsi sia con sintomi peggiorati dall'assunzione del cibo che con il solo dolore. I segni e sintomi di allarme che indirizzano verso una patologia organica e per i quali è d'obbligo un iter diagnostico accurato sono:

- 1. età superiore ai 45 anni;
- 2. calo ponderale;
- 3. melena/ematemesi;
- 4. anemia:
- 5. disfagia;
- 6. uso di FANS;
- scarsa o assente risposta a terapia antisecretoria e/o ricomparsa dei sintomi alla sospensione.

Per *malattie acido-correlate* si intendono invece quelle malattie che traggono beneficio dalla terapia antisecretoria. La loro patogenesi dipende essenzialmente da uno squilibrio tra fattori aggressivi (secrezione acido-peptica) e difensivi (barriera mucosa, muco). Esse sono rappresentate da:

- malattia da reflusso gastroesofageo;
- malattia peptica;
- gastropatia da FANS.

Malattia da reflusso gastroesofageo

Rappresenta la più frequente patologia dell'apparato digerente superiore e presenta un ampio spettro clinico. I sintomi che la caratterizzano, cioè la pirosi ed il rigurgito sono dipendenti dal reflusso patologico di materiale dallo stomaco in esofago. Tuttavia non vi è correlazione tra grado di reflusso, gravità della sintomatologia e manifestazioni endoscopiche vale a dire i sintomi e le lesioni possono non essere contemporaneamente presenti. Dal punto di vista sintomatico si possono distinguere forme tipiche, nelle quali predominano pirosi e rigurgito, e forma atipiche nelle quali il quadro clinico è dominato da sintomi quali il dolore toracico, disturbi respiratori (tosse cronica, asma ...) od otorino-

laringoiatrici (faringiti, laringiti). Solo una piccola parte dei pazienti presenta delle complicanze rappresentate dall'emorragia, stenosi, metaplasia intestinale (esofago di Barrett) e adenocarcinoma.

È una condizione clinica ad eziologia multifattoriale derivante da uno squilibrio tra fattori aggressivi e difensivi. Tra i primi riscontriamo la secrezione acido-peptica e quella bilio-pancreatica. I meccanismi difensivi sono invece rappresentati da:

- la barriera antireflusso rappresentata dalla pressione dello sfintere esofageo inferiore, la compressione esterna diaframmatica, la posizione intraddominale del LES (*Lower Esophageal Sphincter*), il legamento frenoesofageo e l'angolo di His;
- la peristalsi esofagea (secondaria) da cui dipende il tempo di esposizione della mucosa esofagea ad un pH < 4;
- 3. l'integrità delle tight junctions dell'epitelio;
- 4. lo svuotamento gastrico;
- 5. l'effetto chimico della saliva.

Il singolo fattore di maggior rilevanza patogenetica è tuttavia il rilasciamento inappropriato e transitorio dello sfintere esofageo inferiore.

L'approccio è sostanzialmente clinico e la diagnosi si basa su un'attenta anamnesi mirata al riconoscimento dei sintomi tipici e sull'assenza di segni o sintomi di allarme che richiedono una più approfondita indagine strumentale, in particolare endoscopica. L'esame obiettivo e le indagini di laboratorio di routine non forniscono elementi utili ai fini diagnostici. Altri esami diagnostici sono la pHmetria e l'impedenziometria delle 24 ore. La terapia si basa, in funzione della gravità, sulla modificazioni dello stile di vita (eliminazione di particolari alimenti, sospensione del fumo, calo ponderale ...), terapia antisecretoria con inibitori della pompa protonica, la terapia endoscopica e chirurgica.

La malattia peptica

È una soluzione di continuo della mucosa (cratere ulceroso) che si estende oltre la *muscolaris mucosae* (tale caratteristica la distingue dalle erosioni, che, al contrario, non oltrepassano questo strato) e che persiste per l'azione acido-peptica del succo gastrico. La sua sede prevalente è lo stomaco o il duodeno. La patogenesi è multifattoriale e dipende dall'equilibrio tra fattori aggressivi e difensivi della mucosa. L'ulcera si forma quando i meccanismi di difesa e

riparazione non riescono ad arrestare il danno acuto della membrana basale. L'ulcera peptica non è però il semplice risultato di un difetto dei meccanismi che regolano la secrezione acida o le difese della mucosa; piuttosto, l'ulcera si sviluppa quando tali meccanismi vengono turbati da altri fattori che si sovrappongono, quali l'infezione da *H. pylori* o l'assunzione di FANS.

L'infezione dal *H. pylori* che causa sempre un'infiammazione della mucosa gastrica, sembra rappresentare un'importante prerequisito per lo sviluppo della lesione. Questo batterio è un microrganismo Gram-negativo flagellato, produttore di ureasi, che colonizza la mucosa gastrica localizzandosi tra il muco e la superficie delle cellule epiteliali. Tramite l'ureasi, scinde l'urea presente nel lume e produce ioni ammonio che lo proteggono dall'azione del acido cloridrico. Il suo ruolo patogenetico nella malattia peptica è ormai accertato:

- 1. più del 95% dei pazienti con ulcera duodenale e dell'80% dei pazienti con ulcera gastrica hanno l'infezione da *H. pylori*;
- 2. la recidiva dell'ulcera sia gastrica sia duodenale è drammaticamente ridotta dopo l'eradicazione dell'infezione;
- 3. l'ulcera duodenale si sviluppa con maggiore frequenza in pazienti *H. pylori* positivi. Tuttavia solo il 15% dei pazienti *H. pylori* positivi sviluppa malattia peptica lasciando ipotizzare che anche altri fattori (genetici, ambientali) concorrano nello sviluppo dell'ulcera. Un evento raro di malattia peptica è invece rappresentato da condizioni di ipersecrezione acida gastrica quali quella associata alla presenza di un gastrinoma (i.e.: sindrome di Zollinger Ellison).

Per riassumere, i fattori aggressivi sono rappresentati:

- 1. dalla secrezione acido-peptica;
- 2. dai fattori ambientali (fumo, dieta, stress);
- 3. dai co-fattori esogeni (H. pylori, FANS).

La secrezione acida svolge un ruolo fondamentale in quanto "se non c'è acido, non c'è ulcera" (non si ha ulcera nella gastrite cronica atrofica, la terapia antisecretoria guarisce l'ulcera). I meccanismi difensivi sono invece rappresentati:

- dalla secrezione di muco e bicarbonati che mantengono il pH in contatto con le cellule epiteliali neutro:
- 2. dalle *tight junctions* epiteliali che rappresentano una barriera alla retrodiffusione degli ioni idrogeno;

 dalla particolare irrorazione sanguigna intramucosa delle ghiandole gastriche. Un'ulteriore meccanismo di difesa sembra essere svolto dalle prostaglandine prodotte dai mastociti della lamina propria che inibiscono le cellule produttrici di acido e stimolano le cellule mucose a secernere muco.

Il sintomo più comune dell'ulcera peptica è il dolore epigastrico, descritto spesso come crampiforme, urente, sordo o fastidioso: compare da 1 a 3 ore dopo i pasti, spesso nelle prime ore notturne, ed è alleviato dall'assunzione di cibo e dagli antiacidi. Non sempre però l'ulcera peptica si manifesta con il dolore; talvolta sono presenti nausea e vomito o altri sintomi dispeptici, quali gonfiore ed eruttazioni; raramente poi, tipicamente nei pazienti anziani o in coloro che fanno uso di FANS, non è presente alcun sintomo, e l'ulcera si può manifestare con una complicanza quale l'emorragia o la perforazione. Il 15-20% dei pazienti con ulcera peptica presenta un'emorragia, che si manifesta con ematemesi e/o melena, nel corso della storia della malattia. Tale complicanza è più frequente in caso di ulcera duodenale o in caso di uso dei FANS, La perforazione, meno comune dell'emorragia, è caratterizzata dall'improvvisa insorgenza di un severo dolore addominale, seguito rapidamente da segni di irritazione peritoneale. L'esame radiologico diretto mostra aria libera in addome. La penetrazione consiste nell'attraversamento, da parte della lesione ulcerativa, di tutta la parete del viscere, processo che viene limitato da aderenze fibrose peritoneali o dalle strutture adiacenti. Altra complicanza delle lesioni antro-piloriche è la stenosi pilorica con una prevalenza è di circa il 2%, che si presenta il più frequentemente con il vomito.

L'esame obiettivo e le indagini di laboratorio di routine non forniscono elementi utili ai fini diagnostici. L'indagine di prima scelta deve essere considerata l'endoscopia del tratto digestivo superiore con l'esecuzione di prelievi bioptici che consentono la diagnosi di infezione da *H. pylori*. La presenza di *H. pylori* può anche essere ricercata tramite *breath test* con urea marcata con C13, determinazione nelle feci degli antigeni fecali, il dosaggio degli anticorpi sierici.

La gastropatia da FANS

Questi farmaci svolgono un ruolo patogenetico tutt'altro che secondario: sono causa del 90% di erosioni gastriche ed il 40-60% dei pazienti ricoverati per emorragia gastroenterica massiva risulta in tratta-

mento con FANS. Questi farmaci possono produrre un danno mucoso, che può variare da lesioni superficiali a vere e proprie lesioni ulcerative, attraverso due meccanismi patogenetici:

- 1. una azione topica diretta, che produce un danno superficiale, legate alle caratteristiche chimiche di questi composti. I FANS sono degli acidi organici deboli (indissociati a pH acido) liposolubili che penetrano nelle cellule dell'epitelio di superficie. Una volta raggiunto un ambiente a pH neutro, essi si dissociano, rimangono intrappolati nell'epitelio e causano danno cellulare.
- 2. Una azione sistemica che si esplica essenzialmente attraverso il blocco della sintesi delle prostaglandine per inibizione della ciclo-ossigenasi con conseguente inibizione della secrezione di muco e bicarbonati, riduzione del flusso sanguigno a livello della mucosa e quindi una riduzione dei meccanismi di difesa sopra descritti. Parallelamente vi è anche una inibizione della cicloossigenasi delle piastrine che aumenta il rischio emorragico. La riduzione del pH al di sotto di 5,4 inoltre altera i sistemi di coagulazione favorendo la lisi dei coaguli intragastrici.

Tranne che per l'aspirina che può indurre danno locale, gli effetti degli altri FANS sono prevalentemente di natura sistemica. Il loro effetto gastrolesivo non si manifesta immediatamente ma nell'arco delle 24 ore. Sono stati recentemente sintetizzati FANS che inibiscono specificatamente la cicloossigenasi inducibile (COX2) coinvolta nella sintesi delle proteine pro-infiammatorie lasciando attiva la cicloossigenasi costitutiva (COX1) responsabile della sintesi di prostaglandine protettive. Non è stata tuttavia riportata una minore gastrolesività per questi nuovi composti.

Sono stati identificati i fattori di rischio per lo sviluppo di malattia peptica nei pazienti in terapia cronica con FANS, che in ordine di importanza sono:

- 1. una pregressa malattia peptica;
- 2. il concomitante impiego di corticosteroidi;
- 3. gli alti dosaggi di FANS;
- 4. il concomitante impiego di anticoagulanti;
- 5. un'età > 60 anni.

Per *gastrite* si intende un danno della mucosa gastrica associato alla presenza di un infiltrato infiammatorio di linfociti e/o granulociti neutrofili. È quindi una diagnosi istologica e non clinica. La principale causa è l'infezione da *H. pylori* che a seconda della loca-

lizzazione gastrica (antro, corpo/fondo) può portare allo sviluppo di lesioni peptiche o di atrofia. Quest'ultima condizione, definita gastrite cronica atrofica, rappresenta una lesione pre-cancerosa a maggior rischio di sviluppo di neoplasia. Le manifestazioni cliniche della gastrite cronica da *H. pylori* sono in genere povere di sintomi. Nel 10-20% dei soggetti si può presentare con una sindrome dispeptica. La presenza di gastrite cronica, nel caso interessi la parte prossimale acido-secernente dello stomaco, si può manifestare con l'insorgenza di anemia, sia macrocitica da carenza di vitamina B12, sia microcitica da carenza di ferro. Anche in questo caso i soggetti non presentano sostanzialmente disturbi gastrici.

Disturbi motori gastrointestinali

I principali disturbi da alterata motilità gastro-intestinale sono:

- acalasia:
- gastroparesi;
- pseudo-ostruzioni intestinali ricorrenti (ostruzione intestinale senza ostacolo meccanico);
- megacolon congenito (morbo di Hirshprung).

L'attività motoria gastrointestinale è sotto stretto controllo del sistema nervoso enterico (SNE) localizzato lungo tutto il tubo digestivo e costituito dal complesso di neuroni, raccolti in gangli nel contesto della parete intestinale. Il SNE racchiude una quantità di neuroni pari a quelli presenti nel midollo spinale cosi che si parla dell'esistenza di un vero e proprio "mini-cervello" in grado di coordinare le varie attività del tratto gastro-intestinale. Esso è costituito come il sistema nervoso centrale da neuroni sensitivi, interneuroni e neuroni effettori/motori. La sua attività è strettamente integrata a quella del sistema nervoso autonomo (SNA) e del sistema nervoso centrale (SNC) anche se esso mantiene la capacità di svolgere complesse funzioni, tra le quali quella motoria, anche dopo resezione dell'innervazione estrinseca.

A differenza delle secrezioni intestinali che sono sotto più stretto controllo del sistema endocrino gastrointestinale, il controllo dell'attività motoria viene quasi esclusivamente svolto dal SNE. Infatti in virtù dell'interazione esistente fra i neuroni sensitivi, gli interneuroni e le cellule nervose effettrici il SNE innesca una serie di risposte motorie tipiche fra cui il riflesso peristaltico e il complesso motorio migrante interdigestivo rappresentato da una contrazione che

percorre l'intestino dallo stomaco alla valvola ileociecale a digiuno per ripulire il lume intestinale dalla presenza di eventuale residui prima dell'assunzione del successivo pasto.

Un primo fondamentale ruolo svolto dal SNE tramite i neuroni effettori è di regolare il grado di contrattilità della muscolatura liscia della parete intestinale, che si trova in perenne stato di autoeccitazione e quindi di regolarne la risposta. Così, se i neuroni effettori rilasciano trasmettitori inibitori, essi riducono o annullano la risposta eccitatoria della muscolatura circolare; al contrario, se rilasciano neurotrasmettitori eccitatori, facilitano e aumentano la risposta contrattile. In assenza del controllo del SNE, la parete muscolare gastrointestinale sarebbe in uno stato di continua contrazione che, di fatto, impedirebbe ogni forma di sequenza motoria integrata basata, invece, sull'ordinato susseguirsi di fasi di rilasciamento e di contrazione (peristalsi).

In patologie nelle quali tale innervazione viene a mancare o è difettosa (acalasia esofagea, megacolon congenito) si osserva la perdita del controllo inibitorio, che determina una condizione di ipercontrattilità dei segmenti alterati che non permette il movimento aborale della fase di inibizione, condizione essenziale per l'instaurarsi della peristalsi, né il rilasciamento dello sfintere posto distalmente (sfintere esofageo inferiore nell'acalasia e sfintere anale interno nel megacolon congenito), impedendo il passaggio del contenuto.

Come precedentemente affermato il SNE è sottoposto all'azione del SNC e del SNA che esercitano un'azione di modulazione, conseguentemente patologie di questi due distretti possono tramutarsi in alterazioni gastrointestinali di tipo motorio per un effetto sia eccitatorio che inibitorio. Gravi disturbi gastrointestinali si osservano in malattie del SNC come il Parkinson, la sclerosi multipla, le lesioni traverse del midollo (paraplegia), la spina bifida, e nelle disautonomie.

Una interazione tra SNC e SNE si osserva anche a livello della psiche: variazioni dell'attività gastroenterica si possono osservare in condizioni di stress, di ira, o per riflesso condizionato. Così gli stress psicologici e le risposte emozionali allo stress possono creare sintomi alterando direttamente la funzione gastrointestinale o esaltando, la risposta sensitiva agli stimoli viscerali.

Alterazioni motorie gastro-intestinali si osservano anche nelle patologie sistemiche di tipo muscolare (dermatomiosite, le distrofie muscolari), per coinvolgimento della muscolatura intestinale. Queste alterazioni si tramutano in sintomi non distinguibili nella modalità di presentazione clinica da quelli causati dalle malattie neurologiche. Per questo motivo questi pazienti, anche avendo una diagnosi etiologica, hanno bisogno di attenti studi funzionali, cioè indirizzati non a vedere la morfologia dell'organo interessato, bensì il modo di comportarsi. A questo scopo vengono usati esami radiologici dinamici (studio della deglutizione, defecografia), ecografici (svuotamento gastrico), manometrici.

Enteropatie: concetti di maldigestione e malassorbimento

Gli alimenti, per essere assorbiti, devono prima venire digeriti: un'alterata digestione pertanto condizionerà il successivo assorbimento intestinale. Si intende per digestione l'idrolisi delle sostanze alimentari in piccole molecole. Inizia nel cavo orale con le amilasi salivari, continua nello stomaco con l'acido e la pepsina e prosegue distalmente con l'azione degli enzimi pancreatici e dei sali biliari nel duodeno e l'azione delle disaccaridasi ed oligopeptidasi presenti sui microvilli intestinali. L'as-

Tabella II. Classificazione delle cause di malassorbimento.				
Fase luminale		Contaminazione batterica dell'intestino tenue		
		Riduzione del <i>pool</i> degli enzimi pancreatici e dei sali biliari		
Fase mucosale		Malattia celiaca		
		Malattia di Crohn		
		Malattie infettive (malattia di		
		Whipple, parassitosi intestinali)		
		Enterite eosinofila		
		Enterite attinica		
		Enteropatia autoimmuni		
		(Graft-versus-Host Disease)		
		Intestino corto		
		Neoplasie dell'intestino tenue		
		(adenocarcinomi, linfomi,		
		sindromi polipoidi)		
		Deficit di disaccaridasi		
Fase distributiva		Linfangectasia intestinale		

sorbimento avviene invece ad opera della mucosa intestinale con un contributo importante svolto dalla componente motoria sia del tratto intestinale stesso che dei microvilli che consente l'intimo contatto tra sostanza nutritive ed enterociti e la rimozione del materiale assorbito da parte del sistema linfatico. La motilità intestinale induce un'amplificazione fisiologica che si associa a quella anatomica. L'organo deputato all'assorbimento è l'intestino tenue dove i vari nutrienti vengono assorbiti lungo tutta la sua superficie. La riserva funzionale dell'organo è pertanto assai ampia. Tuttavia alcuni elementi (ferro, vitamine idrosolubili) sono prevalentemente assorbiti nel tratto prossimale, cioè prevalentemente nel digiuno, mentre altri (sali biliari e vitamina B12) solo nell'ileo terminale.

Nel processo di digestione e assorbimento intestinale dei nutrienti si possono distinguere varie fasi. La prima più propriamente digestiva (*fase luminale*) viene svolta dagli enzimi pancreatici e dai sali biliari. Le altre 2, responsabili dell'assorbimento, vengono svolte dagli enterociti della mucosa (*fase parietale*) e dai vasi linfatici (*fase extraparietale*)

La fase luminale può essere alterata per:

- deficit di produzione di enzimi pancreatici con alterata idrolisi degli alimenti (i.e.: pancreatite cronica);
- per inattivazione degli enzimi da parte di un eccessivo carico di acido cloridrico (i.e.: sindrome di Zollinger Ellison);
- per ridotta disponibilità di acidi biliari (ridotta sintesi, alterata secrezione, inattivazione da parte del pH/batteri/farmaci, aumentate perdite) con alterata solubilizzazione dei grassi;
- per alterato transito (resezione, alterata motililità, disturbi endocrini);
- per competizione nutritiva (i.e.: overgrowth batterico).

La fase *parietale*, anche definita mucosale, può essere alterata per:

- disfunzione o perdita degli enterociti vale a dire della massa cellulare assorbente (patologia diffusa della mucosa intestinale, resezione chirurgica);
- deficit selettivi di enzimi prodotti dagli enterociti. La fase *extraparietale*, anche definita distributiva, cioè quella di trasporto e rimozione dei nutrienti assorbiti, può essere alterata per:
- ostruzione linfatica;
- insufficienza vascolare.

Un'alterazione di uno o più di questi processi com-

porterà l'instaurarsi di quadri clinici definiti di *mal-digestione* e *malassorbimento*. Questi termini, spesso usati come sinonimi, rappresentano invece due condizioni diverse, che possono anche coesistere, ma che riconoscono meccanismi patogenetici diversi. Per maldigestione si intende l'alterazione dei processi enzimatici che trasformano gli alimenti in molecole assorbibili; per malassorbimento la riduzione dell'assorbimento di uno o più nutrienti. Si parlerà rispettivamente di malassorbimento selettivo/parziale (i.e.: deficit di lattasi, malassorbimento di vitamina B12) o generalizzato (i.e.: malattia celiaca grave o enteropatie infettive).

Quadro clinico

I sintomi edi segni causati dal malassorbimento possono essere schematicamente distinti in 2 grandi gruppi:

- 1. sintomi/segni dovuti alla persistenza nell'intestino dei nutrienti malassorbiti;
- 2. sintomi/segni dovuti al mancato assorbimento di un particolare nutriente.

Nel primo gruppo, troviamo essenzialmente la diarrea e il calo ponderale che possono essere associati a dolore addominale e meteorismo. Con questo termine si intende l'aumento dei gas all'interno del lume intestinale che si sviluppano per la fermentazione degli zuccheri malassorbiti ad opera della flora batterica intestinale e soprattutto colica. Nel secondo gruppo si riscontrano sintomi extraintestinali quali l'anemia, i crampi muscolari, le parestesie come anche ecchimosi (deficit di vitamina K), fragilità ungueale (deficit di ferro), cheilite, dermatiti, glossiti (deficit complesso B), edemi, afte, tetania (deficit di calcio), ecc.

Indipendentemente dalla causa che lo ha provocato, il malassorbimento di un determinato nutriente darà luogo ai sintomi e segni sempre identici. Il malassorbimento di carboidrati causa, per osmosi diarrea acquosa, distensione addominale e flatulenza; quello di lipidi invece provocherà steatorrea (aumento del contenuto di grassi nelle feci) e perdita di peso; quello proteico alterazioni del trofismo muscolare, edemi, ascite e persino anasarca da ipoproteinemia e, nel bambino, arresto della crescita.

Anche per quanto riguarda l'assorbimento di ferro, acido folico, vitamina B12 e A, le manifestazioni cliniche saranno sempre identiche e andranno dall'anemia micro- o macrocitica, alle afte, alla cheilite sino all'interessamento neurologico più o meno severo. Da ricordare che dolori ossei, facilità alle frat-

ture, osteopenia, parestesie e tetania possono essere indici di alterato assorbimento di calcio, magnesio e vitamina D, mentre le ecchimosi e la facilità al sanguinamento devono far sospettare un deficit di vitamina K. Essendo vitamine liposolubili il loro deficit si manifesta in caso di steatorrea. Astenia marcata, flaccidità muscolare e riduzione dei riflessi osteotendinei indurranno a sospettare un malassorbimento di sodio, potassio e magnesio.

Procedimento diagnostico

La diagnosi di malassorbimento è complessa in quanto oggigiorno si osservano solo raramente le forme conclamate mentre si riscontrano sempre più frequentemente forme più paucisintomatiche, cioè povere di sintomi. È quindi necessaria un'accurata anamnesi ed un attento esame obiettivo per evitare di sottoporre il paziente ad esami indaginosi e costosi. La valutazione dello stato di nutrizione deve comprendere l'anamnesi nutrizionale segnalando con precisione ogni variazione di peso corporeo e calcolare l'indice di massa corporeo dato dal rapporto tra peso (kg) e altezza (m²). Altri indici utili nella valutazione dello stato di nutrizione sono i livelli sierici di alcuni parametrici biochimici (albumina, transferrina, colesterolo) e alcun parametri immunologici quali la conta linfocitaria.

Per quanto riguarda la diagnosi strumentale la metodica di scelta più accurata è la biopsia endoscopica intestinale soprattutto per le patologie mucosali che però è possibile solo nei casi in cui le enteropatie interessino i tratti più prossimali (digiuno) o distali (intestino tenue) dell'intestino. Nel caso di lesioni segmentarie o di quelle localizzate nei tratti intermedi si potrà procedere con la radiologia (Rx tenue seriato, clisma del tenue) o con la risonanza magnetica nucleare. Negli ultimi anni per la diagnosi delle enteropatie viene utilizzata anche l'ecografia con mezzo di contrasto e la videocapsula endoscopica.

Malattia celiaca

Definizione

La celiachia, anche definita enteropatia glutine-dipendente, è una malattia cronica conseguente all'ingestione di glutine con la dieta in soggetti geneticamente predisposti. Tale "intolleranza" provoca un danno della mucosa dell'intestino tenue evidenziabile istologicamente che si risolve con l'eliminazione del glutine dalla dieta. Sono state identificate le porzioni "antigeniche" responsabili della malattia e cioè le frazioni proteiche alcool-solubili di frumento (glutenina, gliadina), orzo (ordeina), segale (secalina) e avena (avenina).

Epidemiologia

La malattia celiaca presenta in Italia una prevalenza di circa 1:200, se si considerano anche i casi asintomatici, diagnosticati in corso di screening di popolazione. La percentuale di familiarità varia dal 2 al 20%. La malattia non si trasmette secondo le classiche leggi mendeliane: probabilmente più geni sono implicati e un ruolo rilevante è svolto da fattori ambientali al momento non identificati.

Patogenesi

Il meccanismo patogenetico della celiachia sarebbe di tipo immunologico (autoimmunitario). Il glutine (o meglio la gliadina) provocherebbe una risposta antigenica specifica da parte dei T linfociti della lamina propria con produzione di fattori dell'infiammazione (citochine) responsabili del danno sugli enterociti. Tale ipotesi è avvalorata dalla presenza di autoanticorpi circolanti (antiendomisio e antitransglutaminasi), dall'infiltrazione della mucosa da parte di T-linfociti e dalla frequente associazione della malattia celiaca con altre patologie autoimmunitarie (tiroiditi, diabete mellito tipo I, ecc.).

Quadro clinico

Si possono riconoscere, in modo schematico, tre modalità di presentazione:

- forma classica caratterizzata da una tipica sindrome da malassorbimento e cioè diarrea, steatorrea, dolore addominale, dimagramento, deficit nutrizionali multipli;
- 2. forma pauci- o monosintomatica: i sintomi possono essere intestinali o extraintestinali. Tale quadro clinico è oggi più frequentemente riconosciuto e rende conto del maggior numero di soggetti diagnosticati, proprio per la maggiore attitudine del medico a cercare la malattia quando si trova di fronte a sintomi o segni aspecifici ma non altrimenti spiegabili. Dal punto di vista gastrointestinale possono essere presenti sintomi del tutto aspecifici come meteorismo, alvo alterno, dispep-

sia. A livello extra-intestinale possono essere presenti numerosi segni ciascuno dei quali è indice di un alterato assorbimento e deve far nascere il sospetto di una sottostante patologia intestinale, anche se si presenta isolatamente:

- anemia sideropenica o macrocitica;
- petecchie, ecchimosi, deficit della coagulazione;
- osteopenia con fratture spontanee, ipostaturismo, rachitismo;
- tetania, parestesie, neuropatie periferiche;
- stomatite aftosa, ipoplasia dentale;
- aborti, parti prematuri, infertilità.
- 3. Forma silente: presente in pazienti assolutamente asintomatici e che scoprono di essere affetti da celiachia quando, per esempio, vengono sottoposti a *screening* perché familiari di un soggetto celiaco o in studi di popolazione.

Negli ultimi anni è emerso chiaramente che la maggior parte dei celiaci, soprattutto adulti, non lamentano un quadro classico di malassorbimento ma vengono all'osservazione per sintomi sfumati, ricorrenti, spesso non correlati al tratto gastroenterico. La celiachia non trattata può complicarsi in adenocarcinoma o linfoma intestinale

Diagnosi

La positività degli anticorpi anti-endomisio (EMA) ricopre un indice diagnostico altamente sensibile e specifico, tuttavia il *gold standard* per la diagnosi è rappresentato dalla biopsia intestinale e dalla risposta clinica e istologica dopo adeguato periodo di dieta priva di glutine. Spesso viene iniziata dieta appropriata solo sulla base de sospetto clinico; è questa una pratica da evitare perché impedisce una corretta diagnosi e prolunga l'eventuale iter diagnostico in caso di insuccesso.

L'interessamento intestinale è prevalentemente prossimale, più o meno esteso in senso distale, e può avere un andamento a "macchia di leopardo". Le biopsie intestinali, soprattutto per quanto riguarda la popolazione adulta, si ottengono durante endoscopia del tratto gastroenterico superiore e le lesioni istologiche sono rappresentate dall'atrofia dei villi e dall'infiltrato linfomonocitario.

Terapia

La terapia della celiachia consiste nell'eliminazione completa dalla dieta delle sostanze tossiche e quindi di tutti i prodotti a base di frumento, orzo, segale. Per quanto riguarda l'avena esiste qualche controversia circa la sua responsabilità nell'indurre le alterazioni mucose.

Normalmente la sola eliminazione del glutine dalla dieta è sufficiente perchè il paziente riacquisti peso e buona salute. È bene però ricordare che anche piccole quantità (es.: l'ostia o qualche farmaco confettato) possono essere altrettanto lesive di un piatto di pastasciutta.

La risposta clinica e istologica alla dieta rientra nella definizione dell'intolleranza al glutine. Pertanto, per i pazienti nei quali tale risposta non venga ottenuta, la diagnosi stessa va ripresa in considerazione escludendo anche eventuali complicanze, ovviamente dopo essersi accertati della correttezza e della *compliance* dietetica.

Le pancreatiti

Pancreatite acuta

La pancreatite acuta è un processo infiammatorio del pancreas che può rimanere localizzato oppure estendersi ai tessuti peripancreatici, e anche determinare la compromissione a distanza di altri organi e apparati. Si riconoscono due entità istopatologiche distinte: la pancreatite interstiziale caratterizzata da edema interstiziale associato a infiltrato infiammatorio e la pancreatite necrotica che presenta invece aree macroscopiche di necrosi parenchimale o addirittura necrosi diffusa dell'organo.

L'incidenza della pancreatite acuta è molto variabile nelle diverse aree geografiche (da 5 a 80 nuovi casi/100.000 individui/anno). In Italia essa e stimata essere di 5-6 casi/100.000/anno, con un età di insorgenza preferenziale tra i 40 e 60 anni. Tra i principali fattori etiologici della pancreatite acuta, i calcoli biliari sono la principale causa di pancreatite acuta nei paesi sviluppati. Se si include la microlitiasi, l'eziologia biliare può arrivare a render conto del 90% dei casi. Il nesso causale tra litiasi biliare e l'attivazione enzimatica intrapancreatica che determina l'insorgenza della pancreatite acuta può essere cercato sia nel reflusso di bile all'interno del sistema duttale pancreatico, sia nell'ostruzione determinata da un ostacolo a livello del comune sbocco nello sfintere di Oddi, come un calcolo.

L'abuso alcolico rappresenta la seconda causa più frequente. Si deve però prestare attenzione alla pos-

sibilità che in alcuni casi non si tratti di una patologia acuta autolimitata, bensì di riacutizzazioni di una pancreatite cronica. Addirittura si mette in dubbio che, su base alcolica, si possano determinare attacchi di pancreatite acuta propriamente detti, vale a dire in assenza di una sottostante pancreatite cronica. A questa controversia si aggiunge l'osservazione che non più del 15% dei soggetti che abusano di alcol va incontro a malattia pancreatica. Anche il meccanismo attraverso il quale l'alcol potrebbe determinare l'attivazione enzimatica necessaria a iniziare la pancreatite acuta non è chiaro.

Cause meno frequenti di pancreatite acuta sono molti farmaci, l'ipertrigliceridemia (valori in genere superiori a 1000 mg/dl), l'ipercalcemia, il trauma (inclusa la pancreatite post-colangiografia retrograda endoscopica), la chirurgia (soprattutto quella cardiopolmonare), una patologia infettiva del pancreas.

Il sintomo principale della pancreatite acuta non complicata è il dolore, con sede epigastrica-periombelicale con irradiazione bilaterale agli ipocondri (a "barra") e posteriormente al dorso, con frequente diffusione anche ai fianchi (a "cintura"). In alcuni casi, o nelle forme più avanzate di malattia, il dolore può essere diffuso a tutto l'addome. Il dolore è di tipo continuo, trafittivo, con picchi di intensità maggiore; e variamente sensibile alla somministrazione di antinfiammatori o di oppiacei, ma non di antispastici. Per attenuare il dolore, il paziente tende ad assumere una posizione con tronco flesso in avanti e ginocchia rialzate. Sede e caratteristiche del dolore sono sovente sovrapponibili a quelle di altre patologie acute del cavo addominale. Nausea e vomito sono quasi sempre associati al dolore e spesso rappresentano un sintomo precoce. Nelle forme lievi il dolore può essere l'unico sintomo e al massimo essere associato a tachicardia e modico rialzo febbrile; nelle forme più severe anche il quadro clinico tende a peggiorare con la comparsa, nei casi più gravi, dei segni di impegno sistemico. L'evoluzione clinica in presenza di complicazioni sistemiche necessita di provvedimenti di terapia intensiva e può avere esito infausto. Nel corso della pancreatite acuta possono manifestarsi cisti (cavità sprovviste di parete epiteliale, dovute a colliquazione dei focolai di necrosi); pseudocisti (raccolte peripancreatiche circoscritte da una pseudo-parete di tipo infiammatorio); ascite pancreatica per comunicazione tra sistema duttale e cavità peritoneale o, più tardivamente, da rottura di pseudocisti in peritoneo; ittero ostruttivo (da compressione flogistica del coledoco intrapancreatico che si risolve solitamente con la riduzione della flogosi acuta a carico della testa del pancreas).

L'incremento dell'amilasi nel sangue o nelle urine ha costituito per anni il pilastro della diagnosi di pancreatite acuta, ma attualmente è preferibile il dosaggio di enzimi più specifici per il pancreas come la lipasi o l'isoamilasi pancreatica. E infatti noto che l'iperamilasemia può essere associata anche ad altre malattie addominali (ulcera peptica, occlusione, perforazione, infarto intestinale,) con presentazione clinica simile alla pancreatite. A sfavore dell'amilasi sta anche il fatto che i valori di questo enzima risultano normali nel 5-30% dei casi di pancreatite acuta, specie se è presente ipertrigliceridemia con siero lattescente. In ogni caso nella pancreatite acuta l'aumento degli enzimi pancreatici nel sangue, per essere diagnostico, deve essere significativo, cioè almeno pari o superiore a tre volte i valori normali. Per il riconoscimento dell'eziologia è utile la determinazione di transaminasi, bilirubina coniugata, fosfatasi alcalina e gamma-glutamiltranspeptidasi (γGT), il cui incremento nelle prime 24 ore e significativamente elevato nella forma biliare. Tra i test standard bioumorali la latticodeidrogenasi (LDH), la calcemia, l'albuminemia e l'ematocrito (> 50%) sono quelli a più elevata predittività di severità della pancreatite. Altri dati di laboratorio significativi nella pancreatite acuta sono l'aumento della velocita di eritrosedimentazione (VES), la leucocitosi, l'ipercreatininemia (molto utile come indice di gravità se associato a versamento pleurico), e l'iperglicemia. Un'ipossemia severa (pO₂ < 60 mmHg) è un parametro molto sensibile e precoce della comparsa di una compromissione polmonare, e va monitorata quando l'andamento clinico assume connotazioni critiche.

La gestione clinica del paziente affetto da pancreatite acuta deve essere indirizzata a: sedare il dolore; assicurare un adeguato supporto nutrizionale; mantenere l'equilibrio idro-elettrolitico e metabolico; prevenire e/o correggere l'ipotensione arteriosa; mantenere un'adeguata ossigenazione; correggere un eventuale stato di anemia. La sedazione del dolore e il supporto nutrizionale ed elettrolitico costituiscono gli aspetti più importanti dell'assistenza al paziente affetto da pancreatite acuta di qualunque gravità.

Pancreatite cronica

La pancreatite cronica (PC) è una patologia infiammatoria progressiva di origine multifattoriale, che determina un danno fibrotico irreversibile dei tessuti acinoso ed endocrino. Clinicamente, lo stadio iniziale si manifesta con crisi pancreatitiche acute ricorrenti, in cui è il dolore a rappresentare il sintomo più importante. La sclerosi parenchimale che ne deriva, segmentaria o diffusa, rappresenta la causa dell'insufficienza esocrina ed endocrina che, invece, caratterizza il quadro clinico della forma conclamata. L'esordio della PC avviene tra la terza e quarta decade d'età e colpisce prevalentemente il sesso maschile, con un rapporto M/F di 3:1. L'incidenza annuale della PC è stata stimata da molti studi retrospettivi in circa 3-9 casi per 100.000 abitanti, due terzi dei quali sono riferibili all'elevato consumo alcolico. L'abuso etilico è comunemente riconosciuto come responsabile di circa il 70% delle forme di PC. In questi casi il danno appare essere, oltre che dose-dipendente, correlato anche al tempo di esposizione. Prima che la malattia si manifesti trascorrono in media 15-20 anni, periodo che si può ridurre in caso di introito molto elevato. Si è posto arbitrariamente il limite di 80 g/die di etanolo (corrispondenti al consumo giornaliero di circa un litro di vino) il valore per definire come alcolica una pancreatite, anche se dosi inferiori possono essere responsabili di una PC qualora siano associate ad altri fattori di rischio. Il tabagismo, a tale proposito, sembra essere un importante fattore concausale.

Il dolore, a partenza epigastrica, è il sintomo principale: continuo, terebrante, con irradiazione posteriore a cintura, che si esacerba con l'assunzione di cibi e in particolare di alcol. Gli attacchi dolorosi sono di frequenza e durata variabile, separati da periodi di benessere che tendono a essere via via più brevi. Con il ridursi delle ricorrenze dolorose si ha la comparsa di calcificazioni pancreatiche, cui segue una progressiva insufficienza pancreatica esocrina e, nella fase tardiva, anche endocrina, con manifestazioni legate a maldigestione, malassorbimento e diabete mellito insulino-dipendente. I sintomi suggestivi di maldigestione e/o malassorbimento (per deficit della funzione esocrina) sono perdita di peso, crampi addominali, flatulenza, gonfiore addominale, alterazioni dell'alvo, steatorrea (feci giallastre, non formate, untuose, abbondanti, maleodoranti). La steatorrea può, a sua volta, determinare carenze vitaminiche, specie di quelle liposolubili, e insufficienza endocrina dovuta in questo caso sia al deficit di insulina sia a meccanismi di resistenza periferica.

La maldigestione può essere misurata con il dosaggio dei grassi fecali nelle 24 h: il paziente deve assu-

mere una dieta standard di circa 2000 calorie con un apporto di almeno 100 g di grassi. Vengono raccolte le feci di 48 h su cui sono dosati i grassi fecali, che nella persona esente da patologia pancreatica non devono superare i 7 g/24 h, e il peso fecale (valore normale < 250 g/24 h).

Gli obiettivi della terapia sono il controllo delle ricorrenze dolorose con schema terapeutico sovrapponibile a quello impiegato nella pancreatite acuta, la prevenzione delle ricorrenze dolorose con alimentazione ipolipidica, astensione dal alcol e fumo. Nelle fasi di quiescenza se la maldigestione è molto importante bisogna somministrare enzimi pancreatici valutandone l'efficacia con il dosaggio dei grassi fecali. Nel caso di insufficienza endocrina è preferibile l'uso dell'insulina. Eventuali calcificazioni parenchimali, stenosi duttali, cisti possono essere trattate sia chirurgicamente che per via endoscopica.

Malattie infiammatorie croniche intestinali

Con questo temine che deriva dal termine inglese Inflammatory Bowel Diseases (IBD) vengono raggruppate 2 malattie infiammatorie croniche: la CU e la MC. Entrambe si caratterizzano per un processo infiammatorio cronico dell'intestino tenue e/o crasso con decorso cronico e riacutizzazioni ricorrenti e possono presentare manifestazioni extraintestinali. L'eziologia di entrambe le malattie è sconosciuta e le attuali conoscenze suggeriscono che, in soggetti geneticamente suscettibili, si instaura un'inappropriata risposta immunitaria nei confronti degli antigeni luminali. Esistono tuttavia importanti differenze fenotipiche tra CU e MC che influenzano il loro decorso e la loro risposta al trattamento, per cui dal punto di vista clinico è utile tenerle distinte. Tuttavia nel 10-15% dei casi di malattia localizzata al colon la distinzione clinica e istopatologica tra le due è impossibile e allora questi casi vengono denominati "coliti indeterminate" (Tabella III).

Le principali manifestazioni extra-intestinali in entrambe le malattie possono essere:

- cutanee (eritema nodoso, pioderma gangrenoso);
- oculari (uveite, iridociclite):
- articolari (artrite, spondilite anchilosante, sacroileite);
- epatobiliari (colangite sclerosante, colangiocarcinoma, calcolosi biliare colesterolica);
- renali (calcolosi renale ossalica);

- amiloidosi:
- malattia tromboembolica.

L'incidenza di queste 2 malattie si aggira in Italia intorno ai 4-5/100.000/anno e una prevalenza di 50-60/100.000. L'esordio si osserva più di frequente tra i 15 e i 40 anni ma possono insorgere a tutte le età, con un secondo picco di incidenza nella 6° decade.

Quadro clinico

Sia la CU che la MC presentano un decorso clinico tipicamente cronico ricorrente, con periodi di riacutizzazione seguiti da remissione. La durata e la frequenza delle riacutizzazioni mostrano ampia variabilità interindividuale. La diagnosi, formulata a volte con grande ritardo dall'inizio dei sintomi, viene posta in base ad un insieme di dati clinici, endoscopici e di laboratorio e sull'esclusione di malattie ad eziologia nota che possono indurre lesioni apparentemente simili ad esse.

Nella CU, i segni clinici sono diarrea sanguinolenta con pus, tenesmo rettale, dolore e febbre. Gli esami di laboratorio mostrano aumento della VES, anemia con sideropenia e, nelle forme severe, deficit elettrolitici con alterazioni dell'equilibrio acido-base (alcalosi metabolica, ipokaliemica). Le principali complicanze addominali sono:

- 1. emorragia;
- 2. perforazione;
- 3. megacolon tossico (distensione gassosa);
- 4. adenocarcinoma.

La diagnosi si pone con l'endoscopia che mostra, nella fase acuta, il quadro di fragilità della mucosa con presenza di ulcere ricoperte di fibrina e soprattutto con l'esame istologico caratterizzato da infiammazione localizzata alla mucosa, con ascessi criptici e distorsione delle ghiandole, perdita delle cellule mucipare. Nella diagnosi differenziale oltre che la MC, vanno prese in considerazione altre forme di coliti con ulcere tra cui in primo luogo la colite amebica e quella ischemica.

Nelle forme acute, il trattamento si avvale dell'uso dei cortisonici, mentre per mantenere la malattia in remissione vengono utilizzati derivati dell'acido 5-aminosalicilico (5-ASA). Quando è necessario ricorrere alla chirurgia viene eseguita una colectomia totale con ricostruzione di un neo-retto utilizzando due anse ileali (*pouch*). La chirurgia rimuovendo totalmente l'organo malato è curativa.

La MC si manifesta invece più frequentemente con dolori addominali ricorrenti, diarrea (con o senza sangue), calo ponderale, febbricola, astenia. Vengono spesso riscontrate masse palpabili in addome. Gli esami di laboratorio sono spesso alterati similmente a quelli riportati per la CU. Nella MC con interessamento ileale si riscontra spesso malassorbimento di acido folico e B12, carenza di oligoelementi, malassorbimento di sali biliari per interessamento quasi costante del tratto distale del tenue (ultima ansa ileale). La MC può avere un andamento infiammatorio con ulcerazioni della mucosa, oppure un andamento stenotizzante con una reazione fibrosa della parete intestinale e riduzione del calibro viscerale nel tratto interessato od infine può avere un'estensione extra-luminale con formazione di ascessi addominali e tramiti fistolosi con altre anse intestinali (fistole entero-enteriche), con la cute (fistole entero-cutanee), con visceri vicini (fistole entero-vescicali, enterovaginali). A volte la prima manifestazione clinica è costituita da una malattia peri-anale caratterizzata da ascessi e fistole perianali ricorrenti. Di particolare importanza per la sua frequenza è la presentazione che simula un'appendicite acuta: la diagnosi viene poi posta in molti di questi casi al tavolo operatorio. È invece raro lo sviluppo di un adenocarcinoma del tenue. Dato l'interessamento di ampi tratti del canale alimentare è fondamentale in questi pazienti un corretto supporto nutrizionale.

Procedimento diagnostico

Un'appropriata valutazione di entrambe le malattie implica l'esecuzione di esami endoscopici (ileocolonscopia) in quanto consentono la visualizzazione della superficie mucosa e l'effettuazione di esami istologici. Lo studio delle biopsie è una componente fonda-

mentale del procedimento diagnostico per la diagnosi differenziale tra CU e MC (vedi Tabella III).

Nella MC, la sede e l'estensione della malattia vengono valutate mediante studio radiologico e/o ecografico con contrasto dell'intestino tenue è cruciale per una corretta diagnosi di sede ed estensione. La TC e/o la RMN con mezzo di contrasto sono utili nello studio delle complicanze (fistole, ascessi), dell'eventuale interessamento del mesentere e per valutare la presenza di fistole o ascessi perianali.

Terapia

Non essendo ad oggi note l'eziologia di queste malattie, non esistono terapie curative al riguardo. Tuttavia le attuali conoscenze consentono una qualità di vita più che accettabile per la maggioranza dei pazienti. In assenza di terapia eziologia, gli obiettivi della terapia sono:

- 1. induzione della remissione;
- 2. mantenimento della remissione:
- 3. prevenzione delle complicanze.

Per entrambe le malattie le forme lievi-moderate possono essere gestite ambulatoriamente mentre le forme moderate o severe necessitano il ricovero.

La terapia medica prevede l'uso di:

- farmaci antinfiammatori quali la sulfasalazina e la mesalazina (5-ASA);
- corticosteroidi;
- immunosoppressori (azatioprina, 6-mercaptopurina, methotrexate);
- clismi di 5-ASA e/o corticosteroidi quando vi è un interessamento del tratto distale dell'apparato digerente;
- antibiotici (metronidazolo e ciprofloxacina).

Tabella III. Principali caratteristiche differenziali tra MC e CU.			
Caratteristiche	MC	CU	
Sede delle lesioni	Tutto il canale alimentare	Solo retto e colon	
Caratteristiche delle lesioni	Segmentarietà	Continue dal retto al colon	
Tipo di flogosi	Granulomatosa	Essudativa-emorragica	
Distribuzione della flogosi	Transmurale	Limitata alla mucosa	
Fibrosi e sierosite	Frequenti	Assenti	
Meccanismo immunitario	Ipersensibilità ritardata	Autoimmunità	
Sintomo principale d'esordio	Variabile	Rettorragia costante	
Soggetti a maggior rischio	Fumatori di sigarette Pregressa appendicectomia	Non fumatori o ex-fumatori No appendicectomia	

Di recente impiego sono i farmaci cosiddetti "biologici" rappresentati da molecole con effetto antinfiammatorio prodotte dall'organismo umano. L'obiettivo è quello di modulare selettivamente il rilascio o l'attività di fattori solubili ritenuti responsabili della perpetuazione del processo infiammatorio. Tra questi l'anticorpo monoclonale anti-*Tumor Necrosis Factor* (Infliximab) è quello ad oggi di maggiore impiego.

Le indicazioni alla terapia chirurgica differiscono tra le 2 malattie. Nella MC, esse sono principalmente costituite dalle complicanze e della presenza di sintomi invalidanti resistenti alla terapia medica. Il principio della terapia chirurgica attuale è quello del "risparmio intestinale" per evitare di andare incontro a un intestino corto (malassorbimento) per interventi ripetuti, tenendo conto che la malattia tende a recidivare precocemente (60-80%) proprio nel tratto preanastomotico operato. Nella CU invece le principali indicazioni all'intervento sono:

- una colite severa che non risponde alla terapia medica;
- il megacolon tossico;
- la presenza di displasia severa.

Malattia diverticolare del colon

La malattia diverticolare del colon è una condizione molto comune nei Paesi industrializzati e la sua prevalenza aumenta con l'età, variando da meno del 10% nei soggetti sotto i 40 anni, fino ad una stima del 50-66% nei pazienti ultraottantenni. Non c'è una evidente predilezione per il sesso. L'andamento crescente della prevalenza, bassa nelle popolazioni rurali ed alta in quelle urbane, è probabilmente da attribuire a variazioni delle abitudini alimentari come la riduzione dell'assunzione di fibre, suggerendo che fattori ambientali sono di primaria importanza nella genesi dei diverticoli. Nonostante la sua prevalenza sia in aumento, la malattia diverticolare viene raramente registrata come causa di morte.

Per diverticolo s'intende un'estroflessione sacciforme della mucosa e della sottomucosa attraverso una zona di maggiore debolezza della parete muscolare, corrispondente al sito di penetrazione delle piccole arterie (*vasa recta*) che irrorano la mucosa. Con il termine di diverticolosi si indicano gli aspetti anatomici (presenza di uno o più diverticoli asintomatici) mentre in presenza di sintomi si parla di malattia

diverticolare del colon che può essere sintomatica non complicata o complicata. La comparsa delle complicanze è correlata alla formazione di micro/ macro-perforazioni di uno o più diverticoli con conseguente coinvolgimento infiammatorio della sierosa e delle strutture pericoliche (peridiverticolite). Le perforazioni tendono a rimanere coperte dal grasso pericolico; risulta così difficile l'instaurarsi di una peritonite generalizzata. Tuttavia alla perforazione di un diverticolo può seguire un ascesso pericolico. Il termine diverticolite implica invece un reperto istopatologico di infiammazione, piuttosto che una forma clinica specifica di malattia, o si riferisce all'episodio acuto.

I diverticoli si sviluppano in file parallele, tra le due tenie mesenterica ed antimesenterica. Rappresentano il risultato di una perdita di integrità progressiva della parete colica; la loro espansione è facilitata dalla natura elastica della mucosa. Un'infiammazione focale o non-focale della mucosa diverticolare è frequente, indipendentemente dai sintomi clinici. I diverticoli del colon sono definiti "falsi" perché non interessano l'intera parete intestinale e sono anche detti "da pulsione" per il meccanismo con il quale si formano. Nei Paesi occidentali i diverticoli prevalgono nel sigma (90%) e nel colon discendente e spesso sono localizzati nel solo sigma, perché il sigma presenta lo spessore parietale più elevato e le pressioni intraluminali a riposo più alte di tutto il colon. Tali condizioni favoriscono l'erniazione della mucosa. Il numero dei diverticoli può variare da reperti isolati a centinaia di formazioni. Il loro diametro è tipicamente 5-10 mm, ma possono superare anche i 2 cm.

Quadro clinico

In relazione alla severità clinica e alla presenza o meno di complicanze, la malattia diverticolare può essere classificata come

- Asintomatica (80% dei casi): non esistono dati che indichino la necessità di una terapia o di un monitoraggio clinico in questi soggetti.
- 2. Sintomatica (20% dei casi):
 - Non complicata: Il sintomo più frequente è il dolore tipicamente all'addome inferiore e più frequentemente, ma non sempre, ai quadranti di sinistra. Il dolore è spesso esacerbato dal pasto e recede con la defecazione o con l'emissione di flati. I pazienti possono anche riferire

- altri sintomi di alterata funzione del colon, come distensione addominale, stipsi, diarrea o passaggio di muco. L'esame obiettivo dell'addome può rilevare una modesta dolorabilità sul quadrante inferiore sinistro, ma un chiaro dolore di rimbalzo o una difesa addominale dovrebbero essere assenti. Per definizione, tali pazienti non manifestano segni di infiammazione, come febbre o neutrofilia, che possono indicare una diverticolite.
- Complicata: l'iniziale complicanza è la diverticolite, cioè un'infiammazione e/o un'infezione associata ai diverticoli, che è causata dall'ostruzione di un diverticolo da parte di feci disseccate intrappolate nel colletto. I pazienti con diverticolite acuta si presentano classicamente con dolore al quadrante addominale inferiore sinistro, giacché l'infiammazione interessa quasi esclusivamente il sigma. Il dolore può essere intermittente o costante ed è frequentemente associato a variazioni dell'alvo, sia in senso diarroico che stitico. La rettorragia è rara. Possono manifestarsi anoressia, nausea e vomito. Alcuni pazienti riferiscono disuria e pollachiuria, segni di una "cistite consensuale" conse-

guente all'azione irritante del colon infiammato sull'adiacente vescica. L'esame obiettivo dell'addome di solito rileva dolorabilità localizzata, generalmente al quadrante inferiore sinistro, sebbene, come detto sopra, segni localizzati ai quadranti di destra non escludono una diverticolite. Possono essere presenti difesa addominale e dolorabilità di rimbalzo, come anche una massa palpabile dolente di forma cilindrica. I rumori intestinali sono tipicamente ridotti ma in presenza di ostruzione possono essere aumentati. L'esplorazione rettale può suscitare dolore o rilevare una massa, in particolare in presenza di un ascesso pelvico. Nella maggior parte dei pazienti è presente febbre, anche se ipotensione e shock sono inusuali. La conta dei leucociti è frequentemente aumentata.

Altre complicanze, più rare sono ascessi, fistole, occlusione ed emorragia.

Complicanze

Ascesso

In caso di perforazione di un diverticolo, la capacità del tessuto pericolico di contenere il processo

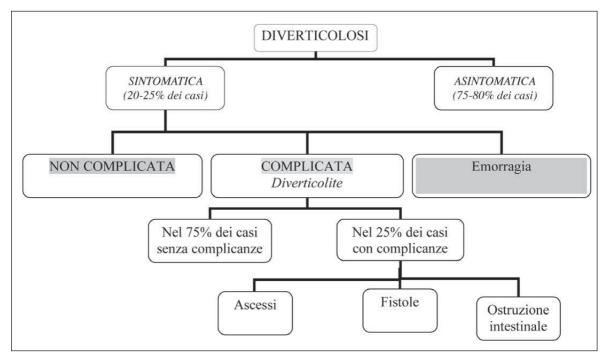


Figura 5.

infiammatorio determinerà il conseguente comportamento clinico e la terapia. Quando la diffusione è minima, si sviluppa un flemmone localizzato (ascesso pericolico) mentre se è più ampia induce la formazione di ascessi di maggiori dimensioni, localizzati o a distanza. È rara l'evenienza di una peritonite generalizzata, che richiede l'intervento chirurgico d'urgenza. Piccoli ascessi pericolici possono essere trattati in maniera conservativa con antibiotici e con la messa a riposo dell'intestino. Per i pazienti con ascessi a distanza o con ascessi pericolici refrattari al trattamento conservativo, è indicato il drenaggio.

Fistola

L'estensione e/o la rottura di un flemmone o di un ascesso diverticolare in un organo adiacente può indurre la formazione di fistole. Il trattamento è chirurgico e prevede la resezione con chiusura della fistola e l'anastomosi senza stroma temporaneo.

Ostruzione

L'ostruzione intestinale si può associare alla malattia diverticolare sia in fase acuta che cronica. Durante un episodio di diverticolite acuta è possibile che si verifichi un'ostruzione parziale del colon a causa del restringimento del lume indotto dal processo flogistico pericolico e/o dell'effetto compressivo generato dalla formazione di un ascesso. L'occlusione intestinale completa è rara. Questa condizione generalmente si risolve con una terapia medica efficace, altrimenti è indicata una valutazione chirurgica. Attacchi ricorrenti di diverticolite invece, che possono anche essere subclinici, possono promuovere una progressiva fibrosi a carico della parete del colon con conseguente stenosi del lume.

Emorragia

I diverticoli sono responsabili del 24-42% dei casi di emorragie del tratto digestivo inferiore. L'emorragia diverticolare presenta un esordio improvviso, senza dolore. Il paziente può avvertire una lieve sintomatologia dolorosa all'addome inferiore e l'urgenza di defecare, seguite dall'emissione di grandi quantità di sangue rosso o marrone rossastro e coaguli. La melena è rara. L'emorragia cessa spontaneamente nel 70-80% dei pazienti. I primi provvedimenti da attuare sono le manovre rianimatorie attraverso la somministrazione di liquidi ed emocomponenti. È

opportuno poi escludere una causa di sanguinamento alta attraverso il sondino nasogastrico o l'endoscopia superiore, poiché nel 10-15% dei pazienti con rettorragia è identificabile un'eziologia a carico del tratto digestivo superiore. La sigmoidoscopia urgente rappresenta un approccio iniziale appropriato. Nel caso risulti negativa, è opportuno procedere con ulteriori indagini (scintigrafia con emazie marcate, angiografia, pancolonscopia) nel tentativo di localizzare e/o trattare la fonte di sanguinamento.

Procedimento diagnostico

Il sospetto diagnostico si basa su anamnesi, esame obiettivo ed esplorazione rettale. Il dolore addominale, in fossa iliaca sinistra, è il sintomo più frequente. Nelle forme complicate il dolore, di notevole intensità, può persistere per ore e giorni e non è facilmente risolvibile. Segni di peritonismo locale (microperforazione) o generalizzato (perforazione non coperta) ed evidenza sistemica di infiammazione (febbre remittente elevata, leucocitosi, aumento della VES e degli indici di attività infiammatoria) sono presenti. In conseguenza al processo peritonitico, l'alvo può essere chiuso. Può esser necessario il ricovero in Ospedale.

Tra le indagini strumentali il clisma opaco con la tecnica del "doppio contrasto", da non eseguire mai in fase acuta, è quella più utile perché dimostra la presenza di diverticoli e rivela i segni di anomalie muscolari associate (restringimento e rigidità del segmento interessato) e dimostra le complicanze (ascesso pericolico, fistola, aderenze, ostruzione). Tuttavia in tutti i pazienti con diverticolosi sintomatica è necessario eseguire una colonscopia di routine, principalmente per escludere neoplasie.

Nei pazienti con malattia severa con sospetto di una complicanza dovrebbe essere eseguita una TC. La diverticolite è principalmente una patologia "extraluminale" per cui negli ultimi anni questo esame sta assumendo un ruolo di importanza crescente e in molti attualmente la considerano la procedura di scelta sia per la capacità di rilevare la patologia transmurale/extraluminale e il coinvolgimento di organi adiacenti che per il potenziale terapeutico nel drenaggio degli ascessi. Nel sospetto di una diverticolite acuta, il clisma opaco a doppio contrasto è controindicato per il rischio che l'insufflazione d'aria possa determinare una perforazione. Anche il sospetto di una perforazione costituisce una controindicazione

forte al utilizzo del bario per il rischio di una peritonite fecale e da bario. Generalmente si evita di praticare l'endoscopia nella valutazione iniziale dei pazienti con diverticolite acuta per il rischio di perforazione. Il suo impiego dovrebbe essere limitato alle situazioni in cui la diagnosi di diverticolite non è chiara, per escludere altre diagnosi come una malattia infiammatoria intestinale, un carcinoma o una colite ischemica, e in tal caso si dovrebbe limitare al minimo l'insufflazione d'aria.

Terapia

Nelle forme non complicate non esiste terapia medica. L'intervento medico è teso a prevenire episodi infiammatori. L'uso di integratori dietetici di massa (crusca, mucillagine ecc..) ottengono un miglioramento dei sintomi (soprattutto della stipsi) e probabilmente proteggono dallo sviluppo di complicanze. Si possono associare cicli con probiotici e antibiotici topici, ma la loro efficacia nel prevenire episodi di infiammazione acuta è dubbia.

Nelle fasi acute, il trattamento dei pazienti ambulatoriali prevede una dieta liquida e la somministrazione orale di antibiotici ad ampio spettro. Generalmente un miglioramento sintomatologico si rende evidente nell'arco di 2-3 giorni, e a tal tempo è possibile reintrodurre gradualmente un regime dietetico normale. La terapia antibiotica dovrebbe essere protratta per 7-10 giorni.

Nei pazienti con diverticolite acuta in cui è necessario invece il ricovero ospedaliero, il primo provvedimento da porre in atto è la messa a riposo dell'intestino con una dieta strettamente liquida o con il digiuno completo. È necessario iniziare la somministrazione endovenosa di liquidi per ripristinare il volume intravascolare, il bilancio idroelettrolitico e per assicurare un'adeguata diuresi associata ad una somministrazione parenterale di antibiotici. In maniera analoga ai pazienti ambulatoriali, ci si aspetta un miglioramento clinico con defervescenza e riduzione della leucocitosi entro 2-4 giorni, periodo in cui è possibile reintrodurre con cautela una dieta normale. Se il miglioramento clinico continua, i pazienti possono essere dimessi ma devono continuare la terapia antibiotica per os per altri 7-10 giorni. Invece, il mancato miglioramento clinico con la terapia medica conservativa impone la ricerca di complicanze, la valutazione di diagnosi alternative ed una consulenza chirurgica. Si stima che circa il 15-30% dei pazienti ricoverati con diverticolite acuta non risponde al trattamento medico conservativo e richiede un intervento chirurgico durante il ricovero.

La terapia chirurgica (resezione del sigma o meglio emicolectomia sinistra) va riservata alle forme complicate (fistole, stenosi, ecc.) o in caso di ripetuti e frequenti eventi acuti. Il rischio di recidiva dopo un episodio di diverticolite acuta è in media del 20-30%, con peggiore risposta al trattamento medico e con un maggiore tasso di mortalità. Fonti autorevoli concordano nel porre indicazione alla chirurgia elettiva dopo due episodi di diverticolite non complicata, anche se il consenso non è unanime.

Principali neoplasie gastrointestinali

Neoplasie dello stomaco

I tumori dello stomaco sono di origine ghiandolare o connettivale e vengono suddivisi in tumori di tipo benigno e maligno. La maggior parte dei tumori dello stomaco è di tipo maligno, e tra questi il più frequente (90%) è l'adenocarcinoma gastrico. Dal punto di vista dell'epidemiologia descrittiva, va sottolineato come sia l'incidenza del cancro gastrico, sia la mortalità per questa neoplasia abbiano subito nel corso degli ultimi 50 anni un rapido declino in molte regioni del mondo. L'incidenza del tumore sale progressivamente nel corso degli anni con un'età alla diagnosi che nella maggior parte dei pazienti si aggira tra i 50 e i 70 anni, con una predilezione per il sesso maschile. Dai numerosi studi sulla relazione tra infezione da H. pylori e cancro gastrico è emerso che questa infezione è associata ad un incremento di 3-5 volte del rischio di sviluppare adenocarcinoma gastrico. Conseguentemente l'Organizzazione Mondiale della Sanità (OMS) ha incluso l'*H. pylori* tra i carcinogeni di prima classe, e cioè tra i fattori per i quali la rilevanza nella carcinogenesi e assodata. L'osservazione che i carcinomi gastrici si sviluppano in quadri di gastrite atrofica multifocale con associata metaplasia intestinale, per i quali il principale agente eziologica è rappresentato dall'H. pylori, rafforza tale rapporto. L'infezione da H. pylori causa immancabilmente una gastrite cronica la cui evoluzione verso lo sviluppo della gastrite atrofica dipende dall'interazione di molteplici fattori sia dietetico/ambientali, sia dell'ospite e del batterio. Solo una minima percentuale dei pazienti affetti

dall'infezione sviluppa infatti una neoplasia. L'ipotesi più accreditata e che, come in altre neoplasie, l'eziopatogenesi del carcinoma dello stomaco sia multifattoriale e multifasica e che l'infezione da H. pylori costituisca uno dei fattori predisponenti allo sviluppo di cancro, ma che sia necessaria una serie di cofattori, in assenza dei quali il processo di carcinogenesi non progredisce. È opportuno ricordare come esistano una serie di situazioni cliniche che più frequentemente si associano a neoplasia gastrica e una serie di modificazioni istologiche, sulle quali direttamente il tumore può svilupparsi, che sono state definite dall'OMS rispettivamente come condizioni (Gastrite cronica atrofica, ulcera gastrica, stomaco resecato, gastropatia ipertrofica di Ménétrier, polipi adenomatosi gastrici, anemia perniciosa, metaplasia intestinale) e lesioni precancerose come la displasia epiteliale dello stomaco. Come in altri organi, la vera e propria lesione preneoplastica dello stomaco è la displasia, e cioè, quell'alterazione della mucosa gastrica caratterizzata da dismorfie nucleari, alterazioni del rapporto nucleo/citoplasmatico e anomalie della conformazione del tessuto ghiandolare gastrico. Più facilmente nelle aree di displasia si sviluppa il carcinoma. Quando diagnosticata, la presenza di displasia (ora definita anche neoplasia non invasiva) richiede un attento monitoraggio nel tempo, con ripetuti controlli endoscopici e bioptici, a scadenze variabili, in dipendenza dal grado della lesione (basso, alto). La diagnosi di displasia di alto grado deve essere effettuata e confermata da patologi esperti e costituisce, se confermata, indicazione a trattamento chirurgico o ablativo endoscopico.

Perdita di peso, anoressia e dolore sono i più comuni sintomi alla diagnosi. La perdita di peso deriva da insufficiente apporto calorico e da incrementato catabolismo. Il dolore addominale tende a essere vago e modesto nelle fasi precoci ma può diventare intenso e costante. La disfagia è un comune sintomo di presentazione nei pazienti con cancro che insorge nella regione prossimale dello stomaco.

Nella storia naturale delle neoplasie dello stomaco si possono distinguere due fasi: una prima nella quale la neoplasia è in uno stadio precoce e la sintomatologia è aspecifica e dipendente dalle lesioni associate, quando non del tutto assente; poca rilevanza hanno i sintomi un tempo definiti come indicativi, quali la comparsa di un'anoressia specifica per i cibi carnei (sarcofobia) o di un fastidio per il fumo di sigaretta. Il sospetto di cancro è alto quando com-

paiono sintomi di allarme (perdita di peso, vomito, anemizzazione) che purtroppo spesso caratterizzano la fase avanzata della malattia e che devono indurre a inviare i pazienti all'esecuzione immediata di un'endoscopia. La diagnosi di cancro gastrico dovrebbe essere sospettata in tutti i pazienti con recente insorgenza di dispepsia e di età maggiore di 50 anni. Ancor più avanzata è la comparsa di vomito, che in alcuni casi può assumere i caratteri dell'ematemesi o di un sanguinamento acuto o cronico segnalato dalla comparsa di melena o di anemizzazione cronica. In altri casi il tumore potrà manifestarsi con i segni caratteristici delle localizzazioni secondarie, e cioè con ittero (per presenza di metastasi epatiche), ascite (segno di carcinosi peritoneale) o dispnea (per localizzazioni secondarie polmonari e/o pleuriche).

Non trattata, la neoplasia tende a evolvere in modo inesorabile con un coinvolgimento sempre più esteso dello stomaco, dal versante mucoso a quello sieroso, con interessamento progressivo di stazioni linfonodali sempre più distanti, del fegato, del peritoneo e di altri organi e sedi. La neoplasia si diffonde per estensione diretta o infiltrazione agli organi adiacenti, per via linfatica, prima ai linfonodi locoregionali e poi a quelli distanti, e per via ematica a fegato e polmoni, o infine per caduta in peritoneo. La sopravvivenza nei pazienti non trattati è in media inferiore a un anno.

Neoplasie del pancreas

Il carcinoma pancreatico è una neoplasia in costante aumento nei paesi industrializzati. Costituisce circa il 3% di tutte le neoplasie. È un tumore a prognosi quasi sempre infausta con una sopravvivenza a 5 anni che non supera il 2%. È un cancro tipico dell'età avanzata (tipicamente tra i 50 e i 70 anni) con una rapporto maschio:femmina di 1,5:1. Nonostante i numerosi studi epidemiologici non si è ancora giunti all'identificazione di fattori di rischio certi. L'unico ad avere un ruolo sicuramente accertato è il fumo di sigaretta, che comporterebbe un aumento del rischio di neoplasia del 60-200%. Una dieta ricca di grassi e povera di vegetali freschi sembra avere un ruolo peraltro ancora non quantificato. La pancreatite cronica è sicuramente una condizione predisponente. La localizzazione preferenziale del carcinoma è la testa pancreatica (60%), seguita dal corpo (30%) e dalla coda (10%). La crescita è infiltrativa dagli spazi perineurali verso i plessi nervosi peripancreatici e

il retroperitoneo. Nei tumori della testa è costante e precoce l'infiltrazione del coledoco con dilatazione a monte (ittero), coinvolgimento del dotto di Wirsung con stenosi di grado variabile e dilatazione a monte associata a fibrosi e atrofia del parenchima (pancreatite cronica ostruttiva). In seguito può comparire coinvolgimento dell'ampolla, della parete duodeno-gastrica (ulcerazioni della mucosa), della vena porta e superamento del foglietto peritoneale, o diffusione per via linfatica, con carcinomatosi peritoneale (ascite). Nei tumori di corpo-coda è frequente la diffusione extrapancreatica con coinvolgimento del mesocolon, colon traverso e, cranialmente, dei rami del tripode celiaco e dei vasi splenici. La coda pancreatica diffonde precocemente a milza e surrene sinistro. La metastatizzazione linfatica è precoce verso i linfonodi locoregionali peripancreatici; successivamente vengono coinvolti quelli dell'ilo epatico e para-aortici. La diffusione per via ematica interessa principalmente fegato, polmoni e ossa. A causa dell'aspecificità della sintomatologia per mancanza di effetto massa retroperitoneale, solo il 20% delle neoplasie è diagnosticato in uno stadio ancora confinato al pancreas, mentre nel rimanente dei casi si presenta localmente invasivo (40%) o con metastatizzazione al fegato (40%) o al peritoneo (35%). Discorso a parte meritano le cosiddette neoplasie cistiche del pancreas. Si tratta di neoplasie che, seppur rare (1% di tutti i tumori pancreatici), devono essere conosciute perchè hanno un andamento clinico piu favorevole, con possibilità di eradicazione completa. Il carcinoma pancreatico presenta una manifestazione clinica evidente, spesso solo tardiva: anoressia e sindrome dispeptica (60%), protratti anche per mesi, costituiscono i prodromi della malattia, ma sono sintomi troppo aspecifici per suggerire un'ipotesi diagnostica precoce. Il sintomo d'esordio più caratteristico è dato da ittero improvviso (70%), rapidamente ingravescente, accompagnato da prurito (40%) e con anamnesi negativa per coliche biliari. Esso è legato all'infiltrazione della via biliare principale nel tratto intrapancreatico e costituisce quasi sempre il sintomo di esordio delle neoplasie della testa pancreatica (80-90%), mentre solo il 10% di quelle localizzate a corpo-coda si presenta con ittero, secondario a localizzazioni linfonodali metastatiche all'ilo epatico. Il dolore è frequente (75%), ingravescente, terebrante, di tipo viscerale, riferito in genere ai quadranti addominali superiori o posteriormente in regione lombare, segno questo di infiltrazione del plesso celiaco.

Il calo ponderale (90%) è legato sia all'anoressia sia alla difficoltà del transito gastroduodenale. La comparsa improvvisa di diabete in assenza di familiarità (15%), o di pancreatite acuta in assenza di fattori di rischio, specie di abuso alcolico o litiasi biliare, devono far sempre sospettare una neoplasia pancreatica all'esordio.

La diagnosi di tumore pancreatico si basa essenzialmente sull'utilizzo di metodiche strumentali come ecografia e TC. L'ecografia è sicuramente utile come indagine di primo livello, poiché permette di evidenziare la presenza di dilatazione delle vie biliari con concomitante distensione della colecisti, oppure di metastasi epatiche e di versamento ascitico (quest'ultimo indicativo di carcinosi peritoneale). Il gold standard per la diagnosi di carcinoma pancreatico rimane la TC con tecnica spirale e acquisizione trifasica (immagini rilevate prima senza mezzo di contrasto e successivamente con contrasto in fase sia arteriosa sia venosa portale) che permette di visualizzare correttamente anche masse non visibili all'ecografia.

Neoplasie del fegato

Il carcinoma epatocellulare (CE) rappresenta il 5,4% di tutti i casi di cancro ed è la quinta causa di morte per cancro nel mondo. In alcune aree geografiche (USA) il CE e in continuo aumento come conseguenza del contagio con virus dell'epatite B (HBV) e HCV diffusi negli anni '60 con aghi riciclati, trasfusioni infette e rapporti sessuali non protetti; in altri paesi (Giappone) questo trend si sta arrestando. La cirrosi è il singolo fattore di rischio più importante per lo sviluppo di CE, e questo, a sua volta, è la più importante causa di morte nei pazienti con cirrosi compensata. Il tumore è più frequente nei maschi, nei pazienti con elevati livelli sierici di alfa-fetoproteina (AFP), nei pazienti con più severa malattia epatica, nei pazienti con maggiore proliferazione epatocellulare o displasia epatocellulare e nei pazienti che abusano di alcool. La diagnosi di CE si fonda su tecniche di immagine e istologiche, ed è in funzione del volume del tumore. Nei pazienti con cirrosi, la diagnosi di CE è pressoché certa in presenza di un nodo uguale o superiore a 2 cm che mostra ipervascolarizzazione arteriosa con TC spirale trifasica, RMN o US-sonovue (ecografia con mezzo di contrasto sonovue). La rapida eliminazione del contrasto nella fase tardiva (wash-out) conferma

la diagnosi di CE, pur se documentata con una sola tecnica di immagine. I noduli di volume compreso tra 1 e 2 cm richiedono invece la concordanza di almeno 2 tecniche di immagine, poiché hanno elevata probabilità (50%) di diagnosi falsamente negativa, a causa dell'immatura vascolarizzazione arteriosa. I casi nei quali la diagnosi non riesce a essere chiarita possono essere risolti con esame istologico mediante agobiopsia ecoguidata. L'invasione dello stroma differenzia il CE molto precoce dal nodo cirrotico di macrorigenerazione. La diagnosi definitiva influenza la scelta del trattamento, per esempio il trapianto. Le complicanze emorragiche della biopsia con ago fine sono rare (< 0,5%). La disseminazione del tumore lungo la traccia dell'ago è di fatto collegata alla puntura di gravi tumori periferici. I noduli inferiori a 1 cm non sono risolvibili né con tecniche di immagine né con biopsia epatica, e pertanto richiedono di essere controllati con ecografie ripetute ad intervalli di 3 mesi, fino alla crescita del nodo e al raggiungimento della diagnosi finale.

I programmi di sorveglianza si fondano sull'impiego dell'ecografia addominale ripetuta ogni 6 mesi e hanno come obiettivo la diagnosi precoce del tumore. La sorveglianza permette di identificare tumori piccoli, indicati per cure radicali, e questo riduce la mortalità. I portatori cronici di epatite B e i pazienti con cirrosi compensata sono i candidati che maggiormente possono giovarsi di un programma di sorveglianza.

Neoplasie del colon e retto

Il carcinoma del colon e del retto è la più frequente neoplasia dell'apparato gastroenterico e in assoluto una delle principali cause di malattia e di morte per cancro. Infatti rappresenta la seconda causa di morte per cancro al mondo sia nelle donne sia negli uomini. La quasi totalità delle neoplasie del colon-retto si sviluppa in una lesione preesistente, denominata polipo adenomatoso, in un intervallo di tempo di circa 10 anni. Le neoplasie maligne sono infatti essenzialmente costituite dall'adenocarcinoma o cancro colorettale (CCR) che costituisce da solo il 95% di tutti tumori maligni del colon.

Il polipo è una protrusione macroscopicamente visibile sulla superficie mucosa dell'intestino, con dimensioni variabili da pochi millimetri ad alcuni centimetri, con o senza peduncolo (polipo peduncolato o sessile). Può essere costituita da un'alterazione

infiammatoria, da una lesione congenita, da una neoplasia benigna e può essere un potenziale precursore di un tumore maligno o esserlo già. I polipi possono essere singoli o multipli; le condizioni in cui sono presenti numerosi polipi vengono denominate poliposi. I polipi adenomatosi sono polipi neoplastici e da essi che si sviluppano quasi tutti i CCR. La dimostrazione che gli adenomi sono i precursori del CCR si basa su molte osservazioni: nelle sedi di maggior frequenza di adenomi sono più frequenti gli adenocarcinomi; il rischio di CCR aumenta con il numero degli adenomi presenti; nei polipi adenomatosi asportati sono spesso presenti focolai di carcinoma; in presenza di CCR sono spesso riscontrabili adenomi (polipi sentinella); l'asportazione degli adenomi si associa a drastica riduzione (90%) di CCR.

Quasi tutti i CCR derivano perciò da preesistenti adenomi, ma solo il 6% circa degli adenomi degenera in CCR. Il rischio di degenerazione maligna dell'adenoma dipende da vari fattori:

- *variante istologica* (5% di rischio negli adenomi tubulari, 20% nei tubulo-villosi, 40% nei villosi);
- dimensioni (1% di rischio se il diametro è inferiore a 1 cm, 10% se diametro e tra 1-2 cm, oltre 20% se diametro e superiore a 2 cm);
- *numero* (il rischio aumenta col numero dei polipi).

La maggior parte dei pazienti con polipi è asintomatica. I segni più frequenti sono rappresentati da anemia, perdita cronica occulta di sangue o da episodi di ematochezia; per questa ragione, nello screening dei soggetti portatori di polipi viene utilizzata la ricerca del sangue occulto nelle feci (SOF). Il test più usato è quello al guaiaco (Hemoccult), che peraltro risulta positivo solo nel 40% dei pazienti con polipi e che si associa con la presenza di un polipo in un terzo dei casi positivi. Esistono in commercio test più sensibili (Hemoccult II Sensa) o più specifici (HemeSelect, basato su una reazione immunoistochimica per l'emoglobina umana). Gli esami che permettono una più sicura diagnosi delle lesioni sono il clisma a doppio contrasto (sensibilità 90%) e la colonscopia (sensibilità 90-98%). Attualmente è in via di sviluppo la cosiddetta "colonscopia virtuale", che per ora ha una sensibilità e specificità inferiori a quelle delle altre due metodiche. L'esame endoscopico è l'unico che permette la biopsia e la diagnosi istologica (endoscopia diagnostica) o l'asportazione in toto dei polipi (endoscopia terapeutica). La polipectomia endoscopica è il trattamento di elezione

dei polipi intestinali, ma non è sempre possibile sia per le dimensioni sia per la conformazione dei polipi stessi; in questi casi è necessaria l'asportazione chirurgica.

La migliorata conoscenza della biologia del CCR, caratterizzata dall'insorgenza su una lesione precancerosa (adenoma) e da un lento sviluppo, ha reso possibile l'identificazione di metodi di *screening* e di sorveglianza che, se applicati, permetterebbero l'individuazione e l'asportazione delle lesioni in uno stadio curabile, con conseguente significativa riduzione della mortalità. I principali fattori di rischio per CCR sono:

- età maggiore di 50 anni (90% dei casi);
- presenza di polipi adenomatosi;
- storia familiare di CCR;
- storia familiare di polipi adenomatosi;
- poliposi familiari nel colon (adenomatose e amartomatose);
- Hereditary Non Polyposis Colorectal Cancer (HNPCC);
- malattie infiammatorie croniche del colon (CU, MC);
- stati con immunodeficienza (AIDS);
- storia personale o familiare di carcinomi ginecologici;
- radiazione pelvica esterna.

I sintomi dipendono dallo stadio e dalla sede della neoplasia. Nel cieco e nel colon destro sono più tardivi e il primo segno può essere un'anemia microcitica da perdita ematica cronica, la comparsa di astenia o di dispnea da sforzo, un calo ponderale inspiegato. Nei tumori più distali, retto e sigma, l'esordio può essere un sanguinamento acuto che tende a ripetersi, un fastidio addominale, un tenesmo rettale. La comparsa di una massa palpabile o di sintomi ostruttivi quali dolore addominale crampiforme, modifiche dell'alvo e disturbi urogenitali sono sintomi più tardivi. I principali sintomi e la loro frequenza nel CCR sono: sanguinamento occulto (75%), sanguinamento rettale (58%), anemia (57%), dolore addominale (52%), calo ponderale (39%), stipsi e anoressia (27%), diarrea (22%), nausea e vomito (22%), tenesmo (10%).

Le principali complicanze del CCR sono sanguinamento intestinale acuto e cronico, occlusione, perforazione, invasione e compressione di strutture adiacenti (vescica, ureteri, vagina, nervi locali), metastasi locali (peritoneo, linfonodi) e a distanza (fegato, polmoni, encefalo e ossa). Il primo approccio, nel caso di una rettorragia o tenesmo rettale di recente insorgenza, è l'esplorazione rettale. Tuttavia, la conferma diagnostica di neoplasia è in genere facilmente ottenibile con colonscopia o con clisma a doppio contrasto che dimostrano la presenza di un polipo in genere di dimensioni superiori a 1-2 cm a superficie irregolare o di una massa ulcerata facilmente sanguinante o di una lesione anulare stenosante. Mediante colonscopia si possono eseguire biopsie delle lesioni per la diagnosi istologica: nel 95% dei casi si tratta di un adenocarcinoma, il rimanente 5% e rappresentato da linfomi, carcinoidi o altro. Gli esami di laboratorio, compreso il dosaggio sierico dei cosiddetti antigeni tumorali (antigene carcinoembrionario - CEA -, CA19.9 e altri) sono di scarsa utilità diagnostica. Il CEA può aumentare in varie condizioni fisiologiche (fumatori) e patologiche (epatopatie); nel CCR valori elevati di CEA possono comparire tardivamente o essere assenti, ma la loro presenza o ricomparsa nel postoperatorio hanno significato prognostico sfavorevole. Per quanto riguarda il trattamento, solo alcune volte la neoplasia è completamente asportabile all'endoscopia. È il caso del polipo con cancro in situ, per il quale l'asportazione endoscopica è completamente curativa. Tuttavia, nella maggior parte dei casi e necessaria l'asportazione chirurgica.

La litiasi (calcolosi) biliare

La litiasi rappresenta la patologia più frequente della colecisti: tale affezione è asintomatica o paucisintomatica. L'impegno del calcolo nell'infundibulo causa la colica biliare (la più comune manifestazione della litiasi biliare), le cui sequele possono essere la colecistite acuta, l'idrope e l'empiema della colecisti. Sulla base delle loro caratteristiche strutturali, i calcoli della colecisti possono essere di colesterolo (o prevalentemente di colesterolo) o pigmentari (cioè con un elevato contenuto in calcio). La litiasi coledocica è invece una patologia spesso sintomatica: la colica è il più comune sintomo, la sintomatologia, però, può esordire con ittero e colangite, caratterizzata da febbre con brivido, dolore all'ipocondrio di destra e alterazioni biochimiche.

I calcoli biliari possono restare asintomatici per tutta la vita ed essere diagnosticati casualmente nel corso di un'indagine strumentale effettuata per altri motivi. Solo il 16-30% dei pazienti sviluppa sintomi in

10-20 anni e solo il 2-5% necessita di intervento chirurgico per la comparsa di complicanze della malattia (colecistite, pancreatite, ecc.). La colecistectomia profilattica non dovrebbe essere effettuata, nemmeno per prevenire il cancro della cistifellea, suggerito talvolta come giustificazione all'intervento, che ha un'incidenza molto bassa, almeno in Europa: la colecistectomia profilattica potrebbe produrre rischi maggiori rispetto al vantaggio di prevenire questa rara neoplasia. Il viraggio della malattia verso una fase sintomatica è indicato dalla colica (trasferimento dei calcoli nell'infundibulo della cistifellea o nel coledoco) piuttosto che dalle complicanze (colecistite acuta con o senza infezione), che comunque sono basse e non superano lo 0,5% annuo, considerando globalmente i soggetti sintomatici e quelli asintomatici. Il sintomo specifico della litiasi biliare è la colica biliare.

Il termine "colica" per definire il dolore colecistico è improprio, in quanto il dolore è continuo e non a poussée, come quello tipico degli organi cavi. Il dolore compare spesso di notte o nelle prime ore del mattino, è localizzato al fianco destro o all'epigastrio, può avere irradiazione all'angolo scapolare destro (dovuta alla stimolazione del ramo cutaneo posteriore del nervo frenico) o alla spalla destra; può persistere da 1 a 4 ore con intensità variabile e recede spontaneamente. Talora è difficilmente distinguibile da un'angina pectoris. L'episodio può essere seguito da dolenzia all'ipocondrio destro. Durante l'attacco acuto il paziente può lamentare nausea e vomito. Non è stato definito con certezza il meccanismo patogenetico della colica: è probabile che l'incuneazione di un calcolo nel dotto cistico rappresenti il primo momento a cui seguono alterazioni della pressione all'interno delle vie biliari. La colica può rendersi particolarmente frequente per un determinato tempo e quindi recedere del tutto come manifestarsi improvvisamente. In genere il sintomo recede con l'uso di analgesici o antispastici.

Complicanze

La presenza di calcoli può determinare irritazione e flogosi della parete colecistica, che a loro volta possono causare colecistite cronica così come ripetuti attacchi di colecistiti subacute. La colecistite cronica è per lo più asintomatica per anni, ma può progredire verso una malattia sintomatica o presentarsi con le complicanze. Dopo una colica biliare, se la sintoma-

tologia non recede, si può sospettare l'insorgenza di una colecistite acuta. Nel 96% dei casi il dotto cistico è ostruito da un calcolo. La prolungata ostruzione del dotto cistico può determinare un progressivo accumulo di muco all'interno della colecisti con formazione di idrope. L'idrope è spesso asintomatica, anche se i pazienti avvertono una certa dolenzia a carico del quadrante di destra. La colecisti è palpabile come una massa che si può estendere fino alla fossa iliaca di destra. L'empiema della colecisti si verifica quando il suo contenuto diventa purulento. Il quadro clinico è quello tipico della sepsi con febbre alta, brividi scuotenti, intenso dolore all'ipocondrio destro, marcata leucocitosi neutrofila, prostrazione. Il rischio di una sepsi Gram-negativa e della perforazione è elevato, pertanto i pazienti vanno rapidamente avviati all'intervento chirurgico con adeguata copertura antibiotica. Nel 60-70% dei pazienti dopo il primo attacco di colecistite acuta la sintomatologia regredisce spontaneamente. Durante l'episodio, il paziente si presenta francamente sofferente, respira superficialmente, e rannicchiato e spesso applica una fonte di calore sulla parete addominale per alleviare il dolore. L'addome è poco mobile ed è apprezzabile una resistenza al quadrante superiore destro (dolore peritoneale dovuto alla stimolazione dei rami anteriori del nervo frenico, che innerva il peritoneo diaframmatico, in giustapposizione con il fondo della colecisti). Oltre al dolore, vomito, nausea e anoressia caratterizzano la sintomatologia. Può esservi febbricola, raramente vi è ittero (la bilirubina difficilmente supera 4-5 mg/dl).

Nel 10-15% dei pazienti con litiasi biliare della colecisti si osserva il passaggio di un calcolo nel coledoco. L'incidenza aumenta con l'età e nel paziente anziano raggiunge punte del 25%. Anche la litiasi coledocica può essere asintomatica per anni, i calcoli possono passare spontaneamente in duodeno, ma piu spesso la sintomatologia esordisce con la colica o le complicanze.

L'ostruzione graduale della via biliare principale può portare inizialmente alla comparsa di ittero ingravescente e prurito: in genere, però, la mancanza del sintomo dolore è più caratteristica delle forme ostruttive neoplastiche.

La colangite (acuta) è invece propriamente tipica della litiasi coledocica e si manifesta con dolore, febbre con brivido, ittero. Nel 75% delle bilicolture sono presenti batteri e le emocolture sono spesso positive. La leucocitosi neutrofila è tipica con il con-

sensuale aumento degli enzimi di colestasi, citolisi e della bilirubina. Le forme non suppurative rispondono bene al trattamento con antibiotici mentre per le forme suppurative, che si presentano con sintomi di estrema gravità (batteriemia, confusione mentale fino allo shock settico), occorre effettuare rapidamente la bonifica della via biliare per evitare che si formino ascessi epatici multipli, nel qual caso la mortalità è molto elevata.

La colangiopancreatografia retrograda endoscopica (CPRE) rappresenta ancora il *gold standard* per la terapia della litiasi coledocica. Essa conferma la diagnosi di litiasi biliare e permette di effettuare la papillosfinterotomia endoscopica e la bonifica della via biliare con l'estrazione dei calcoli mediante basket o palloncino gonfiabile. In presenza di infezione della via biliare principale durante l'indagine e possibile posizionare un sondino nasobiliare, che permette il drenaggio della via biliare.

Le epatiti acute e croniche

L'epatite è una lesione necro-infiammatoria del fegato nella cui patogenesi sono implicati diversi agenti etiologici. Sulla base dell'eziologia le epatiti si classificano in virali, batteriche, da protozoi, micoplasmi, ricchezie, da farmaci, da alcool o da ridotto apporto vascolare. Le epatiti virali sono di gran lunga le più frequenti e possono essere causate da virus epatitici maggiori, da virus epatitici minori e, più raramente, da virus esotici.

I virus epatitici maggiori sono definiti tali perché il loro organo bersaglio principale è il fegato e utilizzano quali meccanismi principali di trasmissione la via enterale (virus dell'epatite A – HAV – e virus dell'epatite E – HEV) e la via parenterale (HBV, virus dell'epatite delta – HDV e HCV).

L'infezione che consegue al contagio evolve in maniera diversa a seconda che sia stata causata da un virus epatitico enterale o parenterale. I virus HAV e HEV causano un'epatite autolimitantesi, mentre l'infezione acuta da HBV, HCV, HDV può diventare cronica, esponendo il paziente a rischio di malattia cronica di fegato e alle sue sequele. Le popolazioni a rischio di contrarre l'infezione variano secondo il tipo di virus: per i virus a trasmissione enterale le categorie a maggior rischio sono i bambini e i viaggiatori in zone endemiche del Terzo Mondo, per quelli a prevalente parenterale sono i politrasfusi, i

tossicodipendenti, i soggetti con elevata promiscuità sessuale, il personale ospedaliero.

La manifestazione più importante dell'epatite è rappresentata da un aumento delle transaminasi sieriche che supera di varie volte i valori normali. L'epatite acuta sintomatica è caratterizzata da un periodo prodromico in cui possono essere presenti malessere generale, inappetenza, nausea, vomito, diarrea, febbre, rash cutanei, artralgie. Nella fase di malattia in atto può essere presente ittero, che è accompagnato da urine scure e feci acoliche e dolore in ipocondrio destro. La forma fulminante rappresenta circa l'1 per mille dei casi di epatite. È una sindrome complessa che deriva da una grave insufficienza delle funzioni epatocitarie e da multiple disfunzioni d'organo, inclusi reni, polmoni, midollo osseo, sistema circolatorio e, in particolare, il cervello. Oltre che dai virus epatotropi, l'epatite fulminante può essere causata da farmaci, veleni e ipossia delle cellule epatiche da shock cardiocircolatorio, anche se non raramente la causa rimane sconosciuta.

HAV

La trasmissione del virus A si realizza prevalentemente attraverso la via feco-orale. Il virus dell'epatite A è ubiquitariamente diffuso nel mondo, con più elevata prevalenza nelle regioni dove le condizioni socio-sanitarie sono basse (Africa, Asia, America Latina). In Italia si è assistito a una drastica riduzione della circolazione del virus. I fattori di rischio principali sono i viaggi in aree ad alta endemia e il consumo di frutti di mare e cibi infetti.

La presenza di anticorpi anti-HAV di classe IgM permette la diagnosi eziologica di epatite acuta A. Gli anticorpi compaiono precocemente, all'esordio clinico della malattia e rimangono dosabili per 3-6 mesi dalla guarigione. Successivamente sono dimostrabili nel siero gli anticorpi anti-HAV di classe IgG; questi ultimi persistono indefinitamente e sono espressione dell'avvenuta immunizzazione permanente verso il virus.

Il periodo di incubazione è di 15-50 giorni con una media intorno ai 30 giorni. L'escrezione del virus nelle feci raggiunge il massimo prima della comparsa dei sintomi ed è in questa fase che il paziente ha la massima infettività.

L'epatite A è una malattia che può essere prevenuta mediante vaccinazione. Il vaccino si è dimostrato ben tollerato, sicuro ed efficace, è costituito da una preparazione di virus vivo attenuato in coltura e inattivato con formaldeide. La schedula vaccinale prevede la somministrazione di due dosi, distanziate di 6-12 mesi. La risposta vaccinale è elevata e già oltre il 95% degli adulti sviluppa anticorpi anti-HAV, 1 mese dopo la 1° dose di vaccino. Studi recenti indicano che la durata della protezione è di oltre 25 anni. In Italia, la vaccinazione è consigliata ai soggetti non immuni che si recano in zone ad elevata endemia, ai militari, al personale ospedaliero, ai soggetti istituzionalizzati, ai lavoratori addetti al trattamento dei rifiuti liquidi, agli omosessuali attivi, ai tossicodipendenti, agli emofilici.

L'epatite A guarisce invariabilmente e pertanto non necessita di alcuna terapia specifica.

HBV

Trecento milioni di portatori cronici di virus B in tutto il mondo costituiscono il serbatoio mondiale dell'epatite B, e oltre 500000 pazienti muoiono ogni anno per le conseguenze dell'infezione cronica; si stima che si verifichino tutt'ora più di 50 milioni di nuove infezioni da HBV all'anno. L'infezione è prevalente in Asia, Africa e America Latina, dove la sieropositività per HBsAg varia dal 2 al 20%, mentre nei Paesi dell'Europa Nord-occidentale, del Nord America e dell'Australia la prevalenza è inferiore all'1%; nelle aree iperendemiche, l'infezione si verifica principalmente nel periodo peri-natale e nell'infanzia. La trasmissione perinatale da madri portatrici di HBsAg è una importante via di trasmissione poiché circa il 90% dei bambini nati da madre HBeAg sieropositiva diventa portatore cronico di HBsAg. Inoltre il virus è presente in quasi tutti i liquidi biologici del portatore, cosicché la trasmissione può avvenire per contagio interumano. I fattori di rischio più frequentemente implicati nella diffusione dell'infezione B sono l'uso di droga endovena, la convivenza con portatori di HBsAg, i trattamenti estetici e l'esposizione sessuale, fattore questo ultimo di crescente importanza.

In Italia, la prevalenza di HBsAg nella popolazione generale è di poco superiore all'1%, ma con valori del 3,5% nei soggetti di oltre 30 anni. L'Italia è pertanto da considerare un Paese a bassa endemia HBV. L'incidenza di epatite acuta B si è ridotta progressivamente dal 1985 ad oggi (da 12 a 2 casi per 100.000), in particolare nell'età giovanile, sebbene questa sia l'età con la massima incidenza per

l'esposizione a rischi quali la tossicodipendenza e la molteplicità di partner sessuali. Il decremento dell'incidenza di epatite acuta B è oggi attribuibile a migliorate norme comportamentali e all'introduzione della vaccinazione obbligatoria dal 1991 per i nuovi nati e gli adolescenti, per effetto della quale la quota di portatori cronici nei soggetti entro i 20 anni è quasi zero.

La diagnosi di infezione primaria si basa sulla determinazione dell'HBsAg in un soggetto precedentemente negativo. Con la guarigione il titolo dall'HBsAg declina fino a scomparire e, quale espressione di avvenuta guarigione e immunizzazione verso l'HBV, compaiono gli anticorpi anti-HBs che tendono a perdurare nel tempo.

La prevenzione dell'infezione HBV può essere effettuata mediante profilassi passiva e attiva. L'uso delle immunoglobuline (HBIG) fornisce immunità solo temporanea e attualmente il loro impiego è limitato ai neonati da madre HBsAg positiva entro 12 ore dalla nascita e nella profilassi post-esposizione entro 48 ore dal contagio, come supporto alla vaccinazione. Tre dosi di vaccino, secondo la schedula 0-1-6 mesi, inducono livelli protettivi di anti-HBs (> 10 mIU/ml) nel 95% dei bambini e nel 90% degli adulti. Poiché la trasmissione perinatale gioca un ruolo fondamentale nel mantenimento del serbatoio dei portatori cronici del virus, è stato introdotto un altro fondamentale strumento, efficace nella prevenzione della diffusione di HBV: lo screening obbligatorio per i marcatori del virus nelle donne al terzo trimestre di gravidanza. Ciò permette di identificare le donne portatrici di HBV e di applicare al neonato la immunoprofilassi passivo-attiva con somministrazione di immunoglobuline specifiche per HBV e il vaccino entro le prime ore di vita e, in seguito, secondo la schedula vaccinale prevista dalla legge.

La vaccinazione è inoltre consigliata agli appartenenti a gruppi a rischio, quali i conviventi di portatori, che sono esposti al rischio più elevato di contrarre l'infezione, gli operatori sanitari, operatori di servizi sociali, omosessuali, tossicodipendenti, prostitute e detenuti. Il vaccino anti-epatite B può essere somministrato in combinazione con il vaccino anti-epatite A: i tassi di sieroconversione e i titoli anticorpali sono simili a quelli ottenuti con i due vaccini separatamente.

L'epatite acuta da virus B può cronicizzare. La percentuale di soggetti adulti ed immunocompetenti che va incontro a cronicizzazione è però molto bassa (intorno all'1%). Le terapie antivirali non sono pertanto mai indicate in fase acuta al fine di impedire la cronicizzazione della malattia. In caso di epatite acuta molto grave con insufficienza epatica, evento estremamente raro, una terapia antivirale può favorire la guarigione.

Epatite acuta da HCV

Benché il serbatoio mondiale di infezione HCV sia costituito da almeno 170-200 milioni di soggetti, l'incidenza di nuove infezioni è in decremento nei Paesi industrializzati mentre è ancora elevata nel mondo sottosviluppato, come conseguenza dell'uso di sangue non-testato per HCV e dell'esposizione parenterale.

In Italia, la prevalenza negli adulti è circa il 3%, con punte più elevate in alcune aree del Sud e nelle fasce di età superiori ai 50 anni, mentre è dello 0,6% in quella tra i 14 e i 19 anni. Questo trend riflette la drammatica riduzione, fin quasi all'azzeramento, sia dei casi post-trasfusionali, conseguente all'introduzione, nel 1991, dei test di screening per l'epatite C nei donatori e, alla più recente introduzione di sensibili test di biologia molecolare, come anche dei casi cosiddetti "sporadici", per l'adozione di migliori misure igienico-sanitarie. Il rischio di infezione acuta C è associato oggi alla tossicodipendenza, all'esposizione iatrogena (interventi chirurgici), alla multipla esposizione sessuale, a pratiche quali tatuaggi, piercing e agopuntura, all'emodialisi e alla convivenza con partner anti-HCV positivo.

La diagnosi di epatite acuta da HCV è certa quando, in un soggetto precedentemente negativo, compaiono gli anticorpi anti-HCV.

L'epatite acuta da HCV è generalmente paucisintomatica e spesso del tutto asintomatica. È importante comunque sottolineare che i pazienti con epatite cronica da virus C, nella maggior parte dei casi, non riferiscono un episodio clinico riferibile a un'epatite acuta, a conferma del fatto che la maggior parte delle infezioni da HCV viene acquisita in modo silente ed è misconosciuta.

L'infezione acuta può guarire spontaneamente con scomparsa del virus dal siero e dal fegato e normalizzazione completa e definitiva delle transaminasi. In alternativa, in percentuale che si presume possa variare fra il 40 e l'80%, l'infezione può evolvere verso la cronicizzazione con persistenza della viremia e della malattia epatica con variabile grado di attività biochi-

mica e istologica o, infine, può dare origine a uno stadio di infezione cronica, senza segni di malattia epatica, per lo meno sul piano biochimico.

Non esiste profilassi passiva con immunoglobuline poiché i potenziali donatori di anticorpi anti-HCV sono scartati dalle donazioni e, pertanto, il titolo di eventuali anticorpi protettivi non è standardizzabile. Lo sviluppo di un vaccino efficace è l'obiettivo ancora non raggiunto, per le difficoltà legate alla mancanza di sistemi di cultura cellulare o di modelli animali accessibili, per l'elevata eterogeneità virale e per le incomplete conoscenze sul ruolo degli anticorpi neutralizzanti.

Data la frequente cronicizzazione della epatite acuta C, il trattamento con interferone è indicato in fase acuta. Tale trattamento viene però raramente effettuato perché è rara la diagnosi epatite C in fase acuta.

Epatiti croniche virali

L'epatite virale cronica è una malattia del fegato caratterizzata dalla presenza di un processo necroinfiammatorio del tessuto epatico conseguente ad una infezione virale presente da oltre 6 mesi e che non si risolve in una guarigione spontanea. Gli unici tre virus epatotropi in grado di cronicizzare dopo il contagio e di dar luogo a un danno epatico persistente sono: il virus HBV, HDV e HCV.

L'espressione clinica di una epatite cronica virale può variare dal riscontro di un danno istologico lieve, in prevalenza non progressivo nell'arco di molti anni, ad una necroinfiammazione più aggressiva che può portare anche in tempi relativamente rapidi (< 5 anni) a spiccata fibrosi ed alterazioni della architettura del lobulo epatico nel senso della rigenerazione nodulare con conseguente sviluppo di cirrosi. Nel determinare la evoluzione dell'epatite giocano sia fattori del virus (mantenimento di una elevata attività replicativa; infezione contemporanea da più virus) che dell'ospite (assetto immunogenetico, presenza di una sindrome metabolica, iperconsumo alcolico). La terapia dell'epatite cronica da virus C si basa sulla somministrazione contemporanea di Interferone e Ribavirina per periodi variabili in base al genotipo virale. Il trattamento è in grado di eliminare il virus nel 50-60 % dei casi.

La cirrosi epatica

La cirrosi epatica è caratterizzata sul piano istologico dalla presenza contemporanea di fibrosi e no-

duli di rigenerazione. Queste alterazioni anatomiche rappresentano il risultato finale dell'azione di fattori epatolesivi di diversa natura come virus, alcol ecc. che, agendo cronicamente, causano una progressiva necrosi degli epatociti, infiammazione, lo sviluppo di fibrosi sino al completo sovvertimento strutturale del parenchima. Microscopicamente la cirrosi epatica può essere distinta in micronodulare o macronodulare in rapporto alla dimensione (minore o maggiore di 3 mm) dei noduli sulla superficie epatica. Un esempio di cirrosi micronodulare è la cirrosi alcolica, mentre la cirrosi postvirale è più frequentemente macronodulare. Le principali conseguenze della cirrosi sono la progressiva riduzione della capacità funzionale del fegato e il sovvertimento della microcircolazione epatica che causa a sua volta ipertensione portale, apertura di shunts artero-venosi e circoli collaterali.

La cirrosi è l'esito finale di malattie epatiche croniche di diversa eziologia (Tab. IV). Le forme virali

Tabella IV. Principali cause della cirrosi epatica.

Virali

Virus dell'epatite B, C e Delta

Alcoliche

Autoimmuni

- Epatite cronica autoimmune
- Cirrosi biliare primitiva
- Colangite sclerosante

Da disordini metabolici

- Emocromatosi primitiva
- Morbo di Wilson
- Deficit di α1-antitripsina
- Fibrosi cistica
- Porfiria
- Ipervitaminosi A

latrogene

- Metotrexate, amiodarone, α -meti-dopa
- Lesioni chirurgiche delle vie biliari
- By-pass intestinale nella chirurgia dell'obesità

Da cause vascolari

- Scompenso cardiaco destro
- Pericardite costrittiva
- Malattia di Budd-Chiari
- Malattia veno-occlusiva
- Steatoepatite non-alcolica
- Cirrosi criptogenetica

e alcoliche rappresentano nel nostro paese la causa di oltre il 90% di tutte le cirrosi. Parliamo di cirrosi da virus B quando nel siero del paziente sono dimostrabili *markers* sierologici di un'infezione da virus dell'epatite B (HBsAg, HBcAb, HBV-DNA); da virus Delta quando, oltre alla presenza dell'HBsAg, si ritrova anche l'anticorpo anti-Delta; da HCV quando sia documentabile la presenza di HCV-Ab o la positività dell'HCVRNA.

Una cirrosi è di probabile origine alcolica in presenza di un consumo alcolico giornaliero maggiore di 30 g negli uomini e di 20 g nelle donne per una durata di almeno 10 anni. Non sono infrequenti le cirrosi a eziologia mista alcolica e virale. Le altre cause di cirrosi (metaboliche, colestatiche, autoimmuni, iatrogene e vascolari) sono più rare e vanno tuttavia sempre indagate in tutti coloro che presentano una malattia epatica cronica in assenza di positività per i markers dell'epatite o di assunzione alcolica significativa nell'anamnesi. Nei casi in cui non è rilevabile alcun fattore eziologico la cirrosi può essere definita criptogenetica. Recentemente è stato ipotizzato che alcune delle cirrosi criptogenetiche possano rappresentare un'evoluzione della steatoepatite non alcolica.

Un paziente affetto da cirrosi epatica compensata si presenta frequentemente senza sintomi clinicamente rilevanti. Questa fase asintomatica o paucisintomatica della cirrosi epatica può durare anche molti anni, e la diagnosi in questo caso può scaturire da eventi casuali, in seguito all'esecuzione di esami ematochimici di routine o durante le indagini che precedono un intervento operatorio. Quando la malattia è nella fase di compenso, i reperti possono essere sovrapponibili a quelli di un'epatite cronica (epatomegalia all'esame obiettivo e modesta alterazione dei test di citonecrosi). Con il progredire della malattia, quando si è determinata una riduzione significativa della massa epatica funzionante o quando si è instaurata un'importante ipertensione nel distretto della vena porta, possono invece comparire segni clinici più evidenti. Conseguenze della ridotta funzione epatocitaria sono una ridotta sintesi dei fattori della coagulazione, un'ipoalbuminemia e la riduzione della colinesterasi. La comparsa di sub-ittero può verificarsi precocemente nelle forme colestatiche come la cirrosi biliare primitiva. Nelle forme non colestatiche un aumento dei valori della bilirubinemia > 3 mg/dl rappresenta un indice di epatopatia avanzata. L'ipertensione portale determina, nel paziente cirrotico, l'instaurarsi delle manifestazioni cliniche di maggiore rilevanza quali lo sviluppo delle varici esofagee, l'ascite e l'encefalopatia. L'aumento progressivo della milza determina un sequestro intra-splenico più frequentemente di globuli bianchi e piastrine (leucopiastrinopenia secondaria a ipersplenismo); la piastrinopenia può contribuire al deficit emocoagulativo già presente in questi pazienti. Non è infrequente che un paziente scopra di essere affetto da cirrosi epatica per l'improvvisa comparsa di una delle complicanze della malattia.

L'insorgenza delle complicanze della malattia è quella che definisce la cirrosi epatica "scompensata". Le complicanze più rilevanti nella storia naturale della cirrosi epatica sono l'emorragia gastrointestinale, il versamento ascitico e l'encefalopatia epatica. Complicanze meno frequenti ma ugualmente temibili sono la peritonite batterica spontanea, la sindrome epato-renale e la trombosi portale.

Emorragia gastrointestinale

Un'emorragia digestiva può determinarsi nel paziente cirrotico per rottura delle varici esofagee (60% dei casi), ma può anche avere origine da altre sedi come le varici gastriche, la gastropatia congestizia o lesioni erosive o ulcerose gastroduodenali. Le varici esofagee si determinano a seguito dell'ipertensione portale per l'apertura di circoli collaterali che mettono in collegamento la vena gastrica sinistra con la vena azygos. Le varici attraversano lo strato sottomucoso del terzo inferiore dell'esofago dove formano delle varicosità rilevate e sono quindi facilmente evidenziabili attraverso un'esofagogastroduodenoscopia. Nel corso della malattia le varici esofagee compaiono (incidenza del 10-12% annuo) e si ingrandiscono progressivamente (nel 10-15% dei pazienti le varici piccole diventano medie-grandi dopo 12 mesi). Quando le varici sono presenti e opportuno valutare le loro dimensioni (varici di grado I, II e III hanno dimensioni progressivamente crescenti) e la presenza di eventuali "segni rossi" sulla mucosa che le riveste.

È importante ricordare che l'emorragia da varici esofagee è un evento con elevata mortalità (25-30%); inoltre, in assenza di un intervento terapeutico adeguato, il rischio di risanguinamento aumenta ulteriormente dopo il primo episodio.

Ascite e peritonite batterica spontanea

L'ascite è una complicanza che si manifesta in oltre il 50% dei pazienti cirrotici nel corso della malattia, ed è, insieme all'emorragia digestiva, una delle cause più frequenti di ricovero ospedaliero (si associa inoltre a una diminuita sopravvivenza). Anche l'ascite è una conseguenza dell'ipertensione portale. Il primo episodio di scompenso ascitico regredisce in genere con un'adeguata terapia medica, ma successivamente l'ascite può diventare recidivante o refrattaria. Con il termine ascite refrattaria si definisce un'ascite che non si risolve o la cui precoce ricomparsa non è prevenuta dai comuni presidi dietetico-comportamentali e dall'impiego di diuretici in dosi adeguate. La peritonite batterica spontanea (PBS) è l'infezione spontanea del liquido ascitico e avviene in genere per traslocazione batterica di microrganismi di origine enterica (E. coli, Enterobacteriaceae). È una complicanza potenzialmente pericolosa in quanto, se non viene precocemente riconosciuta e trattata, presenta un'elevata mortalità. La sintomatologia clinica è piuttosto variabile: alcuni pazienti presentano febbre e dolori addominali, ma altri sono del tutto asintomatici. La PBS può anche presentarsi con sintomi aspecifici e deve essere comunque sospettata in caso di peggioramento delle condizioni generali, comparsa di encefalopatia epatica o insufficienza renale, iposodemia o ipotensione senza una causa apparente. La diagnosi di PBS richiede una paracentesi esplorativa per effettuare la conta dei leucociti e un esame colturale del liquido ascitico: la presenza di granulociti neutrofili ≥ 250/mm³ è indicativa per un'infezione del liquido ascitico e impone di iniziare immediatamente una terapia antibiotica. L'esame colturale non è essenziale per la diagnosi ma, quando risulta positivo, permette di effettuare una terapia antibiotica mirata.

La sindrome epatorenale

La sindrome epatorenale (SER) è caratterizzata da una grave insufficienza renale che insorge in genere nel paziente cirrotico ascitico in assenza di altre cause identificabili di danno renale (in assenza cioè di shock, infezioni, farmaci nefrotossici ecc.). Clinicamente vengono distinte una SER tipo 1, nella quale l'insufficienza renale e rapidamente progressiva (< 2 settimane), e una SER tipo 2, nella quale la funzione renale si deteriora in un arco di tempo variabile da

alcune settimane a pochi mesi. La prognosi di questi pazienti è particolarmente grave e, soprattutto per la SER tipo 1, quasi sempre infausta.

L'encefalopatia epatica

L'encefalopatia epatica è una sindrome neurologica caratterizzata da alterazioni della coscienza, della personalità e della funzione neuromuscolare. L'encefalopatia epatica si presenta in circa il 20% dei pazienti nel corso della storia naturale della cirrosi ed è particolarmente frequente (oltre il 50%) nei pazienti che, a causa delle complicazioni dell'ipertensione portale, sono stati sottoposti a interventi di *shunt* porto-sistemico chirurgici o angiografici. Sulla base della gravità di questi sintomi l'encefalopatia viene definita di grado I, II, III o IV.

Valutazione del paziente cirrotico

Il medico che esegue diagnosi di cirrosi epatica deve porsi i seguenti obiettivi:

- definire la causa della malattia:
- effettuare una stadiazione della sua gravità;
- accertare la presenza delle principali complicanze. Per quanto riguarda l'eziologia è importante indagare sull'eventuale presenza di abuso alcolico e conoscere il *pattern* sierologico del paziente per quanto

riguarda i virus dell'epatite in quanto queste rappresentano le cause più frequenti di cirrosi epatica nel nostro paese. Per la stadiazione della gravità di malattia viene comunemente utilizzata la classificazione di Child-Pugh basata sui valori di alcuni test di funzione epatica e sull'eventuale presenza di ascite e/o encefalopatia (Tab. V).

Tabella V. Indice di Child-Pugh per la stadiazione della cirrosi.

Gravità della cirrosi epatica Punteggio assegnato in proporzione al crescente grado di anormalità

	1	2	3
Encefalopatia	Assente	l e II grado	III e IV grado
Ascite	Assente	Scarsa	Moderata
Bilirubina (mg/dl)	< 2	> 2 < 3	> 3
Albumina (g/dl)	> 3,5	> 28 < 35	< 28
Attività protrombinica (%)	> 70	< 70 > 40	< 40

Punteggio tra 5 e 6: grado A; punteggio tra 7 e 9: grado B; punteggio tra 10 e 15: grado C

Emergenze in gastroenterologia

L'addome acuto

Per addome acuto si intende una sindrome clinica caratterizzata da dolore solitamente grave e dai segni dell'irritazione peritoneale. La gravità di questa condizione clinica e le cause che ne sono alla base richiedono solitamente un intervento chirurgico d'urgenza. Da qui la necessità di una diagnosi differenziale con le altre sindromi dolorose che ne possono mimare il quadro sintomatologico e di un preciso inquadramento nosologico che possa orientare l'atteggiamento terapeutico. Schematicamente le cause di addome acuto possono essere ricondotte a 5 grandi categorie:

- 1. flogosi acute (appendicite, colecistite, diverticolite, pancreatite acuta necrotico-emorragica);
- 2. perforazioni di visceri cavi (ulcera peptica gastroduodenale, diverticoli e cancro del colon);
- 3. occlusioni intestinali acute:
- 4. affezioni vascolari acute (infarto mesenterico, rottura e fissurazione di aneurismi dell'aorta addominale, rottura di aneurismi delle arterie viscerali):
- 5. cause ginecologiche (gravidanza extrauterina, rottura cisti ovarica, salpingite). Le principali cause non vascolari di addome acuto sono descritte nella Figura 6. Le cause di dolore addominale acuto che possono simulare un quadro di addome acuto possono essere schematicamente suddivise in: cause addominali (gastroenteriti, pancreatite acuta edematosa, epatiti acute, peritonite primitiva nel bambino, linfoadenite mesenterica, ovulazione dolorosa); cause extra-addominali (pleurite e polmonite, ischemia miocardica, uremia, cause ematologiche ecc.).

La necessità di un preciso inquadramento nosologico del dolore addominale acuto deriva anche dal fatto che mentre per cause di addome acuto l'intervento chirurgico e di vitale importanza e rappresenta essenzialmente il solo presidio terapeutico, in altre condizioni l'intervento chirurgico, oltre che inutile, può rivelarsi in alcuni casi anche dannoso.

Da un punto di vista eziologico le peritoniti, le perforazioni e le occlusioni intestinali costituiscono le cause più importanti di addome acuto.

Peritonite

Il peritoneo è formato da due foglietti, il parietale e il viscerale. Il secondo è quella porzione del peritoneo che si riflette a ricoprire quasi tutti i visceri addominali. Esso forma il rivestimento sieroso di organi quali lo stomaco

e l'intestino, possiede poche terminazioni nervose e quindi è quasi insensibile agli stimoli dolorosi. La porzione di peritoneo che riveste la parete addominale è invece ricca di terminazioni nervose. L'irritazione di questa porzione di peritoneo determina dolore a livello della porzione stimolata. Il cavo peritoneale è quella cavità virtuale compresa tra i due foglietti peritoneali. L'infiammazione o l'infezione di questa cavità è nota con il termine di peritonite. La peritonite può coinvolgere solo una porzione limitata della sierosa (peritonite circoscritta) o coinvolgere tutta la cavità (peritonite diffusa). La peritonite può presentarsi con o senza infezione. Un'infiammazione senza infezione della sierosa peritoneale può infatti verificarsi in caso di contatto della stessa con liquidi biologici (sangue: emoperitoneo; bile: peritonite biliare; urina: uroperitoneo). Nelle forme infettive, i patogeni raggiungono la cavita peritoneale con varie modalità: perforazioni di visceri cavi; attraverso l'apparato genitale femminile; traumi penetranti della parete addominale; diffusione ematogena.

Perforazione viscerale

La principale causa di perforazione è rappresentata dall'ulcera peptica, con una spiccata prevalenza della localizzazione duodenale rispetto a quella gastrica (da 4/1 a 8/1 a seconda della casistica considerata). L'evento perforazione si verifica soprattutto in soggetti maschi, di età compresa tra i 30 e i 40 anni, con anamnesi positiva per ulcera peptica oppure assolutamente asintomatici fino a quel momento. Il dolore è improvviso, acuto, violento, localizzato dapprima in sede epigastrica e poi esteso a tutto l'addome con una particolare irradiazione alla spalla nel caso di irritazione del nervo frenico. La nausea è molto frequente. Il paziente tende ad assumere il decubito supino e a evitare qualsiasi movimento. Il respiro è superficiale in quanto un respiro profondo o la tosse acuiscono il dolore. A distanza di 4-6 ore dalla perforazione, se non trattato, il paziente si presenterà tachipnoico, tachicardico e ipoteso quale conseguenza della deplezione del volume plasmatico fino a un quadro di shock ipovolemico conclamato.

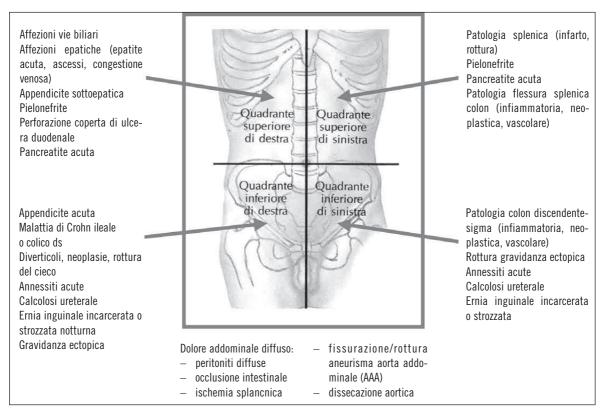


Figura 6. Tabella riassuntiva delle sedi del dolore addominale acuto e delle sue possibili cause.

Gli esami ematochimici evidenziano la presenza di leucocitosi (12.000-20.000) con elementi immaturi, ematocrito elevato per spostamento di liquidi, alterazioni idroelettrolitiche e nel 19% dei casi iperamilasemia per interessamento pancreatico secondario a penetrazione di un'ulcera duodenale posteriore. Le urine saranno ovviamente concentrate e di volume ridotto. La radiografia diretta dell'addome, da eseguirsi in posizione ortostatica e nelle due proiezioni antero-posteriore e latero-laterale, consente di valutare, nella maggior parte dei casi, la presenza di aria libera all'interno del cavo peritoneale in quanto essa tende a salire e a raccogliersi al di sotto del diaframma producendo la classica immagine della falce aerea sottodiaframmatica presente nel 75% dei pazienti con perforazione viscerale. Nei casi dubbi puo essere necessaria una TC addome.

Occlusione intestinale

Per occlusione intestinale (o ileo) si intende la mancata progressione del contenuto intestinale, con conseguente chiusura dell'alvo alle feci e ai gas. L'ileo può essere di tipo dinamico o meccanico. Nel primo caso la mancata progressione del contenuto è legata a un'alterazione dell'intestino, generalmente conseguente alla paralisi della muscolatura liscia intestinale (ileo paralitico). Tale condizione si verifica solitamente come fenomeno riflesso a processi infiammatori e/o infettivi della sierosa peritoneale (peritoniti, interventi chirurgici, ecc.), ma anche per cause metaboliche (uremia, acidosi diabetica, ipopotassemia, uso di farmaci neuroplegici, ecc.). Nel secondo caso la mancata progressione del contenuto intestinale è legata a un ostacolo meccanico. Esso può essere intraluminale (corpi estranei, calcoli, bezoari, stenosi infiammatorie, tumori) o extraintestinale (bande aderenziali, tumori, colletti erniari ecc.). Il tratto di intestino a monte dell'ostacolo si dilata, in conseguenza dell'accumulo di cibo, gas e fluidi. La presenza di gas è determinata dall'aria ingerita, nonchè dai prodotti della fermentazione batterica; inoltre, la produzione dei secreti intestinali continua a monte dell'ostruzione, mentre il riassorbimento diminuisce. Tale accumulo intraluminale di fluidi, assieme alla perdita di liquidi che si verifica con il vomito, determina una riduzione del volume di liquidi extracellulari, che interessa il compartimento sia intra- sia extra-vascolare, con disidratazione e conseguente collasso cardiocircolatorio nelle fasi più avanzate. La perdita di fluidi è anche alla base di squilibri idro-elettrolitici.

Le emorragie digestive

L'emorragia digestiva è un problema clinico frequente. Il sanguinamento può avere origine in qualunque tratto del tubo digerente. Convenzionalmente, si distinguono le emorragie digestive in superiori ed inferiori. La distinzione non ha solo valore formale, perché i due tipi d'emorragia tendono ad avere presentazioni e gravità differenti. L'incidenza annuale di ricoveri per emorragia digestiva superiore è di circa 100 per 100.000 abitanti.

Emorragie del tratto digestivo superiore

L'emorragia digestiva superiore ha una mortalità globale che si aggira sull'8-10%, che è rimasta stabile negli ultimi 30-40 anni, ma che è fortemente influenzata sia dalla causa del sanguinamento che dalla presenza di comorbidità o di altri fattori prognostici.

Le modalità di presentazione dell'emorragia digestiva sono varie, e dipendono dall'entità della perdita, dalla velocità con cui essa avviene, e dalla sede del sanguinamento. Si definisce ematemesi l'emissione di sangue con il vomito; questo può essere rosso vivo, se l'emorragia è recente, o bruno-nero (caffeano) se il sangue ha ristagnato per qualche tempo nello stomaco ed è stato alterato dall'acido cloridrico. Col termine di *melena* si definisce l'emissione di feci nere, liquide o semiliquide, maleodoranti. Il colore nero è dovuto alla degradazione dell'emoglobina ad ematina nell'intestino. Per ematochezia s'intende l'emissione di sangue rosso vivo dal retto, da solo o misto a feci e coaguli e rappresenta il sintomo principale delle emorragie del tratto digestivo inferiore. Tuttavia in caso di emorragia massiva dal tratto digestivo superiore, a causa dell'abbondante quantità di sangue nell'intestino e conseguente effetto lassativo osmotico, si determina un'accelerazione del transito intestinale che limita la trasformazione dell'emoglobina in ematina. In questi casi la melena assume una sfumatura francamente rossastra (melena rossa) che può essere confusa con l'ematochezia ed è un indice di sanguinamento massivo ed in atto. Talora il sanguinamento è *occulto*, ed è rilevabile solo con la misurazione chimica del sangue nelle feci. Talvolta infine possono mancare completamente le manifestazioni esterne del sanguinamento, e vi possono essere soltanto *segni clinici secondari alla perdita di sangue*, come astenia, anemia sideropenica, ipotensione ortostatica, angina, dispnea o shock.

Inquadramento clinico del paziente

Il primo passo nell'inquadramento del paziente consiste nel valutare l'urgenza della situazione. Lo stato emodinamico del paziente può essere valutato in primo luogo misurando la frequenza cardiaca e la pressione arteriosa sistolica in clino- e ortostatismo. Utile è valutare il cosiddetto shock index (frequenza cardiaca in battiti minuto/ pressione arteriosa sistolica in mmHg): valori di 0,5-0,7 sono normali, valori tra 0,7 e 1 debbono indurre ad un monitoraggio attento, mentre un valore superiore a 1 è indice di instabilità emodinamica. Una stima grossolana dell'entità della perdita può essere fatta con un'attenta osservazione dei segni vitali e di altri semplici parametri clinici (Tab. VI). La presenza di pallore, ipotensione, agitazione psicomotoria, tachicardia indicano la presenza o il pericolo di shock, e la necessità di ripristinare rapidamente una volemia adeguata. Generalmente, si ha shock quando le perdite si avvicinano al 40% del volume ematico. Se viceversa si ha caduta della pressione di almeno 20 mmHg al passaggio dal clinostatismo all'ortostatismo, ciò indica una perdita di almeno il 20% della volemia. Nel paziente acutamente sanguinante è opportuno incannulare una vena periferica; se il sanguinamento è massivo, è preferibile ottenere un accesso venoso centrale. Si dovranno eseguire prelievi di sangue per valutare l'ematocrito, le piastrine, i fattori della coagulazione, oltre al gruppo sanguigno e le prove di compatibilità per le eventuali trasfusioni. Il valore di ematocrito

iniziale ottenuto in un paziente acutamente sanguinante è un cattivo indicatore della perdita ematica acuta, in quanto questa comporta una diminuzione sia della frazione liquida che di quella corpuscolata in proporzioni uguali. Inizialmente, pertanto, il volume circolante si abbassa in toto. Solo alcune ore più tardi, con il richiamo di liquidi dal comparto extravascolare, si ha un ripristino della volemia con aumento percentuale della frazione liquida, e quindi un abbassamento dell'ematocrito. Questo processo, in assenza di trasfusioni, impiega da 24 a 72 ore per completarsi. Pertanto l'ematocrito rifletterà l'entità del sanguinamento con alcune ore di ritardo rispetto alla perdita acuta. Come conseguenza, le variazioni di polso e pressione ed i segni grossolani di sanguinamento in atto sono migliori indicatori di gravità di un'emorragia digestiva acuta rispetto ai dati di laboratorio. Per converso, l'ematocrito è un buon indice del grado di anemia nei pazienti con perdite croniche di sangue.

Misure di rianimazione

Il paziente con emorragia acuta grave deve essere ricoverato in unità di terapia intensiva. Nel tempo in cui sono eseguite le prove di compatibilità per le trasfusioni, si devono somministrare liquidi per ripristinare il volume circolante e permettere un'adeguata circolazione degli eritrociti rimasti. La decisione se eseguire trasfusioni si basa su vari elementi instabilità di polso e pressione, segni evidenti di sanguinamento persistente o massivo (ematemesi con emissione di sangue rosso vivo dal sondino naso-gastrico, "melena rossa"), età del paziente, coesistenza di patologie (es.: cardiopatia ischemica) che rendano pericoloso il protrarsi dell'anemia. Nella maggioranza dei casi si preferisce trasfondere emazie concentrate, riservando la trasfusione di plasma fresco congelato e di piastrine ai pazienti in cui si debbono

Tabella VI. Valutazione dell'entità della perdita ematica.		
Perdita acuta di:	Segni e sintomi:	
~ 10% del volume circolante	Il paziente in buone condizioni generali di base può essere asintomatico (compenso di circolo garantito dalla vasocostrizione periferica)	
15-25% del volume circolante	Riduzione della pressione arteriosa > 20 mmHg al passaggio dal clino all'ortostatismo; tachicardia, tachipnea, pallore, estremità fredde, sudorazione fredda, oliguria	
>25% del volume circolante	Rapido deterioramento della circolazione. Pericolosa riduzione della portata cardiaca, del- la pressione arteriosa e della perfusione tissutale, con conseguente acidosi metabolica	

trasfondere grossi volumi di sangue, o che hanno gravi difetti coagulatori o grave piastrinopenia.

Localizzazione della sede del sanguinamento

Il posizionamento di un sondino naso-gastrico e l'esecuzione di un'esplorazione rettale digitale sono le prime manovre diagnostiche da eseguire per identificare la sede del sanguinamento.

Se il paziente si presenta con ematemesi, il posizionamento di un sondino naso-gastrico può essere utile a controllare la continuazione o la cessazione del sanguinamento. In un paziente che si presenta con "melena rossa" o con ematochezia massiva e nel quale pertanto si può essere in dubbio nello stabilire la sede dell'emorragia, un aspirato naso-gastrico che dimostri sangue rosso o digerito orienta la diagnosi verso un sanguinamento digestivo alto. Un aspirato naso-gastrico senza sangue, tuttavia, non esclude una sede alta del sanguinamento, poiché potrebbe trattarsi di un'emorragia a partenza duodenale con un piloro competente che impedisce la risalita in stomaco del sangue. Solo se l'effluente del sondino contiene bile si può ritenere poco probabile un sanguinamento attivo a monte del legamento di Treitz. L'esplorazione rettale digitale permette anch'essa di ottenere informazioni che orientano nel riconoscimento della sede di un sanguinamento. Se vi è melena, la sede del sanguinamento è molto probabilmente alta. La Tabella VII riassume i caratteri distintivi dell'emorragia digestiva alta e bassa.

Endoscopia

In un paziente con emorragia in atto o di entità sufficiente a causare variazioni dei segni vitali o da richiedere trasfusioni, l'esofagogastroduodenoscopia d'urgenza è la procedura di scelta. L'endoscopia può essere eseguita non appena il paziente è emodinamicamente stabile (a meno che non vi sia pericolo di dissanguamento, nel qual caso occorre eseguirla subito per tentare di arrestare l'emorragia), ed è pre-

sente personale di supporto che assicuri un adeguato monitoraggio del paziente. Nei pazienti più gravi è essenziale disporre di assistenza rianimatoria. Nell'emorragia digestiva superiore non è pratica-

Nell'emorragia digestiva superiore non è praticamente mai necessario eseguire altre indagini per porre diagnosi di sede e natura del sanguinamento.

Eziologia, evoluzione e prognosi

Le cause più frequenti di emorragia digestiva superiore sono elencate in Tabella VIII.

Tabella VIII. Cause di sanguinamento digestivo superio- re (in ordine di frequenza).			
Ulcera duodenale	24,3%		
Erosioni gastriche	23,4%		
Ulcera gastrica	21,3%		
Varici esofagee	10,3%		
Lesione di Mallory-Weiss	7,2%		
Esofagite	6,3%		
Duodenite erosiva	5,8%		
Neoplasia	2,9%		
Ulcera anastomotica	1,8%		
Ulcera esofagea	1,7%		
Miscellanea	6,8%		

Nell'80% dei casi l'emorragia si arresta spontaneamente, mentre nel restante 20 % essa continua o recidiva entro poco tempo. La mortalità si aggira sull'8-10%. I fattori prognostici negativi principali di una emorragia digestiva superiore sono: il tipo di patologia che causa l'emorragia (Tab. VIII), la gravità dell'emorragia e/o il fatto che si debba ricorrere all'intervento chirurgico d'urgenza, la presenza di altre patologie gravi concomitanti, l'età avanzata del paziente, l'insorgenza o la recidiva del sanguinamento in ospedale, la presenza di segni endoscopici di emorragia recente (Tab. IX).

Tabella VII. Caratteri distintivi delle emorragie digestive alte e basse.				
	Emorragia alta	Emorragia bassa		
Presentazione abituale	Ematemesi e/o melena	Ematochezia		
Aspirato naso-gastrico	Ematico/caffeano	Chiaro		
Rapporto Azotemia/creatinina	Elevato	Normale		
Rumori Peristaltici	Iperattivi	Normali		

Tabella IX. Fattori prognostici negativi nell'emorragia digestiva superiore acuta.

- Età avanzata
- Numero di patologie concomitanti
- Causa del sanguinamento
- Ematemesi con sangue rosso, ematochezia
- Shock o ipotensione alla presentazione
- Necessità di trasfusioni
- Sanguinamento attivo all'endoscopia
- Sanguinamento da ulcera di grandi dimensioni (> 2 cm)
- Comparsa di sanguinamento in corso di ospedalizzazione
- Necessità di chirurgia d'urgenza

Emorragie del tratto digestivo inferiore

Le emorragie del tratto gastrointestinale inferiore si riferiscono a lesioni che originano distalmente al legamento del Treitz. L'incidenza annuale è di circa 20-25 casi ogni 100.000 ricoveri/anno e aumenta progressivamente con l'età. Questo progressivo incremento riflette la più elevata incidenza della malattia diverticolare, delle lesioni angiodisplastiche e delle neoplasie del colon-retto caratteristiche dell'età avanzata. La prognosi è meno severa rispetto a quella dei pazienti con sanguinamenti che originano dalle alte vie digestive e la mortalità globale è inferiore al 5%.

Le emorragie del tratto digestivo inferiore si manifestano con la comparsa di ematochezia o rettorragia che si definisce come l'emissione di sangue rosso vivo dal retto. Può trattarsi esclusivamente di sangue, di coaguli ematici, di sangue frammisto alle feci o di diarrea sanguinolenta. Talvolta i pazienti con emorragie del tratto digestivo inferiore possono presentare melena. La melena è di solito il segno di una lesione del primo tratto gastrointestinale; tuttavia, in casi di transito intestinale rallentato, può essere determinata dal sanguinamento a partenza dall'intestino tenue o dal colon destro.

Talvolta i pazienti presentano un sanguinamento non evidente all'ispezione delle feci dimostrabile solo con la misurazione chimica del sangue nelle feci. In altri casi possono mancare completamente le manifestazioni esterne del sanguinamento e vi possono essere soltanto segni clinici secondari alla perdita cronica di sangue, come anemia sideropenica, e, nei casi più gravi, ipotensione ortostatica, angina o dispnea.

In circa l'80% dei casi i pazienti presentano un sanguinamento acuto ma lieve, che va incontro a risoluzione spontanea e non provoca effetti emodinamici significativi. Nel rimanente 20% dei casi si verifica una emorragia massiva, persistente o ricorrente associata a evidenti alterazioni dello stato emodinamico con grave anemizzazione, tachicardia ed ipotensione ortostatica. Questi pazienti richiedono una immediata ospedalizzazione, in terapia intensiva. Le patologie più frequenti sono i diverticoli, le angiodisplasie, le neoplasie (Tabella X).

Tabella X. Le più comuni cause di sanguinamento acuto del tratto digestivo inferiore in relazione all'età dei pazienti.				
Adolescenti e ragazzi	Adulti < 60 anni	Adulti > 60 anni		
Diverticolo di Meckel	Polipi	Diverticoli		
Polipi	Malattie infiammatorie croniche intestinali	Angiodisplasie		
Malattie infiammatorie croniche intestinali	Coliti infettive	Neoplasie		
	Diverticoli	Colite ischemica		
	Neoplasie			
	Dieulafoy			
	Angiodisplasie			

Principali procedure diagnostiche in gastroenterologia

È importante che il personale infermieristico comprenda il ruolo delle varie procedure utilizzate nell'iter diagnostico di un paziente gastroenterologico per poterle spiegare al paziente poichè la comprensione dell'esame da parte del paziente ne migliora la resa.

Radiologia

Convenzionale

Di largo impiego nella diagnostica del tratto gastrointestinale anche se per studiare le "estremità" del tubo digerente, l'endoscopia ha un maggiore potenziale diagnostico. Può essere suddivisa in 3 tipi di esami:

- 1. Rx diretta;
- 2. Rx con bario con singolo contrasto;
- 3. Rx con bario con doppio contrasto.

Rx diretta

Impiegata nei quadri di sospetto addome acuto.

Indicazioni

- Sospetto di perforazione (diverticolo, neoplasia, ostruzione colica);
- Ileo meccanico o paralitico:
- tenue (posizione eretta)
 - meccanico
 - parte distale senza aria e di calibro ridotto
 - livelli più lunghi e a varie altezze
 - paralitico
 - livelli più corti e tutti alla stessa altezza
 - colon (posizione prona)
 - evidenzia aria nel retto (punto più elevato dell'addome in questa posizione) esclude ostruzione a monte

Esami con bario

Si usa il solfato di bario come mezzo di contrasto, un materiale "gessoso", radiopaco, inerte che consente di esguire Rx con contrasto ed esami di fluoroscopia. Può essere somministrato per via orale, rettale o attraverso enterostomia. Le Rx dirette dell'addome devono essere eseguite prima degli esami con contrasto per non alterare i radiogrammi. Sono controindicati nei pazienti con sospetto di ostruzione (soprattutto del colon) e perforazione. I pazienti devono esssere avvisati che il bario può causare stipsi per 2-3 giorni per cui sono consigliati uso di lassativi o clisteri per evitare stipsi e ostru-

zione e di aumentare l'introito di liquidi nei giorni successivi all'esame. Nelle 24-72 ore successive le feci possono risultare chiare e "gassose".

Indicazioni

Esofago

Principali indicazioni sono l'ernia iatale e la disfagia per accertamento delle disfunzioni motorie. L'esame endoscopico è molto più sensibile per diagnosticare le lesioni della mucosa poichè consente anche un attento campionamento bioptico. Per eseguire l'esame è necessario il digiuno del paziente.

Stomaco

L'accuratezza diagnostica dell'indagine radiologica è inferiore a quella dell'endoscopia anche perchè risulta impossibile eseguire un prelievo bioptico o seguire manovre terapeutiche (i.e.: emostasi nelle emorragie acute). Insieme al bario vengono fatte assumere granuli (Gastrovison) o compresse effervescenti che liberano CO₂ per creare il doppio contrasto (aria/bario). Per l'esecuzione dell'esame il paziente deve mantenere il digiuno dalla mezzanotte prima dell'esame.

Intestino tenue

Nonostante l'estensione dell'applicazione delle nuove metodiche di indagine, come l'ecografia delle anse intestinali con mezzo di contrasto (SICUS), la TC e la RMN particolarmente indicate per lo studio dello spessore della parete intestinale e della vascolarizzazione mesenteriale, l'esame radiologico del tenue con mezzo di contrasto rimane un importante metodo per lo studio morfologico del tenue. Esistono due tipi principali di esami: il tenue seriato e il clisma del tenue (bario somministrato nel tenue direttamente dal duodeno distale). L'esame Rx del tenue dà tuttavia scarse informazioni sulle lesioni extramucose, richiede molto tempo per la sua esecuzione (circa 2 ore e mezza), e deve essere eseguito in centri specialistici con elevato standard tecnologico per ottenere un'accurata visualizzazione dei singoli segmenti dell'intestino tenue senza sovrapposizioni. Per la prepazione, il giorno precedente l'esame il paziente deve assumere una dieta scarsa di scorie e con molti liquidi, una cena leggera non più tardi delle ore 22.00. Dopo le 24.00 il paziente non può assumere più liquidi, deve sospendere eventuali farmaci che alterano la motilità intestinale (anticolinergici, sedativi, narcotici). Il giorno dell'esame il paziente non deve fumare (il fumo stimola la secrezione acida gastrica) e prima di eseguire l'esame dovrebbe svuotare la vescica. Per i primi quindici minuti il paziente rimane sul tavolo radiologico per ottenere una distensione ottimale del digiuno, poi può alzarsi ed aspettare in sala d'attesa per 30 minuti.

Colon

La condizione essenziale per ottenere buone immagini del colon con mezzo di contrasto è un'adeguata pulizia intestinale. Per ottenere si può ricorrere alla dieta priva di scorie per circa una settimana, all'uso di lassativi per os (solfato di magnesio, polietilenglicol – PEG) e all'uso di clisteri. L'esame consiste nell'introduzione di una sonda rettale attraverso la quale viene introdotto nel colon bario e aria (300 ml). L'esame presenta una durata complessiva di circa 45 minuti. La principale complicanza durante l'esecuzione dell'esame è la perforazione. Non deve essere eseguito si vi è il sospertto di una patologia acuta del colon (perforazione, megacolon tossico, occlusione). Nelle patologie del colon, la sensibilità della radiologia rispetto all'endoscopia è superiore solo nel sospetto di diverticolosi. I vantaggi possono essere un minore disagio del paziente e una minore incidenza di complicanze. È consentito l'uso di mezzo di contrasto iodato solo nella fase acuta della diverticolite (meno tossici per il peritoneo).

Gli esami con bario a singolo contrasto vengono usati solo per gli esami radiologici dinamici che sono:

- lo studio della deglutizione in videofluoroscopia;
- la defecografia.

Il mezzo di contrasto iodato non viene più usato per lo studio delle vie biliari se non in corso di CPRE (vedi dopo) o della colangiografia transepatica percutanea (PTC).

TC

Sfrutta il diverso coefficente di attenuazione dei vari tessuti al passaggio dei raggi X e consente la creazione di un'immagine di una sezione (assiale, trasversa) dell'organismo in base alla ricostruzione dei dati densitometrici che le singole strutture presentano da parte di un computer (attualmente è possibile ottenere ricostruzioni sul piano sagitttale). Questo contrasto naturale può essere aumentato utilizzando mezzo di contrasto radio-opaco per os o per via endovenosa. In questo caso può essere iniettato sia a pressione per impregnare di contrasto i parenchimi sia velocemente "in bolo" per visualizzare strutture parenchimali e vascolari (angio-TC).

La TC viene impiegata per lo studio di:

- fegato (lesioni focali, cisti, ascessi, meno utili per le lesioni diffuse quali la cirrosi e la steatosi);
- pancreas (bisogna usare mezzo di contrasto per opacizzare il duodeno, le anse intestinali e le strutture vascolari adiacenti);
- milza:
- ascessi intra-addominali;
- adenopatie retroperitoneali.

Non è invece di grande utilità nel caso di lesioni riguardanti l'apparato digerente se non nella valutazione della diffusione extraluminale delle neoplasie. Un suo recente impiego è quello della "colonscopia virtuale".

Ecografia

Si basa sulla trasmissione degli ultrasuoni che, attraversando gli organi viscerali, vengono riflessi con un'eco in maniera diversa a seconda delle loro caratteristiche fisiche. Serve per valutare le dimensioni e configurazione degli organi. Rappresenta l'indagine di I livello nel sospetto di colelitiasi, dilatazione della via biliare, colecistiti e appendiciti. Può essere impiegata anche per lo studio dello svuotamento gastrico e delle anse intestinali con l'impiego del PEG come contrasto (SICUS: *small intestine contrast ultra-sonography*). Con l'ecografia è anche possbile valutare i flussi sanguigni del circolo portale (Ecocolor-doppler).

Risonanza magnetica

Viene impiegata per lo studio della parete intestinale e per visualizzare le vie biliari ed i dotti pancreatici (colangio-risonanza) ed anche per lo studio della parete dell'apparato digerente.

Endoscopia

L'esame endoscopico consente la diretta visione del lume del tratto gastrointestinale. Le procedure endoscopiche hanno notevoli vantaggi rispetto agli esami radiologici convenzionali per:

- la maggiore sensibilità e specificità nella diagnosi delle lesioni mucose:
- la possibilità di eseguire esami bioptici e quindi esami istologici e citologici della mucosa;
- la possibilità di effettuare contestualmente procedure terapeutiche.

Sono però tecniche invasive con una percentuale, seppur minima di morbilità e mortalità.

Compiti del personale infermieristico

Prima dell'esame, l'infermiere deve raccogliere l'anamnesi, verificare le eventuali controindicazioni ed eventuali allergie farmacologiche. Fattori di rischio per la sedazione/analgesia (diazepam) sono un'età maggiore di 60 anni, l'incapacità del paziente a collaborare, la presenza di severa cardiopatia, epatopatia, nefropatia, patologie polmonari, obesità, gravidanza, abuso di farmaci/alcol e disturbi metabolici. I potenziali effetti collaterali sono: anafilassi, stress respiratorio, alterazioni del ritmo cardiaco, convulsioni. Il paziente deve essere a digiuno da 8 ore prima della sedazione e fino a due-tre ore prima può assumere solo acqua. Prima dell'esecuzione sarà richiesta la firma di un modulo di consenso informato.

Durante l'esame l'infermiere, deve controllare i parametri vitali e aiutare il personale medico.

Al termine della procedura diagnostica, l'infermiere deve monitorare lo stato del paziente, valutare l'eventuale comparsa di complicanze, avvertire il paziente di possibili sequele, dare indicazioni circa la dieta e l'eventuale assunzione dei farmaci e spiegare le modalità e i tempi per il ritiro delle risposte.

Le biopsie devono essere eseguite con una certa cautela in pazienti in terapia anticoagulante e che recentemente hanno assunto FANS o acido aceti-lsalicilico nei quali non si è accertato che i parametri della coagulazione non siano nella norma (il paziente dovrebbe sospendere la terapia una settimana prima dell'esecuzione dell'esame endoscopico).

Esofagogastroduodenoscopia (EGDS)

Indicazioni

■ Malattie acido-relate;

- dispepsia se di età superiore a 50 anni e/o con comparsa di fattori aggravanti;
- screening ipertensione portale;
- sorveglianza delle gastriti croniche atrofiche, follow up di neoplasie gastriche;
- interventi terapeutici: sclerosi-legatura di varici esofagee, dilatazione pneumatica esofagea, posizionamento di endoprotesi meccaniche.

Controindicazioni

Sospetta perforazione, shock, recente infarto-scompenso cardiaco severo, insufficienza respiratoria, artrite cervicale, stomatiti e orofaringiti severe, addome acuto. L'esame prevede l'introduzione attraverso la bocca di un tubo flessibile che viene fatto procedere nell'esofago, stomaco e duodeno. L'esame deve essere eseguito a digiuno perchè il materiale alimentare ostacolerebbe la visione e per il rischio di aspirazione. Il paziente viene posto in decubito laterale sinistro, si ispeziona la cavita orale per protesi dentaria o denti mobili che devono essere tolti. Il paziente deve collaborare sia deglutendo per facilitare la progressione dello strumento che bloccando il più possibile il vomito sollecitato dal passaggio del tubo in faringe. Si otterrà una migliore collaborazione del paziente se esso viene opportunamente ostruito ed informato che non vi è alcun pericolo di soffocamento.Una spruzzata di un anestetico spray in gola può essere utile. Bisogna aspettare 1-2 ore prima di mangiare al termine dell'esame.

Colangiopancreatografia retrograda (CPRE)

Esame che associa una tecnica endoscopica ed una radiologica per visualizzare le vie biliari e i dotti pancreatici. Il paziente deve essere a digiuno da sei ore, gli esami radiologici con bario vanno evitati nelle 72 ore precedenti. L'esame viene generalmente eseguito in ambiente ospedaliero. Il paziente viene posto in decubito laterale sinistro fino a che non viene visualizzata la papilla di Vater. Viene successivamente introdotta una cannula nell'orifizio e viene iniettato lentamente il mezzo di contrasto. Dopo l'esame è necessario un controllo della temperatura corporea ogni 4 ore per 24 ore, iniziare terapia antibiotica se si osservano segni di colestasi o pancreatite. Dopo 2-4 ore dall'esame può essere consumato un pasto leggero e solo il giorno successivo l'esame può essere ripresa la normle alimentazione.

Indicazioni

- Patologie delle vie biliari (calcolosi via biliare principale);
- colangite sclerosante;
- pancreatiti croniche;
- esami istologici e citologia di stenosi bilio-pancreatiche:
- manometria dello sfintere di Oddi.

Controindicazioni

- Stesse che per EGDS;
- pancreatite acuta.

Complicanze

- Pancreatiti;
- sepsi.

Colonscopia

Consente la visualizzazione dell'intero colon, la valvola ileociecale e l'ileo terminale (lunghezza dell'endoscopio 120-180 cm). Un'adeguata preparazione del paziente ed una buona pulizia intestinale sono una condizione "sine qua non" per una buona riuscita dell'esame. Sono disponibili vari tipi di protocolli per la preparazione del paziente, uno dei quali è rappresentato dalla somministrazione di 4 litri di soluzione iperosmolare (PEG) per os da assumere in 4 ore la sera precedente l'esame. L'obiettivo dell'esame deve essere quello di raggiungere il cieco il prima possibile rinviando l'ispezione della mucosa durante la fuoriuscita dell'endoscopio.

A seconda dell'esigenze diagnostiche è possibile talvolta eseguire una rettosigmoidoscopia che visualizza solo la parte più distale dell'intestino crasso, essendo lo strumento lungo 65 cm. La preparazione del paziente è più semplice: 2 clisteri nelle 2 ore che precedono l'esame.

Indicazioni

- Sospetto di patologie della mucosa del colon (escluso la diverticolosi);
- *screening* neoplasie dopo i 50 anni;
- sorveglianza endoscopica follow-up delle neoplasie del colon retto, malattie infiammatorie intestinali croniche;
- manovre terapeutiche: polipectomia, dilatazione endoscopica, emostasi.

Controindicazioni

Assolute:

- coliti acute (infiammatorie, ischemiche);
- megacolon tossico;
- sospetta perforazione;
- diverticolite severa;
- addome acuto:
- recente intervento chirurgico.

Relative:

- massiva ematochezia;
- colite infettiva;
- deficit della coagulazione;
- gravidanza;
- ardiopatie ischemiche.

Complicanze

Perforazione ed emorragie.

Anoscopia

Consiste nell'introduzione del canale anale di un piccolo cilindro di plastica trasparente che permette la visione del canale ano-rettale. Per effettuare questo esame non è richiesta alcuna preparazione.

Endoscopia con videocapsula

Consiste in un indagine dell'intestino tenue mediante ingestione di una videocapsula collegata ad un sistema di rilevazione che registra le immagine durante il suo decorso lungo il tenue.

Indicazioni

Sanguinamento di origine occulta (il 30-50% dei casi rimane non diagnosticato con EGDS o colonscopia).

Controindicazioni

- Occlusione o pseudoocclusione del tratto gastrointestinale;
- gravidanza;
- portatori di pacemaker cardiaci.

Ecoendoscopia

Tecnica che associa l'endoscopia classica con l'ecografia. Consente di studiare gli strati della parete

nella stadiazione delle neoplasie del tratto digerente prossimale e distale.

Breath tests in gastroenterologia

Caratteristiche generali di questi test è che sono semplici, non invasivi, innocui (uso pediatrico, gravidanza) e poco costosi (3-4 volte di meno rispetto all'EGDS). Si basano sulla misurazione di composti non presenti in natura (carbonio 13: ¹³C) o non prodotti dall'organismo umano (idrogeno: H₂). Ne esistono 2 tipi:

- 1. ¹³C-breath test:
- 2. H₂-breath test.

13 C-breath test

Prototipo

Urea breath test per la diagnosi dell'infezione da *H. pylori*.

Principio

Si misura l'attività ureasica del batterio somministrando urea marcata con carbonio 13, un isotopo non presenta in natura. Si misura la concentrazione di questo isotopo nel respiro 30 minuti dopo l'assunzione del substrato. Se aumentata, è indice della presenza del batterio che, nel lume gastrico, ha idrolizzato l'urea.

Raggiunge una accuratezza diagnostica del 90-95%: Tra i falsi negativi, si riscontrano pazienti che hanno assunto terapie antibiotiche o antisecretorie nei giorni precedenti l'esame o pazienti con gastrite cronica atrofica (l'ureasi prodotta dal batterio agisce a pH acido). Falsi positivi invece risultano essere pazienti con batteri saprofiti del cavo orale ureasi positivi.

Il carbonio 13 viene legato anche ad altre sostanze:

- acido ottanoico per lo studio dello svuotamento gastrico;
- acido glicolico per lo studio del malassorbimento degli acidi biliari, trigliceridi;
- amminopurina per lo studio del metabolismo epatico.

H2-breath test

Sfruttano i principi fisiologici della dinamica dei gas intestinali. Fatta eccezione dell'aria respirata $(O_2 \, e \, N_2)$ che diffonde attraverso la mucosa gastrica

o che passa nel duodeno dove si lega ai bicarbonati prodotti dal pancreas con formazione di CO2 eliminata con il respiro, non vi è più produzione di gas fino a che i substrati fermentabili (idrati di carbonio) non assorbiti vengono a contatto con la flora batterica del colon (o con un overgrowth batterico nel tenue). La loro fermentazione produce CO2 e H2 che vengono in parte (20%) eliminati con il respiro. I batteri rappresentano la sola sorgente di idrogeno dell'apparato digerente. Per l'accuratezza del test, la preparazione del paziente riveste un ruolo molto importante. Per quanto riguarda la dieta, nei pasti precedenti l'esame devono essere evitati substrati che facilitino la produzione di idrogeno (pasta, pane, cereali) per mantenere un valore basale di H2 il più vicino allo 0. Si considerano generalmente positivi i test quando l'incremento sul basale di idrogeno è > 20 ppm. È necessario inoltre che il paziente non assuma antibiotici, fermenti lattici e lassativi da almeno 7 giorni prima dell'esame. Il giorno dell'esame non deve fumare nè svolgere attività fisica che aumentano l'iperventilazione.

Un notevole problema è rappresentato dai pazienti che presentano un rallentato transito intestinale (test dura 4-8 ore) e dai pazienti che hanno una flora batterica producente metano (circa il 15%) con conseguente mancanza del picco di escrezione di H_2 (gli apparecchi di ultima generazione misurano in contemporanea i 2 gas). Bisogna anche ricordare che l'attività batterica dipende dal pH del colon (un pH troppo acido inibisce la fermentazione batterica).

Indicazioni

- Intolleranza al lattosio;
- overgrowth batterico;
- transito intestinale;
- malassorbimento di fruttosio e acidi biliari;

A seconda delle indicazioni vengono usati diversi tipi di substrato:

- lattosio: studio del deficit di lattasi;
- glucosio: studio *overgrowth* batterico. Essendo il glucosio assorbito rapidamente nell'intestino prossimale, la comparsa di un picco di idrogeno è indice di batteri nei tratti prossimali intestinali;
- D-xilosio: studio *overgrowth* batterico (stesse indicazioni del glucosio);
- lattulosio: studio tempi di transito intestinale.
 Non venendo assorbito, la comparsa del picco è indice del tempo di transito intestinale;

 fruttosio: malassorbimento saccarosio (glucosiofruttosio).

Esistono inoltre altre procedure diagnostiche di II livello quali:

- la manometria esofagea e anorettale per la valutazione delle pressioni nei due distretti;
- la pH-metria;
- l'impedenziometria per lo studio dei reflussi gastroesofagei;
- i sondaggi gastrici e biliopancreatici per lo studio delle secrezioni a livello del tratto digestivo superiore.

La paracentesi

La paracentesi viene comunemente eseguita in pazienti ospedalizzati o in regime di day hospital ma non ci sono motivi per ritenere che, seguendo adeguate modalità, non possa essere eseguita in pazienti ambulatoriali o a domicilio. Uno studio effettuato negli Stati Uniti ha dimostrato che dopo training adeguato la paracentesi può essere eseguita senza problemi da personale infermieristico.

Sebbene gli studi pubblicati sull'uso della paracentesi abbiano escluso pazienti con emorragie gastrointestinali in atto, insufficienza renale, peritonite batterica spontanea, encefalopatia porto-sistemica grave, ipotensione e ittero, non ci sono evidenze che le suddette complicazioni siano da considerare controindicazioni alla paracentesi. Analogamente non ci sono evidenze per porre un cut-off di valori di piastrine e coagulazione al di sotto dei quali la paracentesi è controindicata. Uno studio recente ha dimostrato che la paracentesi può essere eseguita senza complicanze in pazienti con conta piastrinica tra 19.000 e 341.000 e con INR tra 0,9 e 8,7. Non ci sono dati che supportino l'infusione di plasma o piastrine prima della paracentesi.

Sebbene siano state descritte complicanze anche gravi come infezioni, emorragie o perforazioni, queste si verificano raramente (meno di 1/1000 paracentesi) ed i casi fatali sono rarissimi.

Paracentesi evacuativa

Indicazioni

- Ascite tesa:
- ascite refrattaria.

Modalità di esecuzione

La paracentesi evacuativa completa o comunque di grandi volumi di liquido ascitico va eseguita in condizioni di assoluta sterilità. L'addome deve essere deterso e disinfettato accuratamente e ricoperto con telino sterile. Il medico deve indossare camice, mascherina e guanti sterili durante l'intera procedura. Il paziente viene posto in parziale decubito laterale sinistro o in decubito supino. Può essere praticata una anestesia locale mediante infiltrazione del piano cutaneo, sottocutaneo, muscolare e peritoneale con marcaina o lidocaina nel punto prescelto per l'inserzione dell'ago da paracentesi. Solitamente l'inserzione dell'ago ha luogo nel quadrante inferolaterale sinistro dopo aver determinato la sede della puntura mediante la percussione. Non è necessaria la guida ecografia. Il punto di inserzione dell'ago può comunque essere cambiato su base individuale in relazione alla presenza di cicatrici chirurgiche e/o grossi circoli venosi collaterali ed in questi casi è preferibile individuarlo sulla base di un preliminare esame ecografico dell'addome. Come ago da paracentesi potrà essere impiegato un ago-cannula monouso tra i numerosi oggi disponibili. Una volta inserito l'ago nella cavità peritoneale, il mandrino viene rimosso e il liquido drenato a caduta. Sono disponibili kit per toracentesi/paracentesi dotati di sacche di raccolta per il liquido ascitico. La cannula può anche essere collegata ad una pompa aspirante che consente di accorciare i tempi dell'intera procedura. La sua pressione di aspirazione va regolata tra i 15 e i 20 mmHg.

Se si persegue una paracentesi evacuativa completa, la stessa ha termine quando il deflusso del liquido ascitico attraverso la cannula avviene in modo intermittente nonostante prudenti modificazioni della posizione della cannula nella cavità peritoneale e/o modificazioni della posizione del paziente (per es. accentuazione del decubito laterale sinistro).

Dopo la rimozione della cannula il tramite viene ostruito con del collodio o con cerotti a pressione. È consigliabile che il paziente rimanga per qualche tempo reclinato sul lato opposto a quello della paracentesi per evitare la fuoriuscita spontanea di liquido ascitico dal tramite cutaneo.

Le complicanze più comuni della paracentesi evacuativa sono la disfunzione emodinamica post-paracentesi e l'insufficienza renale. Queste complicanze si verificano per paracentesi superiori a 5 litri e possono efficacemente essere ridotte con una adeguata espansione plasmatica.

L'espansione plasmatica con albumina è in grado di ridurre l'incidenza della disfunzione emodinamica o l'ipovolemia post-paracentesi che può manifestarsi in circa il 30% dei cirrotici sottoposti a sottrazioni di liquido ascitico superiori a 5 litri. Poiché l'albumina è un emoderivato ed è costosa, espansori plasmatici sintetici sono stati confrontati all'albumina. Sono attualmente disponibili 5 studi controllati. L'albumina è risultata significativamente più efficace degli altri espansori sintetici per paracentesi superiori a 5 litri. Al di sotto di questo valore gli espansori plasmatici sono una valida alternativa.

Modalità pratica

Soluzioni: albumina umana al 20-25% in quantità pari a 8 g di albumina per litro sottratto, ovvero Emagel pari a 175 ml per litro sottratto.

Modalità: somministrazione per via e.v. con inizio contemporaneo o al massimo entro il termine della paracentesi. La velocità di infusione non deve superare i 16 g/ora per l'albumina e i 250 ml/ora per l'emagel.

Monitoraggio di pressione arteriosa e frequenza cardiaca all'inizio, metà e alla fine dell'infusione.

Paracentesi diagnostica

Scopi della paracentesi diagnostica sono:

- la diagnosi differenziale delle cause di ascite;
- la diagnosi di peritonite batterica o di altre complicanze.

La paracentesi diagnostica è indicata nei seguenti casi:

- in tutti i pazienti ascitici in cui sia necessaria la diagnosi di natura dell'ascite;
- nella valutazione iniziale di ogni paziente ascitico ricoverato, e nella rivalutazione del paziente ascitico con peggioramento del quadro clinico, per escludere la presenza di infezione batterica o di altre complicanze.

Le seguenti analisi da eseguire sul liquido ascitico prelevato per paracentesi sono considerate routinarie e quindi da eseguire sempre:

dosaggio dell'albumina e calcolo del gradiente siero-ascite di albumina sottraendo la concentrazione di albumina nel liquido ascitico dalla concentrazione di albumina nel siero (in grammi/dl). Un gradiente siero-ascite di albumina > 1,1 g/dl è indicativo di ipertensione portale la cui causa è quasi sempre una cirrosi. Al contrario, un gradiente < 1,1 g/dl è indicativo di altre cause di ascite (neoplasie, sindrome nefrosica, ecc.). Per il dosaggio dell'albumina nel liquido ascitico occorre prelevare circa 10 ml di liquido in una provetta senza anti-coagulante.

- Conta dei leucociti neutrofili nel liquido ascitico: è il test più rapido ed efficace per la diagnosi di infezione dell'ascite. Nell'ascite sterile il numero dei leucociti neutrofili è sempre inferiore a 250/mmc, mentre nel caso di infezione (detta anche peritonite batterica spontanea) la conta dei neutrofili è superiore a 250/mmc. La leucometria può essere effettuata con conta manuale o con *counter* automatico (lo stesso con cui si esegue l'esame emocromocitometrico) riempiendo di liquido ascitico una provetta per l'esame emocromocitometrico contenente acido etilendiamminotetraacetico (EDTA).
- L'esame colturale del liquido: utile per confermare la diagnosi di infezione e identificare l'agente
 infettante. La coltura va fatta inoculando 10 ml di
 liquido ascitico appena prevelato in un brodo di
 coltura già pronto (ad es.: nei flaconi predisposti
 per le emoculture) al letto del paziente. Questo
 metodo permette un considerevole incremento
 della percentuale di test positivi rispetto all'uso
 di raccogliere il liquido ascitico in una provetta
 sterile e trasferirlo al laboratorio di microbiologia
 senza brodo di coltura.

Altre indagini non routinarie

- Dosaggio delle proteine totali. Nei pazienti con concentrazione di proteine < 1 g/dl il rischio di sviluppare successivamente infezione del liquido ascitico o peritonite batterica spontanea è molto elevato. Per il dosaggio delle proteine nel liquido ascitico occorre prelevare circa 5 ml di liquido in una provetta senza anti-coagulante o utilizzare la stessa provetta destinata al dosaggio dell'albumina.
- La citologia del liquido, la ricerca di micobatteri e la determinazione delle amilasi sono esami da eseguire solo nel sospetto rispettivamente di carcinosi peritoneale, tubercolosi, pancreatite o perforazione intestinale. La bilirubina può aumentare nell'ascite nei casi di perforazione delle vie biliari.

Per l'esame citologico è bene inviare al laboratorio almeno un litro di liquido ascitico raccolto in contenitori contenenti adeguate quantità di anti-coagulante.

È bene ricordare che alcuni esami impiegati un tempo, come la prova di Rivalta, il peso specifico, il pH e il dosaggio del lattato, sono attualmente obsoleti e sostituiti da esami più semplici e più precisi.

Biopsia epatica

Indicazioni

- Diagnosi e stadiazione di epatite cronica, epatopatia alcolica, steato-epatite non alcolica;
- diagnostica dell'ipertransaminasemia con sierologia inconclusiva o non diagnostica;
- diagnosi e valutazione di malattie epatiche da accumulo di metalli (emocromatosi e malattia di Wilson) o su base genetica;
- diagnosi e stadiazione delle colestasi mediche (cirrosi biliare primitiva e colangite sclerosante);
- diagnosi e caratterizzazione di danni epatici da farmaci;
- definizione di lesioni epatiche occupanti spazio;
- definizione diagnostica della patologia epatica post-trapianto (rigetto acuto e cronico, recidiva di malattia, ecc.);
- valutazione del fegato del donatore.

Controindicazioni

- Paziente non cooperante;
- ostruzione biliare extraepatica;
- colangite batterica;
- coagulopatia e piastrinopenia;
- ascite:
- lesioni cistiche:
- amiloidosi

La biopsia epatica è un esame che consente di prelevare una piccola quantità di tessuto epatico ("frustolo"), da sottoporre ad esame microscopico per avere un aiuto nell'identificazione della causa e/o dello stadio di una malattia del fegato.

Consiste nell'inserire un ago bioptico nel parenchima epatico, dopo aver individuato il punto più idoneo con l'esame fisico o con l'ecografia (biopsia ecoassistita); in altri casi è necessario guidare l'ago (con l'ecografia o con la TC) in un punto molto preciso del fegato (biopsia eco- o TC-guidata).

La biopsia epatica viene effettuata in anestesia loca-

le. È una manovra rapida che in genere è indolore o che provoca durante la manovra un breve dolore puntorio o un breve senso di peso allo stomaco.

La cooperazione del paziente è indispensabile per l'esecuzione della manovra bioptica. Qualche volta, dopo la manovra, può insorgere dolore nel punto dove la biopsia è stata eseguita o in epigastrio con irradiazione alla spalla destra che può durare qualche minuto e più raramente qualche ora. Il paziente deve essere avvertito della possibile insorgenza di tale dolore che raramente richiede la somministrazione di antidolorifici (i FANS vanno sempre evitati per il loro effetto anti-aggregante).

La biopsia epatica comporta un minimo rischio di complicanze. La complicanza più frequente è il sanguinamento all'interno del fegato e/o nella cavità peritoneale (emoperitoneo), che su ampie casistiche internazionali è stato quantificato essere abbondantemente inferiore all'1%. Altre possibili complicazioni comprendono la puntura accidentale di altri organi come rene, polmone o colon, e la puntura della colecisti o delle vie biliari con possibile reazione peritonitica da perdita di bile nel cavo addominale. Le complicanze nel loro complesso sono rare e, dai dati in letteratura, la mortalità dovuta alla manovra bioptica risulta essere estremamente bassa.

Prima della biopsia occorre effettuare o prendere visione dei seguenti esami:

- piastrine, emocromo con formula;
- tempo di Quick e PTT; eseguiti al massimo 1 mese prima.

Occorre inoltre acquisire informazioni sui farmaci che si assumono sia abitualmente che saltuariamente. su eventuali allergie a farmaci o ad altre sostanze, su eventuali malattie della coagulazione, su eventuale gravidanza. L'assunzione di aspirina o di anticoagulanti rappresenta una controindicazione alla biopsia e questi farmaci devono essere sospesi per almeno una settimana prima di eseguire la biopsia.

Esecuzione

- 1. Prima dell'esecuzione della biopsia epatica sarà richiesta la firma di un modulo di consenso informato.
- 2. A discrezione del medico, può essere somministrato un sedativo (benzodiazepina) e/o atropina intramuscolo; questi farmaci servono a favorire la capacità di collaborazione del paziente alla manovra e a prevenire eventuali alterazioni pressorie e del battito cardiaco.
- 3. L'esame viene effettuato al letto del paziente o nell'ambulatorio di ecografia.
- 4. Dopo aver stabilito il punto dove eseguire la biopsia epatica, in genere con l'ausilio della ecografia, si disinfetta la cute e si esegue l'anestesia locale.
- 5. Dopo la biopsia il paziente dovrà rimanere sdraiato, con una borsa di ghiaccio, sul punto di biopsia, per almeno 3 ore e dovrà essere monitorata la pressione arteriosa e la frequenza cardiaca le cui modificazioni rappresentano un segno di emorragia e necessitano di immediata allerta. La persistenza del dolore addominale e l'insorgenza di sintomi peritonitici (vomito, resistenza addominale, ecc.) come pure l'insorgenza di tosse e dispnea devono allertare ed indurre ulteriori accertamenti.
- 6. Dopo la dimissione è necessario che il paziente stia a riposo, per le prime 24 ore. È inoltre prudente che i pazienti restino in prossimità di un presidio ospedaliero facilmente raggiungibile (a non più di 30 minuti di viaggio), fino al mattino successivo all'esame.

I farmaci in gastroenterologia

Per il mantenimento dello stato di salute e l'ottenimento di una risposta ottimale ai farmaci, è bene che l'infermiere ne conosca il meccanismo di azione, le vie ed i tempi di somministrazione, gli effetti collaterali noti, per potere aiutare il paziente ad avere un atteggiamento cooperante che aumenti la sua aderenza alla terapia.

Farmaci usati per controllare la secrezione acida gastrica e nel trattamento della malattia da reflusso gastroesofageo e della malattia peptica

Con il termine di malattie acido-correlate vengono indicate un complesso di patologie la cui genesi è associata al danno indotto dalla secrezione acida gastrica e dalla pepsina. Queste comprendono il reflusso gastroesofageo, la malattia peptica, le gastropatie da FANS. Evento cardine nella loro patogenesi e nell'insorgenza dei sintomi clinici ad esse correlate è l'esposizione dei tessuto all'acido. Il controllo della secrezione acida gastrica rappresenta quindi un elemento cardine del piano terapeutico. I farmaci antisecretori di più largo impiego sono gli inibitori della pompa protonica e gli antagonisti dei recettori istaminici H₂. Altri presidi terapeutici sono incentrati sulla neutralizzazione dell'acido (i.e.: antiacidi), sulla protezione della mucosa (sucralfato), sulla stimolazione dei fattori difensivi (i.e.: analoghi prostaglandine).

Inibitori della pompa protonica

Questi farmaci sono i più potenti soppressori della secrezione acida gastrica. La loro azione si esplica bloccando la pompa ionica H+/K+-ATPasi localizzata sul lato luminale delle cellule acido-secernenti e responsabile della secrezione di H+. Vari tipi di molecole sono in commercio: omeprazolo, esomeprazolo, lanzoprazolo, pantoprazolo, rabeprazolo. Sono tutte dei pro-farmaci che si dissolvono in ambiente alcalino e che richiedono l'attivazione in ambiente acido. Dopo l'assunzione per via orale, questi farmaci vengono assorbiti nel duodeno, metabolizzati nel fegato ad opera del complesso enzimatico P450 e raggiungono per via ematica le cellule acido-secernenti dove vengono assorbiti, secreti e attivati nel canalicoli secretori delle ghiandole gastriche. Queste forme attive si legano in maniere irreversibile all'ATPasi. Una sola somministrazione giornaliera diminuisce del 95% la secrezione acida che può essere ripristinata solo dopo la neo-sintesi di nuove ATPasi. La necessità dell'acido per la loro attivazione ha quindi varie implicazioni: i farmaci per

via orale devono essere somministrati a digiuno in quanto la successiva assunzione di cibo stimolerà la secrezione acida necessaria per la loro attivazione, la contemporanea somministrazione di altri farmaci antisecretori, come gli H2-antagonisti, ne può ridurre l'efficacia. Sono attualmente disponibili preparazioni per uso intravenoso. Gli inibitori della pompa protonica inibiscono l'attività del citocromo P450 e quindi diminuiscono il catabolismo di vari farmaci come le benzodiazepine, il warfarin, la fenintoina aumentandone i livelli circolanti (i.e.: rischi di sovradosaggio). Inoltre la riduzione della secrezione acida gastrica può alterare l'assorbimento di particolari farmaci quali la digossina e l'Eutirox. Gli effetti collaterali di questi farmaci sono scarsi è consistono in diarrea, dolori addominali e nausea.

H₂-antagonisti

L'istamina prodotta dalle cellule endocrine presenti nella mucosa gastrica acido-secernente rappresenta il principale stimolo per la secrezione acida. Questa sostanza interagiste con il recettore per l'istamina (sottotipo H₂) presente sulla membrana basolaterale delle cellule acido secernenti. Gli H2-antagonisti di più largo impiego sono la ranitidina e la famotidina. Il principale effetto di questi farmaci è quello di inibire la secrezione acida basale (anche se agiscono anche su quella stimolata dal cibo) e di ridurre i volumi della secrezione. I livelli terapeutici vengono raggiunti entro 1 ora quando vengono somministrati per via orale e ancora più rapidamente per via endovenosa. L'eliminazione di questi farmaci avviene prevalentemente per via renale per cui il loro dosaggio deve essere ridotto in presenza di insufficienza renale. L'insufficienza epatica di per se non richiede invece un aggiustamento della posologia. Tra gli effetti collaterali vi possono essere sonnolenza, vertigini, cefalea, alterazioni dell'alvo e in caso di sovradosaggio confusione, disorientamento ed allucinazioni. Se si esclude la cimetidina (il primo H₂antagonista disponibile), poche sono le interazione con altri farmaci. Tuttavia bisogna porre attenzione a possibili interazioni con warfarin, teofillina, procainamide e glipizide.

Antiacidi

Dopo l'avvento della terapia antisecretoria, la loro prescrizione si è notevolemente ridotta. Tuttavia i pazienti continuano ad auto-prescriverseli. È pre-

feribile assumerli in formulazione liquida perché le compresse non contengono principi attivi in quantità sufficienti per essere efficaci. La loro azione è quella di neutralizzare l'acido secreto nello stomaco facendo così diventare il contenuto gastrico meno acido. Essendo prevalentemente composti da sali devono essere impiegati con cautela in corso di patologie renali, ipertensione, insufficienza cardiaca. Gli effetti collaterali sono diversi a seconda dei composti usati: quelli contenenti carbonato di calcio e idrossido di alluminio possono dare stipsi mentre quelli contenenti magnesio diarrea. Il bicarbonato di sodio ed il carbonato di calcio possono causare acidità di rimbalzo, e il secondo causare anche distensione addominale ed eruttazioni. Inoltra quelli contenenti bicarbonato possono modificare l'equilibrio acidobase. Bisogna anche far presente che a causa della conseguente modificazione del pH gastrico ed urinario, questi farmaci possono alterare la solubilità, l'assorbimento, la biodisponibilità e l'eliminazione renale di alcuni farmaci. Ad esempio vi è un assorbimento ridotto di tetracicline, ciprofloxacina, digossina ed aumentato di levodopa come anche una ridotta escrezione urinaria di anfetamine. È prudente quindi evitare l'assunzione contemporanea degli antiacidi con altri farmaci. Gran parte delle interazioni possono essere evitate assumendo gli antiacidi 2 ore prima o dopo l'assunzione degli altri medicinali.

Altri componenti impiegati come antiacidi sono il simeticone, un agente anti-schiuma, e l'acido alginico, entrambi utili nei pazienti con malattia da reflusso gastroesofageo. L'acido alginico produce una soluzione vischiosa di alginato di sodio che galleggia sul contenuto gastrico. In caso di reflusso, tale soluzione proteggerà l'esofago dall'attacco da parte dell'acido.

Protettori della mucosa gastrica

Questi farmaci creano un rivestimento protettivo sulla mucosa senza inibire la secrezione acida ne modificare il pH gastrico. Sono composti di polisaccaridi solforati (i.e.: sucralfato, magraldato) che inibiscono l'azione della pepsina. Si forma un gel vischioso che aderisce alla mucosa gastrica per circa 6 ore e che può anche legare i sali biliari, con potere detergente, eventualmente refluiti nello stomaco. Essendo attivato dall'acido deve essere assunto a stomaco vuoto un'ora prima dei pasti e non deve essere associato alla somministrazione di altri antiacidi. Il principale effetto collaterale è la stipsi. Come gli antiacidi, può interferire con l'assorbimento di alcuni farmaci quali la digossina, la fenitoina, ed i fluorochinonici. Questi farmaci devono essere assunti almeno 2 ore dopo il sucralfato.

Analoghi delle prostaglandine

Il razionale nell'impiego di queste sostanze è che le prostaglandine inibiscono la secrezione acida gastrica legandosi ad un recettore presente sulle cellule acido-secernenti. Esse stimolano inoltre la secrezione di muco e bicarbonati e aumentano il flusso sanguigno mucoso. Il principale composto è rappresentato dal misoprostolo. Il suo assorbimento è ridotto dal cibo e dagli antiacidi. Il principale effetto collaterale è la diarrea che è dose-dipendente e compare circa 15 giorni dopo l'inizio della terapia. Può causare riacutizzazioni delle malattie infiammatorie croniche intestinale ed è assolutamente controindicato in corso di gravidanza perché aumenta le contrazioni uterine.

Nell'assistenza di un paziente con malattie acidocorrelate, bisogna fare attenzione alla somministrazione di FANS, indipendentemente se COX-1 o COX-2 selettivi. Questi farmaci hanno un duplice effetto: inibiscono la sintesi di prostaglandine e rappresentano uno stimolo irritativo per la mucosa gastrica. Infine nella malattia peptica, se presente l'*H. pylori*, vengono usati oltre alla terapia antisecretoria l'associazioni di antibiotici utili per l'eradicazione (terapia eradicante). Gli antibiotici di maggiore impiego sono: amoxicillina, claritromicina, metronidazolo, levofloxacina, tetraciclina.

Farmaci procinetici e antiemetici usati nei disturbi funzionali gastrointestinali

Uno dei fattori implicati nei disturbi funzionali gastrointestinali è un'alterazione delle interazioni neuromuscolari enteriche. Nella terapia di questi disturbi vengono impiegati vari tipi di farmaci che agiscono su questo complesso sistema.

Procinetici

Questi farmaci migliorano un'azione coordinata della motilità gastrointestinale ed accelerano il transito del bolo alimentare aumentando il rilascio di aceticolina dai neuroni enterici. L'acetilcolina rappresenta uno dei principali neurotrasmettitori motori eccitatori gastrointestinali. Sono farmaci appartenenti a diverse categorie: gli antidopaminergici e i modulatori del rilascio di serotonina.

La dopamina, un neurotrasmettitore del sistema nervoso centrale ed enterico, inibisce la motilità gastrointestinale e riduce la pressione dello sfintere esofageo inferiore. L'uso di antagonisti della dopamina, tra cui quelli di più largo impiego sono il domperidone e la levosulpiride, contrasta tale effetto risultando in un'azione procinetica.

La serotonina invece svolge un fondamentale ruolo nel controllo neuroenterico delle funzioni digestive. Essa viene prodotta sia dalle cellule endocrine della mucosa per attivare le fibre afferenti sensitive che dai neuroni enterici intrinseci (i.e. interneuroni) tra i cui svolge un ruolo modulatorio sulla liberazione dell'acetilcolina. All'interno del sistema nervoso enterico agisce su due sottotipi di recettori: i 5HT3 ed i 5HT4. L'attivazione dei primi inibisce il rilascio di acetilcolina mentre quella dei 5HT₄ ne facilita la liberazione. Tra i farmaci serotoninergici di largo impiego è la metoclopramide. I suoi effetti sono tuttavia confinati al tratto digestivo prossimale dove aumenta il tono dello sfintere esofageo inferiore e stimola la motilità gastrica accelerando lo svuotamento dello stomaco. Questo farmaco agisce anche come antidopaminergico sia a livello centrale che periferico. È disponibile sia per via orale che per via parenterale.

Quando somministrati per via orale entrambe le classi di farmaci devono essere somministrate 20 minuti prima dell'assunzione dei pasti. I principali effetti collaterali sono quelli extra-piramidali (i.e. sintomi simil-parkinsoniani), la galattorrea e la sonnolenza. Gli effetti sedativi possono essere potenziati da vari tipi di sostanze quali gli antistaminici, l'alcol, i sedativi-ipnotici. I farmaci anticolinergici e gli analgesici oppioidi ne riducono invece gli effetti terapeutici. Infine, prima di somministrarli, è necessaria un'attenta anamnesi per individuare altri farmaci assunti che possano indurre effetti indesiderati di tipo extrapiramidale (i.e.: fenotiazine) per evitarne una somministrazione contemporanea, per controllare che non vi sia un'anamnesi positiva per epilessia e per evitarne la somministrazione a pazienti con sospetto di addome acuto o di emorragia gastrointestinale.

Gli effetti di stimolazione sulla motilità gastrointestinale possono alterare l'assorbimento di farmaci quali la digossina e la levodopa.

I procinetici vengono anche usati nella malattia del

reflusso gastroesofageo e nella dispepsia, spesso in associazione con una terapia antisecretoria. Questi farmaci aumentano la pressione dello sfintere esofageo inferiore e stimolano l'attività motoria gastrica accelerando lo svuotamento dello stomaco e riducendo così il reflusso.

Antiemetici

Il trattamento primario di nausea e vomito deve essere diretto alla causa sottostante. La maggior parte degli antiemetici utilizzati agisce sopprimendo l'attività del centro del vomito oppure inibendo gli impulsi che gli arrivano. Sei sono le classi di farmaci impiegati: antidopamenergici, modulatori serotoninergici, anticolinergici, glucocorticoidi, benzodiazepine e cannabinoidi. Nei casi di nausea e vomito di origine intestinale vengono impiegate principalmente le prime due classi di farmaci che hanno, come precedentemente esposto, un effetto procinetico. Tra gli antagonisti serotoninergici vi è l'ondansetron, che a differenza della metoclopramide non presenta particolare azione procinetica e presenta quale vantaggio particolare di non indurre un antagonismo sui recettori dopaminergici e quindi effetti indesiderati di tipo extra-piramidale. Viene metabolizzato a livello epatico ed è quindi necessario un aggiustamento del dosaggio in caso di epatopatia.

Antispastici

I farmaci più usati sono gli anticolinergici (i.e.: scopolamina) che bloccano i recettori periferici dell'acetilcolina e riducono la contrattilità della muscolatura intestinale. Vengono usati per trattare gli episodi di dolore addominale frequentemente associati alla sindrome del colon irritabile e negli spasmi intestinali conseguenti a coliche biliari, malattia diverticolare. Tuttavia non avendo questi farmaci un'azione selettiva a livello del tratto gastrointestinale, possono essere osservati anche effetti in altri distretti: secchezza delle fauci, visione offuscata, stipsi, ritenzione urinaria, tachicardia, ipotensione posturale (vertigini e astenia), sedazione e confusione mentale. Devono essere evitati nei pazienti affetti da glaucoma. Il loro effetto terapeutico può essere potenziato da amantidina, antidepressivi triciclici e fenotiazine.

Altre categorie di farmaci con effetto miorilassante sono i calcio-antagonisti ed i nitroderivati.

Nel trattamento del dolore cronico intestinale, vengono spesso impiegati anche gli antidepressivi triciclici che sembrano svolgere un ruolo neuromodulatorio e analgesico indipendente dalla loro azione antidepressiva.

Farmaci usati nelle malattie infiammatorie croniche intestinali

L'assenza di una eziologia nota, l'andamento cronico e ricorrente e la variabilità interindividuale rendono la terapia di queste patologie assai complesse. Gli obiettivi della terapia sono molteplici:

- induzione della remissione;
- mantenimento della remissione;
- prevenzione della recidiva;
- trattamento/prevenzione delle complicanze.

Un appropriato trattamento è la risultante delle variabili che devono essere definite prima della scelta terapeutica e degli obiettivi da raggiungere. Nessuno dei farmaci disponibili è efficace per tutti questi obiettivi.

Farmaci antinfiammatori

Il principale farmaco impiegato è la mesalazina (5-ASA). Ne esistono varie formulazioni orali, che differiscono per modalità di rilascio (pH, tempo), supposte e clismi. È essenzialmente usata nella CU mentre la sua efficacia sulla MC è notevolmente minore ed è essenzialmente limitata ala terapia di mantenimento post-chirurgica. Gli effetti collaterali sono infrequenti e di lieve entità. Tra i più frequenti si riscontraano la cefalea, la dispepsia ed il rash cutaneo. La maggiore preoccupazione è la possibile nefrotossicità.

Cortosteroidi

Sono i farmaci convenzionali più efficaci nelle forme acute e tra cui i più usati sono il metilprednisolone ed il prednisone. Altri steroidi a bassa disponibilità sistemica di largo impiego sono la budesonide ed il beclometasone. Possono essere somministrati per via orale, parenterale o tramite clismi, il più delle volte in associazione con la mesalazina.

Immunosoppressivi

L'azatioprina ed il suo metabolita la 6-mercaptopurina sono molto efficaci nel mantenimento della remissione e in caso di decorso cronico attivo o steroido-dipendente. Altri farmaci meno impiegati sono il metotrexate e la ciclosporina, quest'ultima limitatamente alla rettocolite ulcerosa. Il principale effetto collaterale di questi farmaci è l'inibizione midollare e la pancreatite.

Antibiotici

Alcuni antibiotici, tra cui il metronidazolo e la ciprofloxacina sono risultati efficaci nel ridurre l'infiammazione, le manifestazioni extra-intestinali e cliniche correlate ad una sovracrescita batterica.

Terapie biologiche

L'obiettivo di queste terapie è quello di modulare selettivamente il rilascio o l'attività di citochine infiammatorie ritenute responsabili della cronicizzazione del processo infiammatorio. Tra questi quello di maggior impiego è stato l'anticorpo monoclonale anti-tumor necrosis factor (Infliximab). Sono in corso di sviluppo altre molecole in grado di modulare la risposta immunoinfiammatoria.

Farmaci usati nei disturbi dell'alvo

Farmaci antidiarroici

Questi farmaci possono essere suddivisi in 2 ampie categorie: agenti ad azione topica ed agenti sistemici. I primi trattengono acqua favorendo il costituirsi di feci formate ed assorbono sostanze irritanti o batteri. Gli agenti sistemici invece agiscono sul sistema nervoso enterico riducendo l'attività peristaltica e la motilità del tratto gastrointestinale favorendo il riassorbimento delle sostanze e fluidi intestinali. Questi ultimi sono associati ad una maggiore incidenza di effetti indesiderati. Il loro uso dovrebbe essere limitato a trattare i casi persistenti di lieve entità non avendo essi un effetto curativo sulla causa eziologica del sintomo. Il loro effetto è quello di ridurre la motilità intestinale.

Tra gli agenti ad azione topica vi sono sostanze colloidali idrofiliche (carbone attivato, pectina, *psillyum*) che trattengono avidamente l'acqua ed anche eventuali enterotossine e resine a scambio ionico (colesterammina) che legano i sali biliari che in eccesso possono avere un effetto catartico sulla mucosa colica. Queste sostanze non inducono in pratica alcun effetto indesiderato.

Tra gli agenti ad azione sistemica, il farmaco di vasto impiego è la loperamide il cui principale effetto è quello di inibire la peristalsi. Aumenta anche la pressione dello sfintere anale, un effetto che può essere utile nei casi di incontinenza, e riduce le secrezioni intestinali. Anche per questo farmaco gli effetti collaterali sono scarsi. Tuttavia deve essere somministrato con estrema cautela in pazienti con malattie infiammatorie croniche intestinali per il rischio di sviluppo del megacolon tossico.

Lassativi

I lassativi assunti per via orale rappresentano sostanze chimiche che "accelerano" la defecazione agendo sul trasporto di acqua ed elettroliti a livello della mucosa intestinale e colica, ammorbidendo le feci e stimolando la defecazione. A seconda del meccanismo di azione possono essere suddivisi in:

- 1. formanti massa (fibre alimentari o sintetiche);
- 1. osmotici:
 - isosmolari (PEG);
 - iperosmolari (disaccaridi: lattulosio, sali di magnesio).
- 1. di contatto (stimolanti):
 - bisacolide:
 - picosolfato di sodio;
 - antrachinonici vegetali: senna, cascara;
- 1. lubrificanti (vasellina, paraffina).

I lassativi impiegati per uso prolungato hanno la caratteristica comune di aumentare il volume e ammorbidire le feci mentre la caratteristica di quelli impiegati per uso occasionale è invece la rapidità di azione.

Per un uso prolungato vengono impiegati:

- lassativi formanti massa (fibre alimentari/sintetiche scarsamente assorbili)
 - per funzionare richiedono l'assunzione di notevoli quantità di liquidi;
 - inizio dell'effetto in genere dopo 12-24 ore ma può essere ritardato fino a 72 ore;
 - scarsi effetti indesiderati ma possono causare meteorismo.
- Lassativi osmotici iso-osmolari (polietilenglicol, macrogol)
 - legano solo fluidi assunti per os;
 - hanno un rapporto diretto dose-effetto;
 - effetto viene osservato dopo 2-3 giorni;
 - scarsi effetti indesiderati.

- Lassativi osmotici iperosmolari (lattulosio)
 - substrato per fermentazione batterica che richiama acqua nel lume con conseguente distensione e attivazione della peristalsi;
 - effetto osservato più rapidamente in 1-3 ore;
 - effetti indesiderati: meteorismo, flatulenza, crampi addominali, alterazione bilancio idroelettrolitico.

Per un uso occasionale vengono impiegati:

- lassativi osmotici iperosmolari (sali di magnesio)
 - effetti indesiderati: diarrea, squilibri idroelettrolitici;
 - controindicazioni: insufficienza renale cronica:
- Lassativi di contatto stimolanti (bisacolide, picosolfato di sodio, antrichinonici quali senna, cascara);
 - inibiscono riassorbimento acqua ed elettroliti

- (Na), stimolano la secrezione di cloro e calcio nel lume, stimolano la peristalsi (senna);
- effetti indesiderati: dolori addominali, mucorrea, diarrea, squilibri elettrolitici, dipendenza, melanosi coli;
- dati per os agiscono in 6-10 ore mentre per via rettale in 60-90 minuti.
- Lassativi lubrificanti (paraffina, vasellina)
 - rallentano assorbimento acqua e lubrificano mucosa favorendo lo scivolamento feci;
 - l'inizio dell'azione si ha spesso in 6-8 ore ma può essere ritardato fino a 48 ore;
 - effetti indesiderati: dolori addominali, alterano assorbimento vitamine e farmaci liposolubili.
- Lassativi "rettali"
 - supposte, clismi;
 - effetti indesiderati: irritazione rettale se ripetuti con frequenza > 2 a settimane.

