

# Manuale *di* Gastroenterologia

TECNICI DI LABORATORIO BIOMEDICO

Coordinamento Nazionale  
Docenti Universitari  
di Gastroenterologia



EDITRICE GASTROENTEROLOGICA ITALIANA

# Manuale *di* Gastroenterologia

TECNICI DI LABORATORIO BIOMEDICO

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](mailto: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 978-88-6315-091-9

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

# Indice

<b>Prefazione</b>	1
<b>Apparato digerente: cenni di anatomia e fisiologia</b>	3
■ Apparato digerente	3
<b>Valutazione endocrina ed esocrina dello stomaco. Diagnostica dell'infezione da <i>H. pylori</i> e della gastrite cronica atrofica</b>	10
■ Secrezione di HCl	10
■ Il fattore intrinseco	10
■ Pepsine	11
■ La secrezione acida	11
■ Diagnosi dell'infezione da <i>H. pylori</i>	12
<b>L'intestino tenue: concetti di maldigestione e malassorbimento</b>	13
<b>Malattia celiaca</b>	15
■ Definizione	15
■ Epidemiologia	15
■ Patogenesi	15
■ Quadro clinico	15
■ Diagnosi	16
■ Terapia	16
<b>Principali parassitosi intestinali</b>	17
<b>Malattie infiammatorie croniche intestinali</b>	20
■ Quadro clinico	21
■ Procedimento diagnostico	22
<b>Malattia diverticolare del colon</b>	23
<b>Pancreatite acuta</b>	25

<b>Pancreatite cronica</b>	28
<b>Le epatiti acute e croniche</b>	30
■ Principali patologie infettive, metaboliche e tumorali	30
<b>Steatosi e steatoepatite non alcolica</b>	36
<b>Cirrosi</b>	37
<b>Principali neoplasie dell'apparato digerente e suoi marcatori</b>	39
■ Carcinoma gastrico	39
■ Cancro del colon-retto	39
■ Cancro del pancreas	41
■ Cancro del fegato	41
■ Marcatori tumorali	42

# 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 fondamentali 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](http://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*



# Apparato digerente: cenni di anatomia e fisiologia

V.D. CORLETO

*Malattie Apparato Digerente e Fegato, Ospedale Sant'Andrea, II Facoltà di Medicina e Chirurgia, Università "La Sapienza" Roma*

## Apparato digerente

### Funzione

È un sistema deputato all'assunzione, digestione e assorbimento degli alimenti e 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 anatomico-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 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 e il fegato (Fig. 1).

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 *muscularis mucosae*, la *sottomucosa* e la *muscolare*, quest'ultima suddivisa in uno strato circolare interno e uno longitudinale esterno. All'esterno del tubo è inoltre presente un rivestimento esterno (*avventizia*) che, al di

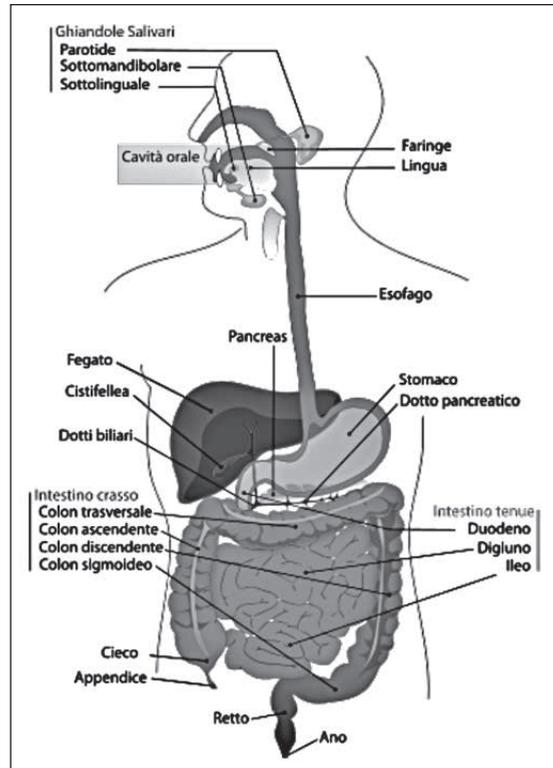


Figura 1. Tubo gastroenterico e ghiandole annesse.

sotto del diaframma, è rappresentato dal peritoneo. 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 (ad es. 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.

2. *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 anatomico-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, caratteri della superficie. La *motilità* della lingua viene esplorata invitando il paziente a sporgerla. 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 e 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* e 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, comunicando con le fosse nasali attraverso le coane (rinofaringe), e con la bocca attraverso l'istmo delle fauci (orofaringe), rappresenta un tratto comune tanto alle vie digerenti quanto a quelle respiratorie. Nell'ambito del canale digerente, quest'organo rappresenta una zona di transito per il materiale alimentare, permettendone il passaggio dal cavo orale in esofago (deglutizione).

### 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 dall'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 e in corrispondenza della giunzione 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 un piano prevalentemente funzionale 2 *regioni sfinteriali*: lo sfintere esofageo superiore e inferiore. Data l'attività prevalentemente motoria di quest'organo, le alterazioni delle sue funzioni si presentano essenzialmente con disturbi di genesi motoria (ad es. 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 (ad es. ipertensione portale), funge da circolo di compenso con possibile formazione di varici esofagee. Infatti le vene della porzione terminale sottodiaframmatica 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:

1. *Serbatoio* che regola il rilascio dei nutrienti nell'intestino tenue nelle giuste dimensioni e quantità. Lo svuotamento dello stomaco richiede dalle 2 alle 4 ore e la velocità di svuotamento viene adeguata a seconda delle capacità operative dell'intestino.
2. *Digestione* iniziale delle proteine (pepsina) e assorbimento del ferro (acido cloridrico) e della vitamina B<sub>12</sub> (fattore intrinseco).
3. *Barriera immunologica*: arresto aggressioni esterne ad opera di HCl (il tubo digerente 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 sia 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-cecale. La sua forma è tubulare con un calibro maggiore nella porzione duodenale che decresce nei tratti successivi. La sua lunghezza è in media 5-7 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 chilifero 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 a 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, attecchita 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 B<sub>12</sub> 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, trasverso, 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 *koluo* = 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 trasverso. 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 trasverso è tenuto in sede da due legamenti: il gastro-colico, formato dalla lamina anteriore del grande omento, e il mesocolon trasverso, che divide il cavo addominale in due parti, una sovra-mesocolica (che contiene stomaco, fegato e milza) e una sotto-mesocolica (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 a 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. Per la maggior parte della sua lunghezza è circondato dai muscoli sfinteri (involontario interno e volontario esterno) che controllano il meccanismo della defecazione.

Il colon differisce dal tenue oltre che per calibro e posizione, per la tonaca muscolare longitudinale che è ispessita e raccolta a formare dei nastri, 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 rinvergono 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 dall'effluente ileale (porzione prossimale) e 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: 1) la parte esocrina deputata alla produzione del succo pancreatico costituito principalmente da 2 tipi di prodotti, gli enzimi digestivi e 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" inframezzati 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: a) enzimi proteolitici (ad es. tripsina e chimotripsina), b) enzimi glicolitici (amilasi), c) 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 (ad es. pancreatite acuta).

Per coordinare le diverse funzioni di uno stesso organo e i diversi visceri del canale digerente tra di loro esiste, all'interno della parete intestinale, un complesso sistema di regolazione di origine sia nervosa sia ormonale, definito sistema neuroendocrino gastrointestinale.

## 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 (Fig. 2).

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.

Il fegato è formato dal parenchima epatico e dall'albero biliare. Il parenchima epatico è costituito da diverse cellule: l'epatocita, le cellule di Kupffer, la cellula stellata e la cellula endoteliale sinusale (Fig. 3).

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

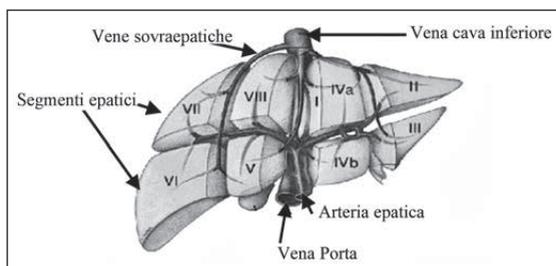


Figura 2. Segmenti epatici.

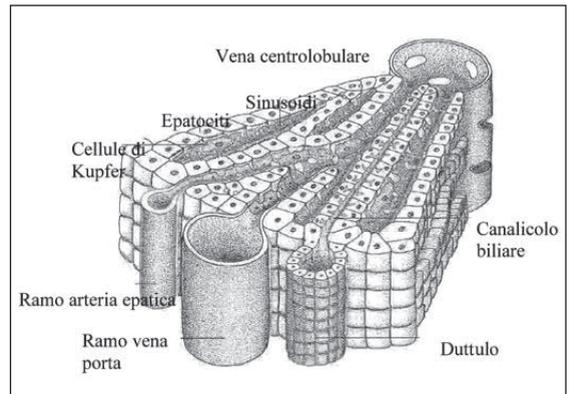


Figura 3. Componenti del parenchima epatico

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: alcol, obesità, diabete e dislipidemia. La necrosi può avvenire attraverso molti meccanismi: ipoperfusione causata da ipotensione prolungata; danno citopatico diretto come ad 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 fenestrate attraverso le quali avviene lo scambio di nutrienti, ormoni, prodotti metabolici.

La fibrosi, quando altera l'architettura epatica e cir-

conda 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, concomitanza di più malattie di fegato.

### Le vie biliari

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 dotti biliari (o colangioli). Queste sono le prime ramificazioni dell'albero biliare rivestite da cellule epiteliali specializzate, i colangiociti. I dotti biliari confluiscono nei dotti interlobari. Questi decorrono negli spazi portalari, 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 (Fig. 4).

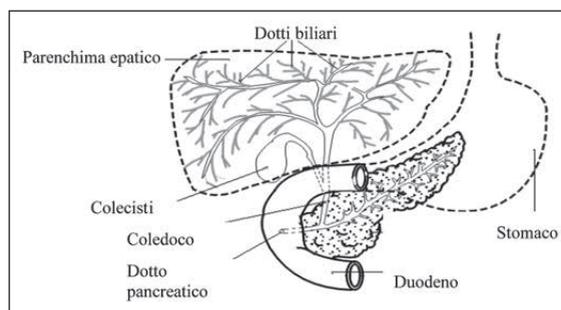


Figura 4. Vie biliari

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 colecistochinina, ormone rilasciato a livello duodenale in presenza di acidi grassi e aminoacidi. La colecistochinina induce anche il rilassamento dello sfintere di Oddi e stimola la secrezione pancreatico (per tale motivo è chiamata anche pancreozimina). Durante il riposo notturno, in assenza di stimoli alla contrazione colecistica, la quasi totalità della bile si trova all'interno della colecisti. La bile è 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 e accumulo nell'organismo (ad 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.

## Valutazione endocrina ed esocrina dello stomaco. Diagnostica dell'infezione da *H. pylori* e della gastrite cronica atrofica

Lo stomaco umano consiste di tre parti il fondo, il corpo e l'antrò, funzionalmente è diviso in due la parte acido-secernente o oxintica (fondo e corpo) che rappresenta l'80% e la parte pilorica (antrò) che rappresenta il 20% della mucosa gastrica. Gli elementi cellulari che sono alla base delle funzioni esocrine ed endocrine dello stomaco sono: le cellule parietali che secernono HCl e fattore intrinseco, le cellule mucose che secernono muco e le cellule principali che secernono il pepsinogeno (Fig. 5). Le cellule endocrine principali sono invece di tre tipi: enterocromaffini che secernono istamina; cellule D che secernono somatostatina; cellule G che secernono gastrina.

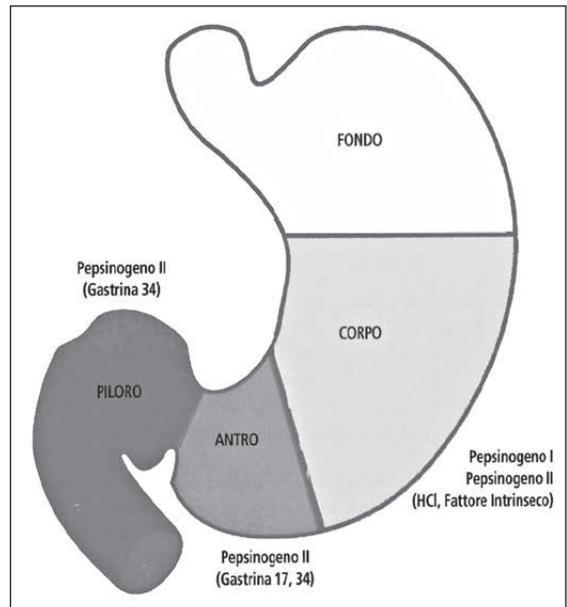


Figura 5. Stomaco: divisione anatomo-funzionale.

Le cellule endocrine principali sono invece di tre tipi: enterocromaffini che secernono istamina; cellule D che secernono somatostatina; cellule G che secernono gastrina.

### Secrezione di HCl

Da acqua ( $H_2O$ ) e anidride carbonica ( $CO_2$ ) mediante anidrasi carbonica nelle cellule parietali si producono idrogeno ( $H^+$ ) e idrogeno carbonato ( $HCO_3^-$ ), quest'ultimo viene spinto fuori dalla cellula per gradiente chimico e trasportato via dal sangue. Lo ione  $H^+$  viene preso dalla pompa H/K adenosina-tri-fosfatasi (ATPasi) che è in grado di abbassare il pH del lume fino a 1. Alla fine nel lume ci sono  $H^+$  e cloruro (Cl) che andranno a formare l'HCl abbassando tantissimo il pH gastrico.

### Il fattore intrinseco

È proteina fondamentale per l'assorbimento della vitamina  $B_{12}$ , la quale ha un ruolo importante in vari metabolismi (tessuto nervoso, proteine, lipidi, glu-

cida) inoltre permette lo sviluppo dei globuli rossi, fissa la vitamina A, assiste alla produzione di DNA e interagisce con i derivati dell'acido folico. Il fattore intrinseco lega la vitamina B<sub>12</sub> accompagnandola e proteggendola dall'azione degli enzimi pancreatici fino all'assorbimento nell'ileo terminale.

## Pepsine

Proteasi, immagazzinate nella cellula in granuli di zimogeno e secrete per esocitosi sottoforma di proenzimi inattivi chiamati pepsinogeni. L'attivazione degli enzimi avviene tramite l'acidità gastrica con una velocità inversamente proporzionale al pH, le pepsine scindono le proteine in oligopeptidi di 5-15 aminoacidi e sono responsabili della digestione di circa il 20% delle proteine di un pasto.

## La secrezione acida

Prima che il bolo arrivi allo stomaco, stimoli visivi, olfattivi, gustativi e la stessa masticazione stimolano, tramite le fibre del nervo vago, circa il 40% della secrezione gastrica totale. Il vago attraverso il sistema nervoso enterico stimola sia direttamente le cellule parietali sia indirettamente attraverso la stimolazione delle cellule G da cui si libera gastrina che stimola ulteriormente le cellule parietali. Sempre il vago è in grado, stimolato da fattori psichici, emotivi, ambientali o chimici, di inibire la secrezione acida attraverso la stimolazione delle cellule D da cui viene liberata somatostatina che diminuendo la secrezione di gastrina riduce la secrezione di HCl. La presenza di cibo nello stomaco stimola, sia direttamente sia indirettamente, circa il 50% della secrezione gastrica, la distensione dello stomaco attiva fibre vagali a cui segue una stimolazione delle cellule parietali. La composizione proteica degli ingesti rappresenta un potente stimolante delle cellule G e quindi di gastrina e acido cloridrico.

La valutazione della secrezione acida, seppure non molto usata nella diagnostica gastrica, rappresenta in alcuni casi l'unico mezzo per completare in modo corretto la diagnosi di alcune importanti patologie. Essa è indicata sia nei casi in cui è presente uno stato di ipersecrezione sia in quelli in cui è presente una diminuzione o assenza di secrezione acida. Il caso più caratterizzato, anche se raro, di ipersecrezione

è la sindrome di Zollinger-Ellison, tumore endocrino localizzato al pancreas o al duodeno formato da cellule che producono enormi quantità di gastrina. Invece, il caso di ridotta secrezione acida è rappresentata dalla gastrite cronica atrofica, conseguenza finale di una gastrite acuta iniziata dall'infezione di *H. pylori*. I motivi dello scarso uso del sondaggio gastrico sono molteplici, primo fra tutti è la scarsa tolleranza da parte dei pazienti, visto che per ottenere una sua valutazione è necessario l'introduzione e la permanenza per quasi 2 ore di un sondino nasogastrico.

In laboratorio vengono inviate aliquote (minimo 5 cc) di secrezione basale raccolti mediante aspirazione durante 2 periodi di 15 min ciascuno (secrezione basale) e di secrezione dopo stimolo, raccolta durante 4 periodi di 15 min dopo l'iniezione sottocute di 6 mcg/kg di pentagastrina. Da notare che per ognuno dei periodi si deve anche conoscere la quantità totale di secrezione acida raccolta in ogni frazione di 15 min.

Per ogni campione misurare il pH e titolare con soluzione di idrossido di sodio (NaOH) (0,1N) fino a pH 7,0, annotando la quantità che viene usata per portare ogni campione a tale pH.

Poi si procede al calcolo:

1. trasformare la quantità di NaOH usata per titolare ogni campione in mEq/h questa si ottiene moltiplicando la quantità di NaOH x 20;
2. poi si devono calcolare i mEq/15 min moltiplicando i mEq/h x i mL raccolti in ognuna delle frazioni di 15 min diviso 1000.

Chiameremo B1 e B2 i mEq/15 min della secrezione basale raccolti cioè prima dello stimolo e chiameremo S15, S30, S45, S60 i mEq/15 min di secrezione raccolti dopo lo stimolo.

3. Calcolo della secrezione acida basale (BAO):  
 $(B1 + B2) \times 2 = \text{BAO (mEq/h)}$ .
4. Calcolo della secrezione massima dopo stimolo con pentagastrina (MAO):  $S15 + S30 + S45 + S60 = \text{MAO (mEq/h)}$ .
5. Calcolo del picco di secrezione acida (PAO):  
 $(\text{sommare i 2S mEq/15 min. contigui più alti}) \times 2 = \text{PAO (mEq/h)}$ .

Valori normali: BAO 0-11 mEq/h; MAO 5-30 mEq/h; PAO 4-40 mEq/h; BAO/PAO < 0,3.

Un'ipersecrezione sospetta presenta un BAO/PAO > 0,3 e suggerisce il dosaggio della gastrina basale e dopo stimolo con secretina per escludere la presenza di un gastrinoma.

Tra gli ormoni prodotti dallo stomaco il dosaggio della gastrina e del pepsinogeno sono usati nella diagnostica di laboratorio della funzione endocrina gastrica. La gastrina risulta elevata in caso di gastrite atrofica del corpo-fondo, nella sindrome di Zollinger-Ellison (gastrinoma) o nei casi di ipercalcemia cronica. Per il dosaggio (radioimmunologico – RIA– o immunoenzimatico) della gastrina è necessario il digiuno da almeno 12 ore e avere smesso l'assunzione di farmaci come gli inibitori di pompa protonica, da almeno una settimana. Questi infatti, inibendo la secrezione acida, stimolano le cellule G a secernere maggiori quantità di gastrina dando luogo così a risultati falsi positivi. Il pepsinogeno viene indicato e differenziato in base alla zona gastrica di produzione in I e II. Il pepsinogeno I, precursore dell'enzima pepsina, viene prodotto dalle cellule del corpo-fondo. Esiste una correlazione tra la diminuzione di queste cellule provocata dall'atrofia gastrica e il livello del precursore nel sangue: valori al di sotto dei 25 µg/l indicano lesioni nella parte alta dello stomaco. Il pepsinogeno II è invece prodotto da tutto lo stomaco e dal duodeno. Quando la gastrite atrofica del corpo-fondo peggiora, i livelli di pepsinogeno I e il rapporto pepsinogeno I e II decrescono. Recentemente è stato proposto la combinazione del dosaggio dei due pepsinogeni con quello della gastrina e gli anticorpi anti *Helicobacter pylori* (*H. pylori*) come capaci di identificare i soggetti a maggior rischio di sviluppare tumore gastrico o ulcera peptica che quindi necessitano di sottoporsi a gastroscopia e biopsia.

## Diagnosi dell'infezione da *H. pylori*

L'*H. pylori* è un battere gram negativo che infetta circa il 50% della popolazione umana. Viene ospitato sia dall'uomo sia da diversi animali (cane, gatto, maiale, ovini) oltre che da insetti. Le vie di trasmissione sono quelle classiche fecale-orale, oro-orale, attraverso il contatto diretto o l'ingestione di verdure o acqua contaminata. La sua diffusione è elevata nei paesi in via di sviluppo (presente nell'80% dei soggetti a 20 anni) mentre nei paesi occidentali si raggiunge una diffusione > 60% solo dopo i 65 anni. Ha un trofismo quasi obbligato a livello della

mucosa gastrica caratterizzata da un particolare microambiente tra muco ed epitelio gastrico. Possiede specifici enzimi (ureasi) che lo distinguono da ceppi simili. È considerato la causa di molte patologie come la gastrite acuta e cronica, l'ulcera gastrica e duodenale e contribuire allo sviluppo del cancro gastrico. I metodi per la diagnosi dell'infezione dell'*H. pylori* possono essere invasivi, cioè eseguiti su campione di mucosa gastrica prelevato durante gastroscopia come il test rapido all'ureasi (se presente, L'*H. pylori* fa virare il colore di una soluzione contenente urea), oppure la stessa biopsia viene analizzata istologicamente per la presenza di infiammazione correlata alla sua presenza e la sua visualizzazione diretta. La biopsia in particolari casi può anche essere utilizzata per la coltura dell'*H. pylori*, quest'ultima metodica seppure abbia una specificità del 100% può avere una sensibilità < 70%. I test non invasivi comprendono il dosaggio degli anticorpi specifici IgG e IgA nel siero, il dosaggio dell'antigene fecale e il test del respiro. Il dosaggio degli anticorpi hanno come limite una scarsa specificità non essendo in grado di distinguere spesso tra infezione passata e infezione in atto. Il dosaggio dell'antigene fecale che ha mostrato buona sensibilità e specificità, intorno all'89-98% per entrambe, ha come svantaggio il fatto di che viene eseguito su feci. Il test del respiro invece rappresenta ancora oggi il metodo più sensibile e specifico per mettere in evidenza o escludere la presenza dell'*H. pylori* nello stomaco. Il principio si basa sulla capacità esclusiva dell'*H. pylori* di scindere l'urea. In pratica, dopo il prelievo in una speciale provetta di un respiro detto basale, si fa ingerire una dose standard di urea con carbonio marcato (non radioattivo) e dopo un breve periodo si fa espirare il soggetto in un'altra provetta. L'urea ingerita solo in presenza di *H. pylori* sarà scissa dando come prodotto finale CO<sub>2</sub> che sarà emessa dai polmoni attraverso il respiro. I due campioni saranno valutati con uno spettrometro di massa in grado di valutare la diversa massa del carbonio marcato, un aumento del delta tra l'inspirato basale e quello dopo urea sarà la prova di un test positivo per la presenza di *H. pylori* nello stomaco del soggetto. Relativi svantaggi sono: evitare l'uso di antibiotici e/o inibitori di secrezione acida nel mese precedente il test ed evitare di fumare o mangiare mais nelle 24 ore precedenti il test.

## L'intestino tenue: concetti di maldigestione e malassorbimento

La digestione degli alimenti inizia nel cavo orale con le amilasi salivari, continua nello stomaco con l'acido e la pepsina e più distalmente mediante l'azione degli enzimi pancreatici e dei sali biliari e mediante l'azione delle disaccaridasi e oligopeptidasi presenti sui microvilli intestinali. L'organo deputato all'assorbimento è l'intestino tenue dove i vari nutrienti vengono in genere 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 B<sub>12</sub>) 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). Le più comuni cause di alterazione della fase luminale sono: deficit di produzione di enzimi pancreatici come nella pancreatite cronica; ridotta disponibilità di acidi biliari per ridotta sintesi, secrezione o aumentate perdite che determina una alterata solubilizzazione dei grassi; alterato transito per resezione intestinale, alterata motilità, disturbi endocrini. La fase parietale, anche definita mucosale, può essere alterata per disfunzione o perdita massa cellulare assorbente (enterociti) per patologia diffusa della mucosa intestinale o resezione chirurgica. La fase extraparietale, cioè quella di trasporto e rimozione dei nutrienti assorbiti, può essere alterata per ostruzione linfatica o insufficienza vascolare. Un'alterazione di uno o più di questi processi comporterà l'instaurarsi di maldigestione e/o 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 (ad es. deficit di lattasi, malassorbimento di vitamina B<sub>12</sub>) o generalizzato quale una malattia celiaca grave o enteropatie infettive (giardiasi, Whipple). I sintomi e i segni causati dal malassorbimento possono essere schematicamente distinti in 2 grandi gruppi, quelli dovuti alla persistenza nell'intestino dei nutrienti malassorbiti e quelli dovuti al loro mancato assorbimento. Nel primo gruppo, indirizzano a una diagnosi presuntiva 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 batte-

rica intestinale soprattutto nel colon. Nel secondo gruppo sono compresi sintomi extraintestinali quali l'anemia, crampi muscolari, parestesie, deficit di vitamina K, deficit di ferro, di vitamina del complesso B e di calcio.

Indipendentemente dalla causa che l'ha provocato, il malassorbimento di un determinato nutriente darà luogo a 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, nel bambino, arresto della crescita.

Anche per quanto riguarda l'assorbimento di ferro, acido folico, vitamina B<sub>12</sub> 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 fratture, 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, che sono vitamine liposolubili e 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.

La diagnosi di malassorbimento conclamato è facile ma oggi tali forme sono rare, la diagnosi invece di forme povere di sintomi risulta più complessa. Necessari un'accurata anamnesi e un attento esame obiettivo per evitare esami indaginosi, costosi e spesso inutili.

L'anamnesi nutrizionale annotando le variazioni di peso corporeo, l'indice di massa corporea dato dal rapporto peso (kg) e altezza al quadrato (m<sup>2</sup>). Altri indici utili nella valutazione dello stato di nutrizione sono i livelli sierici di alcuni parametri biochimici (albumina, transferrina, colesterolo) e alcuni parametri immunologici quali la conta linfocitaria.

Per quanto riguarda la diagnosi strumentale la metodica di scelta più accurata è la biopsia intestinale per endoscopica soprattutto per le patologie mucosali che però è possibile solo nei casi in cui le enteropatie interessino i tratti più prossimali (digiuno) o distali dell'intestino (ileo). 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, la videocapsula endoscopica e l'enteroscopia.

# 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 e 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 (antiendomio 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:

1. *Forma classica*: caratterizzata da una tipica sindrome da malassorbimento e cioè diarrea, steatorrea, dolore addominale, dimagrimento, deficit nutrizionali multipli.
2. *Forma pauci o monosintomatica*: i sintomi possono essere intestinali o ex-

traintestinali. 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 trovi 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, dispepsia. A livello extra-intestinale possono essere presenti numerosi sintomi 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 facilitare lo sviluppo di linfoma intestinale o adenocarcinoma.

## Diagnosi

La positività degli anticorpi anti-endomisio (EMA) rappresenta 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 del 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.

Normalmente la sola eliminazione del glutine dalla dieta è sufficiente a correggere i vari deficit sviluppati, ma è noto che anche piccole quantità (ad es. l'ostia o qualche farmaco confettato) possono essere altrettanto lesive di un piatto di pasta.

# Principali parassitosi intestinali

Si chiamano “parassiti” gli esseri che vivono a spese di un altro organismo di una specie diversa dalla loro. Vi sono dei parassiti che riescono a vivere indipendentemente dall’organismo ospitante (detti facoltativi) e altri che, invece, dipendono interamente dall’organismo che li ospita per la loro sopravvivenza. I parassiti si distinguono in *ectoparassiti*, se vivono a contatto della pelle (pulci, pidocchi, zecche, acari, ecc.) ed *endoparassiti*, quando vivono all’interno dell’organismo (protozoi, vermi, ecc.). I vermi e i protozoi sono considerati parassiti intestinali ma non sempre sono portatori di malattia. In alcuni casi migrano dall’intestino ad altri organi colonizzandoli. Molti parassiti sono estremamente comuni in Italia e non sono, come molti erroneamente pensano, un problema limitato ai paesi in via di sviluppo. I viaggi sempre più frequenti in paesi a rischio senza prendere le opportune precauzioni stanno contribuendo alla diffusione di quei parassiti solitamente rari nel nostro paese. I protozoi più importanti sono l’*ameba*, la *giardia* e il *toxoplasma*.

L’*ameba* e la *giardia* si trasmettono portando alla bocca le mani sporche o ingerendo cibi crudi o poco cotti, oppure acqua contaminata: il problema riguarda ben il 10% dell’intera popolazione mondiale. L’*ameba* si riproduce nell’intestino e vi può rimanere semplicemente parassitando l’ospite senza gravi conseguenze oppure invadendo le pareti intestinali, provocando ulcerazioni e arrivando ad altri organi tra i quali il fegato, i polmoni e il cervello. La *giardia* infetta la mucosa duodenale e del digiuno prossimale. La trasmissione tramite l’acqua è la fonte maggiore di giardiasi. La trasmissione può anche verificarsi per contatto diretto interpersonale, specialmente tra soggetti che vivono ristretti in comunità, in centri diurni o tra partner sessuali. Le cisti di *giardia* sono resistenti ai livelli ordinari di clorazione. Oltre all’uomo, possono fungere da serbatoi anche gli animali selvatici. Negli Stati Uniti la giardiasi è una delle più comuni infezioni intestinali; La maggior parte dei casi è asintomatica. Tuttavia, queste persone eliminano cisti infettive e necessitano di trattamento. I sintomi di una giardiasi acuta generalmente appaiono da 1 a 3 settimane dopo l’infezione. I sintomi sono di solito moderati e includono diarrea acquosa maleodorante, crampi addominali e distensione, flatulenza ed eruttazione, nausea intermittente e dolore epigastrico. Possono essere presenti febbre, brividi, malessere e cefalea. Il malassorbimento dei grassi e degli zuccheri può portare a una significativa perdita di peso nei casi gravi. Sangue e muco non sono di solito presenti nelle feci. La fase cronica può seguire o verificarsi senza una malattia acuta. Predomina un quadro caratterizzato da emissione di feci poco formate e maleodoranti, distensione addominale e flatulenza. La diagnosi è resa possibile dall’evidenziazione nelle feci dei caratteristici trofozoiti o delle cisti. Questi sono facilmente rinvenuti nelle infezioni acute, ma l’eliminazione

del parassita è intermittente e a bassi livelli nell'infezione cronica. La diagnosi può richiedere perciò ripetuti esami delle feci o l'esame del contenuto dell'intestino superiore ottenuto per aspirazione endoscopica. Per l'evidenziazione dei parassiti o dei loro antigeni sono disponibili test di immunofluorescenza ed ELISA (*Enzyme Linked Immuno Sorbent Assay*). I familiari o i partner sessuali del paziente vanno esaminati e curati se colpiti dalla giardiasi. La terapia durante la gravidanza deve essere evitata; se possibile, il metronidazolo non deve essere somministrato a donne in gravidanza. Se la terapia non può essere ritardata a causa di sintomi gravi, può essere usato un aminoglicoside non assorbibile come la paromomicina (25-35 mg/kg/die per via orale in 3 dosi frazionate per 7 giorni). Il *Toxoplasma* provoca la toxoplasmosi, una malattia molto grave per il feto se la madre si infetta durante la gravidanza. Ci si infetta ingerendo alimenti contaminati da feci di gatto o mangiando carni crude o poco cotte.

I vermi o elminti possono assumere innumerevoli forme: possono essere visibili a occhio nudo anche se sottilissimi come un capello come la *filaria*, oppure più spessi e tondi come gli *ascaridi*, o piatti e lunghi come le *tenie*, ma a volte sono microscopici come la *trichinella*.

I vermi hanno sostanzialmente due modi di comportarsi. Nel primo le uova del parassita necessitano di un ospite intermedio prima di arrivare all'uomo (pesci, molluschi, equini, bovini, pollame, conigli, suini, ecc.). I parassiti più comuni di questa categoria sono i seguenti:

- le *tenie* (si può prendere mangiando carne cruda suina e bovina);
- la *Fasciola hepatica* (si può prendere mangiando alcune verdure crude tra le quali il crescione);
- il *Diphyllobothrium latum* (si può prendere mangiando carne di pesce persico poco cotta o cruda);
- l'*Anisakis* (si può prendere mangiando pesce crudo e sta aumentando in Italia grazie alla moda della cucina giapponese che prevede pietanze come il sushi e il sashimi);
- l'*Opisthorchis felinus* (si può prendere mangiando carne di carpa e di tinca cruda o poco cotta proveniente dalle regioni baltiche e dalla Siberia);
- il *Clonorchis sinensis* (si può prendere mangiando carni di salmonidi, carpe e tinche provenienti dall'Estremo Oriente, naturalmente solo se non sono ben cotte);
- il *Paragonimus* (si può prendere mangiando gam-

beri e granchi di fiume crudi o poco cotti in tutti i paesi tropicali);

- l'*Echinococcus granulosus* (si può prendere mangiando verdure crude raccolte da un orto dove scorrazza liberamente un cane che è stato nutrito a sua volta con carne cruda);
- la *Trichinella spiralis* (si può prendere mangiando carne cruda di maiale, cinghiale o cavallo, o di un altro animale nutrito a sua volta con queste carni).

Nel secondo modo le uova del parassita non necessitano di un ospite intermedio prima di arrivare all'uomo per cui lo infestano direttamente. I parassiti più comuni di questa categoria sono: l'*ascaride* (*Ascaris lumbricoides*) che si può prendere toccando della terra umida contaminata con le uova del parassita. È un parassita molto pericoloso, perché partendo dall'intestino può arrivare a perforarlo entrando nel circolo sanguigno venoso per giungere al polmone e successivamente nello stomaco per ritornare nell'intestino. Altri parassiti estremamente diffusi sono gli *ossiuri*, che ancora una volta si possono prendere toccando con le mani sporche o non ben lavate, cibo o posate o bicchieri. Le infestazioni da *Ossiuri* sono abbastanza comuni nelle comunità dove ci si infetta reciprocamente e provocano soprattutto nei bambini insonnia e irritabilità e nei casi più gravi disturbi nervosi, vertigini e convulsioni. La diagnosi di una parassitosi non può prescindere da una corretta anamnesi geografica e si avvale di metodi tradizionali con ricerca diretta nelle feci di protozoi (trofozoi e cisti) e/o di elminti (uova, larve, adulti); di ricerche indirette tramite il dosaggio di anticorpi specifici e di metodiche dirette di recente introduzione come la *Polymerase Chain Reaction* (PCR) o dosaggio di specifici antigeni. L'affidabilità di un esame coproparassitologico è determinato da numerosi fattori come la preparazione del paziente, la raccolta e il numero dei campioni, il trasporto in laboratorio, le tecniche d'esame e l'esperienza del personale. Il paziente prima dell'esame non deve assumere antibiotici, antiparassitari, oli minerali, bismuto, e mezzi di contrasto come bario *per os*. I campioni di feci da analizzare non devono essere meno di tre (raccolti a giorni alterni) e fino a sei nel sospetto di amebiasi, i campioni fecali devono essere osservati entro 30/60 min dell'emissione e per l'*Entamoeba histolytica* entro 10/15 min. Nel caso non fosse possibile effettuare l'esame del campione nei tempi prescritti, occorre procedere alla sua fissazione mediante uno dei seguenti reagenti: formalina 10%, SAF (sodio

acetato - acido acetico - formaldeide), PVA (*Poli Vinil Alcool*) oppure Ecofix, Parasafe o Unifix. Con l'esame coproparassitologico macroscopico verranno rilevati la consistenza delle feci, la presenza di muco e sangue, la presenza di elminti adulti o parti di essi e si può ottenere indicazioni sulla presenza di protozoi o forme cistiche o vegetative o presenza di vermi adulti *Ascaris lumbricoides*, *Enterobius*

*vermicularis*, *Taenia* spp. (proglottidi). L'esame microscopico a fresco o dopo concentrazione o dopo colorazione, può mettere in evidenza uova e larve di elminti, trofozoiti, cisti e oocisti di protozoi. I vantaggi sono rappresentati dalla semplicità e rapidità d'esecuzione e dalla conservata motilità di trofozoiti amebici, flagellati, ciliati, larve con l'unico svantaggio dovuto alla modesta sensibilità.

## Malattie infiammatorie croniche intestinali

La malattia di Crohn (MC) e la colite ulcerosa (CU) vengono indicate con il termine di malattie infiammatorie croniche intestinali (MICI o IBD, dall'inglese *Inflammatory Bowel Diseases*). Entrambe si caratterizzano per un processo infiammatorio cronico dell'intestino tenue e/o del colon nel caso del MC mentre solo del colon nel caso della CU. In entrambe il decorso è cronico con riacutizzazioni ricorrenti e possibili manifestazioni extraintestinali. La precisa eziologia di entrambe le malattie è sconosciuta ma in base a recenti conoscenze si può affermare che tali patologie insorgono in soggetti geneticamente suscettibili nei quali si sviluppa un'inappropriata risposta immunitaria nei confronti degli antigeni luminari di origine batterica. 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. 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" (Tab. I).

Le principali manifestazioni extra-intestinali in entrambe le malattie sono:

- cutanee (eritema nodoso, pioderma gangrenoso);
- oculari (uveite, iridociclite);
- articolari (artrite, spondilite anchilosante, sacroileite);
- epatobiliari (colangite sclerosante, colangiocarcinoma, calcolosi biliare co-  
lesterolica);
- renali (calcolosi renale ossalica);
- amiloidosi;
- malattia tromboembolica.

**Tabella I. Principali caratteristiche differenziali tra malattia di Crohn e rettocolite ulcerosa**

Caratteristiche	Malattia di Crohn	Colite ulcerosa
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 sierosità	Frequenti	Assenti
Meccanismo immunitario	Ipersensibilità ritardata	Autoimmunità
Sintomo principale d'esordio	Variabile	Rettorragia costante
Soggetti a maggior rischio	Fumatori di sigarette Pregressa appendicetomia	Non fumatori o ex-fumatori No appendicetomia

L'incidenza di queste due 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 sesta decade.

## Quadro clinico

Sia la CU sia 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 di IBD viene a volte formulata con grande ritardo dall'inizio dei sintomi. La diagnosi viene posta in base a un insieme di dati clinici, endoscopici e di laboratorio (Tab. II) e sull'esclusione di malattie a causa nota che possono indurre lesioni apparentemente simili a quelle stesse.

Nella *colite ulcerosa*, i segni clinici sono diarrea sanguinolenta con pus, tenesmo rettale, dolore e febbre. Gli esami di laboratorio mostrano aumento della

velocità di eritrosedimentazione (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 ischemica.

Il trattamento nelle forme acute 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

**Tabella II. Markers biochimici di attività nelle malattie infiammatorie croniche intestinali (MICI)**

Velocità di eritrosedimentazione (VES)	Indiretta misurazione della concentrazione delle proteine plasmatiche della fase acuta influenzata dalla morfologia degli eritrociti e dai costituenti plasmatici (es. immunoglobuline). Nelle MICI sono prodotte molte proteine con lunga emivita per questo la VES rimane elevata per alcuni giorni dopo il miglioramento clinico. Correla con l'attività di malattia nella CU e meno nel MC. Non si modifica nella proctite o proctosigmoidite.
Proteina C reattiva (PCR)	Proteina epatica di fase acuta, rapidamente stimolata dalla produzione di IL-6, TNF- $\alpha$ , IL-1 $\beta$ dal sito dell'infiammazione. Avendo una breve emivita (19 h) rappresenta un valido <i>marker</i> di attività nelle MICI. Correla meglio con l'attività nel MC che nella CU.
$\alpha$ -1 glicoproteina acida	Proteina immunomodulatoria prodotta dal fegato in risposta a danno tissutale, infezione o infiammazione. Correla con l'attività nelle MICI, una lunga emivita (5 gg) non la rende utile come indice di miglioramento dell'attività infiammatoria.
Leucocitosi	Non è un utile <i>marker</i> di attività nella pratica clinica perché oltre che all'attività clinica della MICI è sensibile a molti fattori legati sia al trattamento (corticosteroidi, immunosoppressori) sia alla patologia (presenza di microascessi, ecc.).
Conta piastrine	Seppure correlata con l'attività delle MICI, la conta piastrine non viene usata perché falsata dall'aumento dovuto a emorragie e anemia.
Calprotectina fecale	Proteina dei neutrofili da cui si libera durante loro attivazione o morte cellulare. Misurata nelle feci mediante ELISA. Buona correlazione sia con l'attività di malattia sia come fattore predittivo di recidiva.

totale o una procto-colectomia con ricostruzione di un neo-retto utilizzando due anse ileali (*pouch*). La chirurgia rimuovendo totalmente l'organo malato è curativa.

La MC si manifesta 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 ileale si verificano spesso malassorbimento di acido folico e B<sub>12</sub>, 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 o infine può avere un'estensione extra-luminale con formazione di ascessi addominali e tramite fistolosi con altre anse intestinali (fistole entero-enteriche), con la cute (fistole entero-cutanee), con visceri vicini (fistole entero-vescicali, entero-vaginali). 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.

Uno dei punti essenziali del trattamento medico della MC è un corretto supporto nutrizionale. Il cardine del trattamento medico delle fasi acute è rappresentato dai corticosteroidi. La terapia di mantenimento della malattia in remissione o dei pazienti che

hanno subito un intervento chirurgico si avvale di farmaci immunosoppressori come l'azatioprina e il metotrexate. In alcune fasi della malattia assume importanza il trattamento antibiotico (metronidazolo, ciprofloxacina) e nelle recidive o forme resistenti vengono sempre più spesso impiegati farmaci biologici immunosoppressori come gli anticorpi anti-TNF (*Tumor Necrosis Factor*)-alfa.

Le indicazioni alla terapia chirurgica sono principalmente costituite dalle complicanze e della presenza di sintomi invalidanti resistenti alla terapia medica. I principi della terapia chirurgica attuale comprendono 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 pre-anastomotico operato.

## Procedimento diagnostico

Un'appropriata valutazione di natura 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 fondamentale del procedimento diagnostico per la diagnosi differenziale tra CU e MC.

Nella MC, lo studio radiologico e/o ecografico con contrasto dell'intestino tenue è cruciale per una corretta diagnosi di sede ed estensione della malattia. 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.

# Malattia diverticolare del colon

Per *diverticolo* si intende un'estroflexione sacciforme della mucosa e della sottomucosa intestinale attraverso una zona di maggiore debolezza della parete muscolare, corrispondente al sito di penetrazione delle piccole arterie (*vasa recta*) che irrorano la mucosa del colon. 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 complicata o non 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 il realizzarsi di una peritonite generalizzata. Tuttavia alla perforazione di un diverticolo può seguire un ascesso pericolico. La malattia diverticolare del colon è una condizione molto comune nei paesi industrializzati, la sua prevalenza aumenta con l'età, variando da meno del 10% nei soggetti sotto i 40 anni, fino a una stima del 50-66% nei pazienti ultraottantenni. Non c'è un'evidente predilezione per il sesso. L'andamento crescente della prevalenza, bassa nelle popolazioni rurali e 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. Essa però raramente è causa di morte. Nei paesi occidentali i diverticoli prevalgono nel sigma (90%) 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. Il quadro clinico varia in relazione alla severità dei sintomi e alla presenza o assenza 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. Oppure sintomatica (20% dei casi) e in questo caso può essere non complicata con sintomo più frequente il dolore tipicamente all'addome inferiore e più frequentemente ai quadranti di sinistra. Tali pazienti non manifestano segni di infiammazione, come febbre o neutrofilia. Quando complicata è presente *diverticolite*, definita come un'infiammazione e/o un'infezione associata ai diverticoli. I pazienti con diverticolite acuta si presentano classicamente con dolore al quadrante addominale inferiore sinistro, giacché l'infiammazione interessa quasi esclusivamente il sigma. Nella maggior parte dei pazienti è presente febbre, con aumento dei leucociti della VES e degli altri indici di attività infiammatoria. Altre complicanze, più rare sono ascessi, fistole, oc-

clusione ed emorragia. 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 pericolic, fistola, aderenze, ostruzione). La colonscopia, da non eseguire mai in fase acuta, è invece utile per escludere neoplasie. La diverticolite è principalmente una patologia “extraluminale” per cui la TC è la procedura di scelta per la sua capacità di rilevare la patologia transmurale/extraluminale e il coinvolgimento di organi adiacenti. Nelle forme non complicate non esiste terapia medica. L’uso di integratori dietetici di massa (crusca, mucillagine ecc.) ai quali si possono associare

cicli con probiotici e antibiotici topici ottengono un miglioramento dei sintomi (soprattutto della stipsi) e probabilmente proteggono dallo sviluppo di complicanze. Nelle fasi acute terapia antibiotica e se necessario sospensione dell’alimentazione ed eventuale ricovero ospedaliero. La maggior parte dei pazienti con diverticolite acuta risponde al trattamento medico conservativo, circa il 15-30% dei pazienti richiederà invece un intervento chirurgico. 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 ha una probabilità in media del 20-30%, si associa a peggiore risposta al trattamento medico e a maggiore tasso di mortalità.

# Pancreatite acuta

La pancreatite acuta (PA) è un processo infiammatorio del pancreas che può essere localizzato, estendersi ai tessuti peripancreatici, e anche determinare la compromissione a distanza di altri organi e apparati. Si riconoscono due principali 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 PA è molto variabile nelle diverse aree geografiche (da 5 a 80 nuovi casi/100.000 individui/anno). In Italia essa è stimata essere di 5-6 casi/100.000/anno, con un'età di insorgenza preferenziale tra i 40 e 60 anni. La litiasi biliare rappresenta la principale causa di pancreatite acuta in Italia e in altri paesi sviluppati. 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 pancreatica determinata da ostacolo a livello del comune sbocco nello sfintere di Oddi dovuto a un calcolo. La pancreatite biliare è più frequente nelle donne, quella alcolica negli uomini.

L'abuso alcolico è comunemente indicato come la seconda causa più frequente anche se non esiste certezza sulla capacità dell'alcol di determinare attacchi di pancreatite acuta propriamente detti. Spesso si tratta di episodi di riacutizzazione durante il decorso di una pancreatite cronica. A sostegno di questa interpretazione esiste l'osservazione che non più del 15% dei soggetti che abusano di alcol va incontro a malattia pancreatica. Meno frequentemente la pancreatite acuta è dovuta a farmaci, ipertrigliceridemia (valori in genere superiori a 1000 mg/dL), ipercalcemia, trauma (inclusa la pancreatite post colangio-pancreatografia-retrograda-endoscopica – CPRE), chirurgia (soprattutto cardiopolmonare) o patologia infettiva.

Il sintomo principale della pancreatite acuta non complicata è il dolore di tipo continuo, trafittivo, con picchi di intensità maggiore a sede epigastrica-periombelicalica con irradiazione bilaterale agli ipocondri (a "barra") e posteriormente al dorso, con frequente diffusione anche ai fianchi (a "cintura") o diffuso a tutto l'addome. Nausea e vomito sono quasi sempre associati al dolore. 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. Nel corso della pancreatite acuta possono manifestarsi varie complicanze locali come formazione di 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

Tabella III. Cause di iperamilasemia

Tabella III. Cause di iperamilasemia	
<b>Patologie addominali</b>	
■	Pancreatiche: pancreatite acuta e cronica, pseudocisti, traumi pancreatici, cancro
■	Non-pancreatiche: perforazione intestinale, infarto mesenterico, ostruzione intestinale, appendicite, peritonite, aneurisma aortico addominale, gravidanza ectopica, cisti ovarica, salpingite, epatite
<b>Patologie extra-addominali</b>	
■	Malattie delle ghiandole salivari, insufficienza renale, ketoacidosi, polmonite, traumi cerebrali, ustioni, anoressia nervosa, bulimia, chirurgia extra-addominale
<b>Macroamilasemia</b>	
<b>Iperamilasemia idiopatica</b>	
■	Indotta da farmaci
–	Associazioni note: azathioprina, l-asparginasi, sulfonamidi, tetracicline, didanosine, metildopa, estrogen, furosemide, pentamidine, composti dell'acido 5-aminosalicilico, acido valproico, salicilati, tiazidici, calcio, vinca alkaloids
–	Associazioni probabili: glucocorticoidi, nitrofurantoina, fenformina, tacrolimus, metronidazolo, 6-mercaptopurina, procainamide, difenossilato, clortalidone, cimetidina, citosina arabinoside, cisplatino, ciclosporina A

pancreatica o, più tardivamente rottura di pseudocisti in peritoneo; ittero ostruttivo (da compressione flogistica del coledoco intrapancreatico).

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 (Tab. III). 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-glutamiltanspeptidasi ( $\gamma$ -GT), il cui incremento nelle prime 24 ore è significativamente elevato nella forma biliare. Tra i test standard bioumorali la latticodeidrogenasi (LDH), la calcemia, l'albuminemia e l'ematocrito (> 50%) sono quelli predittività di severità della pancreatite. Altri dati di laboratorio significativi

nella pancreatite acuta sono l'aumento della VES, la leucocitosi, l'ipercreatininemia (molto utile come indice di gravità se associato a versamento pleurico), l'iperiperglicemia e il dosaggio della PCR. In particolare, la PCR è componente delle proteine della fase acuta e aumenta durante l'infiammazione. Tale incremento è dato dall'aumento nel plasma della concentrazione dell'interleuchina-6 (IL-6) prodotta soprattutto dai macrofagi e adipociti. La PCR aumenta entro 6 ore e raggiunge il suo picco dopo 48 ore dall'evento acuto, avendo un'emivita stabile e quindi il suo aumento deve essere attribuito alla sua maggiore produzione. Per tale motivo, seppure aspecificamente è considerata un indice di severità dell'evento infiammatorio acuto (Tab. IV). Il decorso della pancreatite acuta viene valutato, oltre che con controlli di immagine (ECO, TC ecc.), con ripetute valutazioni biochimiche per monitorare il grado di infiammazione, la possibile necrosi e i segni biochimici della diffusione del processo necrotico-infiammatorio ad altri organi (deficit multiorgano). Vari criteri clinico-biochimici sono stati proposti per il monitoraggio dell'evoluzione delle pancreatite acuta severa che prevedono il dosaggio all'inizio della patologia e dopo 48 o più ore di: glicemia, LDH, transaminasi, calcemia, azotemia, albumina, globuli bianchi. Sebbene dimostrati utili nel prevedere l'evoluzione della patologia sono di difficile esecu-

Tabella IV. Comparazione tra i test di laboratorio nella pancreatite acuta					
	<b>Amilasi</b>	<b>Lipasi</b>	<b>PCR</b>	<b>TAP (urinari)</b>	<b>Interleukine (IL-6, IL-8)</b>
Sensibilità	67-100%*	82-100%	Test di severità	Test di severità	Test di severità
Specificità	85-98%	82-100%**	Test di severità	Test di severità	Test di severità
Predittivo di severità	Nessuno	Nessuno	Sì (> 150 mg/L at 48 h)	Sì (picco entro 12-24 h)	Sì (picco entro 12-24 h)
Commento	Poco costoso, molto diffuso	Poco costoso, molto diffuso	Poco costoso, molto diffuso, il test di severità più usato	Poco diffuso, costoso	Sperimentale
* Scarsa sensibilità nella PA con ipertrigliceridemia, nelle PA alcoliche; ** maggiore dell'amilasi. TAP: peptidi dell'attivazione del tripsinogeno; PCR: proteina C reattiva.					

zione nelle diverse realtà assistenziali. Da segnalare che il semplice dosaggio della PCR ha dimostrato

ugualmente sensibilità e specificità nel predire l'evoluzione della PA.

## Pancreatite cronica

La pancreatite cronica (PC) è una patologia infiammatoria progressiva irreversibile di origine multifattoriale, che determina nel tempo fibrosi dei tessuti acinoso ed endocrino. Clinicamente, lo stadio iniziale si manifesta con crisi pancreatiche acute ricorrenti, in cui il dolore rappresenta il sintomo più importante. La progressiva sclerosi parenchimale 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, con irradiazione posteriore a cintura, che si esacerba con l'assunzione di cibi e in particolare di alcol. Gli attacchi dolorosi sono di varia frequenza e durata, separati da periodi di benessere. Se il dolore caratterizza i primi anni del decorso clinico le calcificazioni duttali e parenchimali e la fibrosi caratterizzano la fase tardiva del decorso della pancreatite cronica cui segue una progressiva insufficienza esocrina ed endocrina, con comparsa di 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, presente quando > 90% della secrezione di lipasi è persa può, 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.

Il teorico *gold standard* diagnostico della diagnosi di PC è l'esame istologico, questo in realtà è poco praticabile sia per il difficile accesso dell'organo (retroperitoneale) e soprattutto per l'alta incidenza di complicanze legate alla manovra. Nella pratica clinica la diagnosi si sospetta in base a segni e sintomi e

viene confermata con metodiche di immagini (ECO, TC, RMN) e test di funzione.

I test si possono dividere in diretti e indiretti oltre che in invasivi e non invasivi. Tra quelli diretti invasivi c'è la valutazione della secrezione pancreatica che si ottiene mediante aspirazione del secreto pancreatico con un apposito sondino posizionato nel duodeno. La valutazione della secrezione basale essendo estremamente variabile non è utile come test di funzione esocrina. La secrezione dopo stimolo (secretina, colecistochinina, ceruleina, bombesina) risulta particolarmente utile nella PC moderata dove non sono ancora evidenti anomalie della struttura parenchimale e ancora assenti i sintomi dovuti a deficit esocrino ed endocrino. I problemi sono dovuti alla scarsa accettazione da parte dei pazienti vista l'invasività e alla difficile standardizzazione della metodica (tipo di stimolo, contaminazione gastrica, perdite duodenali, uso di *markers*, parametri da valutare). Tra i test diretti non invasivi bisogna ricordare che il dosaggio degli enzimi sierici come amilasi e lipasi non hanno alcuna relazione con la funzione pancreatica. Il riscontro invece di bassi livelli di tripsinogeno ( $< 20$  ng/mL) sono correlati con una PC avanzata, quindi il tripsinogeno sierico può essere considerato un *marker* di steatorrea di origine pancreatica nella PC severa.

Il dosaggio di proteasi nelle feci come la chimotripsina (stabile per giorni a temperatura ambiente) e l'elastasi-1 (scarsamente degradabile) hanno una sensibilità alta nelle forme avanzate (86%) ma bassa nelle forme di PC lievi (25%).

In conclusione la chimotripsina ed elastasi-1 fecale sono utili nella diagnosi di PC avanzata con accettabile sensibilità nelle forme moderate/severe ma non valide nelle forme iniziali perché scarsamente sensibili. Altri test valutano la funzione esocrina pancreatica con meccanismo indiretto cioè misurando gli effetti degli enzimi pancreatici nell'intestino (cibo non digerito o prodotti della digestione da parte degli enzimi pancreatici nel sangue e/o urine). In genere questi sono affidabili solo in presenza di maldigestione (10-20 anni dall'inizio della malattia), quindi possono essere accurati solo nelle forme avanzate di PC. Tra questi il più usato è il dosaggio dei grassi fecali positivo in caso di  $> 7$  g di grasso fecale/24 h dopo 3 giorni in cui il soggetto ingerisce  $n 100$  g/die di burro. Recentemente sono stati sviluppati dei *breath test* con trigliceridi marcati che valutano l'azione della lipasi attraverso la valutazione della  $CO_2$  nell'espriato. Ottima correlazione con la steatorrea senza però distinguerne l'origine.

# Le epatiti acute e croniche

## Principali patologie infettive, metaboliche e tumorali

L'epatite è una lesione necro-infiammatoria del fegato nella cui patogenesi sono implicati diversi agenti eziologici. Sulla base dell'eziologia le epatiti si classificano in virali, batteriche, da protozoi, micoplasmi, ricchezie, da farmaci, da alcool o da ridotto apporto vascolare. Il danno cellulare epatico è valutabile biochimicamente dalla determinazione delle transaminasi (aspartato amminotrasferasi – AST – e alanina amminotrasferasi – ALT), enzimi intracellulari non esclusive delle cellule epatiche ma che valutate accuratamente di solito lasciano pochi dubbi rispetto alla loro origine (Tab. V). 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 (virus dell'epatite B – HBV –, virus dell'epatite delta – HDV – e virus dell'epatite C – 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. 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 (Tab. VI). 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 (grave insufficienza delle funzioni epatocitarie e multiple disfunzioni d'organo) rappresenta circa l'1 per mille dei casi di epatite. Oltre che dai virus, 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.

Tabella V. Fattori che influiscono sul dosaggio delle transaminasi (AST e ALT)			
Fattore	AST (SGOT)	ALT (SGPT)	Commento
	Enzima presente nel fegato, cuore, rene, muscoli. Emivita 17 ± 5 h	Enzima presente nel fegato e rene. Emivita 47 ± 10 h	Ricordare i possibili organi di provenienza e la differente emivita nell'interpretare i risultati
Variazioni nelle 24 ore	Nessuna	Fino a 45%; > nel pomeriggio; < nella notte	Non sono state riscontrate differenze significative tra le ore 9-21
Variazioni giornaliere	5-10% da un giorno all'altro	10-30% da un giorno all'altro	Simili nel normale e nelle malattie epatiche, nei giovani e negli adulti
Pasto	Nessun effetto	Nessun effetto	
Peso corporeo (BMI)	> 40-50% con elevato BMI	> 40-50% con elevato BMI	Rapporto diretto tra peso corporeo e valori di AST e ALT
Esercizio fisico	> 3 volte dopo intenso esercizio fisico	Costante esercizio fisico valori < 20%	L'effetto presente per lo più negli uomini, minimo nelle donne
Conservazione	3 gg a TA; 3 sett. a 4-8°C; per anni a -20°C con valori < 15-20%	3 gg a TA; 3 sett. -20°C con valori < 15-20%. Valori < dopo scongelamento	La stabilità si riferisce a siero separato dalla parte corpuscolata. In sangue intero > dopo 24 h
Emolisi	Aumento significativo	Aumento moderato	Correlato al grado di emolisi. Aumentano molte volte meno che l'LDH
Danno muscolare	Aumento significativo	Aumento moderato	Correlato all'aumento dei valori di CK

*SGOT: siero glutammico ossalacetico transaminasi; SGPT: siero glutammico piruvico transaminasi.*

Tabella VI. Andamento dei comuni test biochimici in caso di danno epatico di diversa eziologia				
Malattia	Massimo valore di ALT	Rapporto AST/ALT	Bilirubina (mg/dL)	Tempo di Protrombina (sec.)
Epatite virale	10-40 volte	< 1	< 15	< 3
Epatite alcolica	2-8 volte	> 2	< 15	1-3
Epatite tossica	> 40 volte	> 1 (precoce)	< 5	> 5 (transitorio)
Danno ischemico	> 40 volte	> 1 (precoce)	< 5	> 5 (transitorio)

### ***Epatite acuta da virus A***

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 prima 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 a 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.

### ***Epatite da virus B***

Trecento milioni di portatori cronici di virus B in tutto il mondo costituiscono il serbatoio mondiale dell'epatite B, e oltre 500.000 pazienti muoiono ogni anno per le conseguenze dell'infezione cronica; si stima che si verifichino tuttora 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 (antigene di superficie del virus) 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 un'importante via di trasmissione poiché circa il 90% dei bambini nati da madre HBsAg 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. 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.

## ***Epatite acuta da virus dell'epatite C***

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 biochimica 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 standardizzabi-

le. 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.

## ***Epatiti croniche virali***

L'epatite virale cronica è una malattia del fegato caratterizzata dalla presenza di un processo necroinfiammatorio del tessuto epatico conseguente a 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 dell'epatite B, delta e C. L'espressione clinica di un'epatite cronica virale può variare dal riscontro di un danno istologico lieve, in prevalenza non progressivo nell'arco di molti anni, a una necroinfiammazione più aggressiva che può portare anche in tempi relativamente rapidi (< 5 anni) a spiccata fibrosi e alterazioni dell'architettura del lobulo epatico nel senso della rigenerazione nodulare con conseguente sviluppo di cirrosi. Nel determinare l'evoluzione dell'epatite giocano fattori sia del virus (mantenimento di un'elevata attività replicativa; infezione contemporanea da più virus) sia dell'ospite (assetto immunogenetico, presenza di una sindrome metabolica, iperconsumo alcolico).

## ***Epatopatia alcolica***

I fattori principali sono la quantità dell'alcol assunto, lo stato nutrizionale del paziente e fattori genetici e metabolici. Anche se non tutti quelli che ne abusano sviluppano un danno epatico significativo, esiste una correlazione lineare tra la durata dell'abuso e della quantità assunta, e lo sviluppo di un'epatopatia. Per sviluppare un'epatite alcolica, i pazienti devono consumare 80 g di alcol al giorno per almeno un decennio, mentre la soglia media per sviluppare una cirrosi è di 160 g al giorno per 8-10 anni. Le alterazioni anatomopatologiche del fegato associate all'uso prolungato dell'alcol variano dal semplice accumulo di grassi neutri negli epatociti, alla cirrosi e al carcinoma epatocellulare. Il fegato grasso o steatosi sembra costituire la prima e la più frequente risposta all'ingestione dell'alcol. La cirrosi alcolica rappresenta la malattia allo stadio terminale e colpisce il 10-20% dei soggetti forti bevitori. I pazienti

affetti da steatosi epatica sono in genere asintomatici. Spesso le indagini biochimiche di routine sono normali, a eccezione della gamma-glutamil transpeptidasi ( $\gamma$ -GT), frequentemente elevata. L'epatite alcolica può essere sospettata su base clinica, ma la

diagnosi dipende dall'esame di una biopsia. Sebbene a volte possano essere suggestivi, i test biochimici ed ematologici di routine non sono specifici e non permettono una diagnosi definitiva. Nell'epatopatia alcolica possono esistere varie anomalie morfologi-

**Tabella VII. Fattori che influenzano il dosaggio della  $\gamma$ -GT, fosfatasi alcalina (ALP) e della bilirubina**

	$\gamma$ -GT	ALP	Bilirubina	Commento
Variazioni giornaliere	10-15%	5-10%	15-20%	Non influenzata da malattie epatiche o dall'età
Pasto	< dopo pasto; > con il tempo di digiuno	Fino a > 30 U/L	Aumenta di 1-2 volte dopo 48 ore di digiuno	Bilirubina: > 20-25% dopo 10 ore di digiuno. ALP: particolari isoenzimi intestinali mantengono elevati livelli fino a 12 ore dal pasto in soggetti con gruppo B e 0
Esercizio fisico	Senza effetti significativi	Senza effetti significativi	> 30% negli uomini	Bilirubina: nessun effetto significativo nelle donne
Esposizione alla luce			< 50% in 1 ora	Diminuisce soprattutto la non coniugata
Peso corporeo (BMI)	> 25% con lieve > BMI; > 50% con BMI > 30	> 25% con > BMI		Effetto simile negli uomini e nelle donne
Contraccettivi	> più o meno marcato	< 20%	< 15%	
Gravidanza	< 25% durante primi mesi	> di 2-3 volte nel terzo trimestre	< 33% dal secondo trimestre	ALP: dovuto a isoenzimi ossei e della placenta
Emolisi o anemia emolitica		L'emoglobina inibisce l'attività enzimatica	> La non coniugata. In alcuni test cross reagisce con l'emoglobina	Emoglobina assorbe la luce alla stessa lunghezza d'onda della bilirubina
Fumo	> 10% o più nei forti fumatori	> 10%		
Consumo di alcol	Correlazione diretta con la quantità ingerita			$\gamma$ -GT: può rimanere elevata per settimane dopo la fine di cronica assunzione
Conservazione	Stabile per 7 gg a 4-8°C; per mesi a -20°C	Stabile per 7 gg a 4-8°C; per mesi a -20°C		
Farmaci	> Dovuto a carbamazepina, cimetidina, furosemide, metotrexato, acido valproico, fenitoina, fenobarbitale			
Altro		> nelle malattie ossee, nei tumori produttori ALP; < dopo severe enteriti nei bambini o in ipofosfastasia		Si può separare da cause epatiche dosando gli isoenzimi o dimostrando $\gamma$ -GT nella norma

che dei globuli rossi, quali le cellule a bersaglio, i macrociti, le cellule a elmetto e gli stomatociti. Il volume corpuscolare medio (MCV) solitamente è aumentato e ciò può rappresentare un utile *marker* dell'abuso di alcol, perché ritorna lentamente alla norma dopo la sospensione dell'assunzione di alcol. La trombocitopenia è frequente, sia per gli effetti tossici diretti dell'alcol sul midollo osseo, sia per l'effetto secondario dell'ipersplenismo. Nell'epatite alcolica, le transaminasi sono moderatamente aumentate (circa 250 U/l). L'attività della ALT sierica

è ridotta (a causa della deplezione di piridossal 5'fosfato) rispetto a quella della AST (AST:ALT > 2). L'attività della GGT sierica può essere utile per accertare il consumo di alcol. Il valore clinico della  $\gamma$ -GT non è nella sua specificità, ma nell'essere marcatamente aumentata nei pazienti che bevono un'eccessiva quantità di alcol o che sono affetti da un'epatopatia alcolica. L'MCV, la  $\gamma$ -GT e la fosfatasi alcalina rappresentano la migliore combinazione di esami di routine per l'identificazione di un abuso cronico di alcol (Tab. VII).

## Steatosi e steatoepatite non alcolica

La steatosi epatica non alcolica (*Non Alcoholic Fatty Liver Disease* – NAFLD) è una patologia epatica emergente, considerata in passato come una condizione benigna, in realtà la NAFLD può assumere un decorso evolutivo progredendo attraverso una fase infiammatoria definita steatoepatite non alcolica (*Non Alcoholic Steato-Hepatitis* – NASH) fino alla fibrosi, alla cirrosi e perfino all'epatocarcinoma. La steatosi epatica è associata a sovrappeso corporeo nella stragrande maggioranza dei casi. La steatosi epatica è presente nel 10-25% della popolazione generale con una prevalenza che sale fino al 50-90% dei soggetti obesi. La steatosi è presente all'esame istologico nel 20-40% di pazienti senza apparenti cause di danno epatico. La NASH rappresenta circa il 20% delle NAFLD. Una sintomatologia molto scarsa o addirittura assente e la caratteristica clinica della steatosi. A volte i pazienti lamentano sintomi aspecifici quali dolenza all'ipocondrio destro e senso di ripienezza post-prandiale. La NAFLD è caratterizzata istologicamente da quadri sovrapponibili a quelli prodotti da abuso di alcol in soggetti con minimo o assente consumo di alcol. La sua patogenesi risiede in fattori metabolici come l'insulino-resistenza responsabile dell'accumulo di lipidi negli epatociti. La NAFLD è considerata come l'interessamento epatico della sindrome metabolica (diabete di tipo II, obesità, dislipidemia) anche se può presentarsi in soggetti normopeso e non diabetici in cui la sedentarietà e l'eccessivo apporto calorico sono i fattori predisponenti. Non vi sono parametri biochimici che consentano di riconoscere con sufficiente accuratezza diagnostica la presenza di steatosi. La NAFLD si accompagna spesso a elevazione delle transaminasi ( $ALT/AST > 1$ ) e delle  $\gamma$ -GT, e a elevati livelli di trigliceridi e colesterolo. La presenza di iperglicemia o diabete franco con iperinsulinemia basale configura un quadro di insulino-resistenza. Tale situazione può essere facilmente accertata con la valutazione dell'indice di HOMA (*Homeostasis Model Assessment*) definito dal rapporto tra: glicemia a digiuno (mg/dL) x insulineremia ( $\mu$ U/mL)/405. Il paziente è classificato come insulino-resistente se il valore determinato con la formula eccede 1,64. Tuttavia, un elevato numero di soggetti può presentare normalità degli indici epatici pur essendo affetto da forme avanzate di epatopatia. L'ecografia epatica ha una sensibilità (89%) e una specificità (93%) elevate per la diagnosi di steatosi, ma allo stesso tempo non possiede tale capacità per la diagnosi di fibrosi (sensibilità 77%, specificità 89%), e quindi, mentre è altamente indicativa per la presenza di grasso nel parenchima epatico, e allo stesso tempo poco rassicurante sull'eventuale evolutività della malattia. L'ecografia epatica abbinata al dosaggio delle transaminasi sieriche rappresenta oggi un semplice quanto efficace approccio per "screenare" soggetti a rischio per epatosteatosi. In conclusione, escluse tutte le altre cause di epatosteatosi e in assenza di un introito alcolico eccedente i 20 g/die, la conferma diagnostica di NAFLD può essere esclusivamente effettuata con biopsia epatica ed esame istologico.

# Cirrosi

La cirrosi si definisce come diffusa alterazione della normale architettura della struttura epatica da parte di noduli di rigenerazione che sono circondati da tessuto fibroso. Il processo è in genere irreversibile, il danno è permanente e i noduli di rigenerazione sono il vano tentativo di riparare proprio tale danno. Nel mondo occidentale, la cirrosi è la terza causa principale di morte nei pazienti di età compresa tra i 45 e i 65 anni (dopo le malattie cardiovascolari e il cancro); la maggior parte dei casi è secondaria a un abuso cronico di alcol e/o a epatite virale cronica. L'eziologia della cirrosi è multifattoriale e rappresenta lo stadio finale di molte forme di danno epatico caratterizzato inizialmente dalla fibrosi. Molte delle gravi complicanze della cirrosi sono secondarie all'ipertensione portale, che causa lo sviluppo di un circolo collaterale tra la circolazione portale e quella sistemica. Lo sviluppo dei circoli collaterali nello stomaco e nell'esofago dà luogo alla formazione delle varici esofagee e, più raramente quelle gastriche. Inoltre, si possono sviluppare ittero, ascite, insufficienza renale ed encefalopatia epatica a causa dell'ipertensione portale, della presenza di shunt porto-sistemici, di altri disturbi circolatori e del deterioramento della funzione metabolica epatica con aumento dell'ammoniemia (Tab. VIII). Infine, il carcinoma epatocellulare complica spesso la cirrosi associata all'epatite cronica di tipo B e C. Nella cirrosi, i test di laboratorio della funzione epatica, eseguiti di routine, possono risultare normali. La riduzione dell'albumina sierica e l'aumento del tempo di protrombina riflettono direttamente il deterioramento della funzione epatica. Le globuline sieriche aumentano in molte epatopatie croniche. Le transaminasi sono spesso moderatamente aumentate, mentre la fosfatasi alcalina può essere normale o elevata, specie in presenza di un'ostruzione biliare. La bilirubina è in genere normale. L'anemia è abbastanza comune e di solito è normocitica, ma può essere microcitica, ipocromica per un sanguinamento gastrointestinale cronico, macrocitica per un deficit di acido folico (nell'alcolismo) o emolitica per l'ipersplenismo. L'alcol deprime direttamente il midollo osseo. L'ipersplenismo può causare anche una leucopenia e una trombocitopenia.

La *cirrosi biliare primitiva* (PBC) è una malattia infiammatoria cronica su base autoimmune che colpisce le vie biliari intraepatiche, determina così colestasi (ristagno di bile) e danno secondario a carico del parenchima epatico (che va incontro a fibrosi). La precisa causa di tale patologia non è nota; sono implicati fattori genetici, legati a una disfunzione del sistema immunitario, e fattori ambientali, come l'interazione dell'organismo con alcuni agenti infettivi. Colpisce prevalentemente il sesso femminile (con un rapporto di 9:1 rispetto ai maschi) e si presenta tipicamente nelle donne di mezza età. La diagnosi è casuale quando, per altri accertamenti o durante uno screening, vengono rilevate

Tabella VIII. Fattori che influenzano il dosaggio dell'ammoniemia		
Fattore	Modificazioni	Commenti
Età	Maggiore fino a 4-8 volte nei neonati; fino a 3 volte nei bambini < 3 anni. Valori stabili dall'adolescenza	
Campione	> su sangue arterioso rispetto al venoso con maggiori differenze nelle malattie renali ed epatiche	Solo quella arteriosa correla con l'insufficienza epatica
Esercizio fisico	> fino 3 volte	Aumento > nei maschi rispetto alle donne
Fumo	> 10 $\mu\text{mol/L}$ dopo 1 sigaretta	
Ritardo nell'analisi	L'aumento è dovuto al metabolismo cellulare; 20% dopo 1 ora; 100% dopo 2 ore	Rapida refrigerazione, centrifugazione e separazione del plasma minimizza l'aumento
Farmaci	> da acido valproico, glicina (nei fluidi usati per irrigazione dopo resezione prostatica o endometriale)	
Altri fattori	> nelle leucemie acute, trasfusioni di sangue, trapianto di midollo, shunt porto-sistemic, sanguinamento gastrointestinale, assunzione proteica	

anomalie notevoli dei livelli dei marcatori di patologia epatica: le transaminasi (AST e ALT) e soprattutto gli indici di colestasi ( $\gamma$ -GT e fosfatasi alcalina). La conferma del sospetto diagnostico è comunque dato dalla positività degli anticorpi anti-mitocondrio (AMA) (che si riscontra nel 95% dei casi) ai quali si associa anche degli anticorpi anti-nucleo (ANA). La biopsia epatica rivela una "colangite cronica non suppurativa" (ovvero la presenza di granulomi nei dotti biliari) e permette di classificare il danno epatico in 4 stadi. La malattia ha un andamento cronico e solitamente si caratterizza per una progressione molto lenta e graduale, con periodi anche lunghissimi di relativo benessere, se si eccettua il sintomo più insidioso: l'astenia. Di rilievo è l'elevata possibilità che alla PBC si associno altre malattie autoimmuni. I sintomi d'esordio principali sono il prurito e la stanchezza. L'osteoporosi è una condizione spesso associata dovuta all'età post-menopausale delle pazienti, il danno epatico che determina una ridotta attivazione della vitamina D endogena e alla stasi biliare che non permette un corretto assorbimento intestinale della vitamina D esogena (che è liposolubi-

le). Il trattamento della PBC si basa sull'assunzione di un farmaco coleretico come l'acido ursodesossicolico (UDCA) ad alto dosaggio (15-25 mg/kg/die). Questo farmaco determina una rapida diminuzione di tutti i marcatori patologici, e secondo numerosi studi clinici è in grado di rallentare la progressione della malattia e quindi aumenta la sopravvivenza. L'UDCA è molto ben tollerato dall'organismo ed è virtualmente privo di effetti collaterali. Nonostante la PBC sia una malattia autoimmune, i farmaci ad attività immuno-soppressiva (come methotrexate, budesonide e colchicina) hanno scarsa efficacia. Vi si ricorre solo quando la risposta all'UDCA (valutata in base all'abbattimento degli indici biochimici, come la fosfatasi alcalina) è insufficiente. Importante è poi la profilassi dell'osteoporosi con supplementazione di vitamina D e calcio ed eventualmente l'uso di farmaci antifratturativi (ad es. bisfosfonati). Ad ogni modo non essendo disponibile una terapia causale della malattia, l'evoluzione allo stadio terminale richiede inevitabilmente il trapianto di fegato, proprio per il quale la PBC rappresenta una delle principali indicazioni.

# Principali neoplasie dell'apparato digerente e suoi marcatori

## Carcinoma gastrico

Il carcinoma dello stomaco rappresenta la quinta causa di morte per cancro. È un tumore tipico dell'età medio-avanzata con una tendenza all'aumento nei soggetti anziani. Sono state individuate condizioni predisponenti tra cui soprattutto la gastrite atrofica per la quale a sua volta la condizione di portatore di *Helicobacter* costituisce fattore di rischio. Un fattore prognostico di grande rilevanza sarebbe una pregressa resezione gastrica secondo Billroth II (15-20 anni dopo l'intervento), probabilmente a causa dell'azione mucolitica del reflusso biliare e la maggior produzione di nitrosamine per la presenza di flora batterica intestinale e delle alterazioni del pH. Attualmente maggior peso viene dato ai fattori ambientali pur non essendone stati individuati di specifici. Un ruolo importante è rappresentato dall'infezione da *H. pylori* (responsabile di gastrite cronica superficiale e come già detto della sua evoluzione e gastrite cronica atrofica). L'infezione da *H. pylori* è correlata alla comparsa di *early gastric cancer* di tipo differenziato. In questo senso l'identificazione e la conseguente eradicazione del batterio rappresentano una valida misura preventiva. I sintomi sono spesso aspecifici e rappresentati da vaghi disturbi epigastrici e/o intestinali, perdita di peso, dolore epigastrico, vomito, anoressia, disfagia, nausea, eruttazioni, senso di pienezza epigastrica precoce. La diagnosi è endoscopica per la possibilità di evidenziare direttamente la lesione e attuare le necessarie biopsie in grado di distinguere una lesione benigna da una maligna.

## Cancro del colon-retto

Il carcinoma del colon rappresenta la quarta neoplasia per incidenza nel mondo (vengono maggiormente colpiti i paesi economicamente più avanzati); come causa di morte occupa il secondo posto dopo il cancro del polmone nei maschi e il terzo posto dopo cancro mammella e il cancro del polmone nelle femmine. È maggiormente interessato il sesso maschile, soprattutto nella localizzazione rettale, con un picco di incidenza tra i 60 e i 70 anni. La sede prevalente (circa i 2/3) è nel colon sinistro.

Negli ultimi anni si è osservato una leggera diminuzione sia dell'incidenza sia della mortalità per cancro del colon-retto (CRC), anche se restano sconosciute le specifiche cause di tale andamento, certamente il miglioramento delle terapie, le modificazioni dello stile di vita o la ricaduta dei programmi di screening avviati negli ultimi anni, sono da considerare tra i fattori implicati in tale lieve diminuzione. Lo sviluppo di CRC ha una sua storia naturale che durante

10-20 anni evolve partendo da mucosa normale in adenoma e poi in cancro. Gli adenomi del colon-retto sono a ragione ritenuti le lesioni precancerose da cui si sviluppano nel tempo i CRC. La teoria della sequenza adenoma-carcinoma (Fearon e Vogelstein, 1990), supportata da studi epidemiologici, clinico-patologici e genetici/molecolari è alla base della pratica endoscopica di rimuovere i polipi, soprattutto gli adenomi perché precursori del CRC. Infatti, studi dimostrano che il rischio di sviluppare CRC si riduce del 75-90% dopo 6 anni dalla rimozione dei polipi. Anche se una storia familiare di CRC è molto frequente, solo una piccola frazione (5-7%) di CRC si sviluppa sulla base di una specifica alterazione genetica ereditaria. Avere familiari con CRC aumenta da 2 a 5 volte la probabilità di sviluppare CRC durante la propria vita. È stato calcolato che circa un terzo dei CRC si sviluppa nell'ambito della familiarità, cioè avendo fattori ereditari familiari come causa patogenetica principale. Il resto, circa il 60% dei CRC viene definito come sporadico, in cui fattori ambientali o combinazioni di questi con particolari suscettibilità genetiche sono considerate determinanti la patologia neoplastica del colon. Nelle forme ereditarie di CRC sono coinvolti specifici geni come APC e MYH nelle forme con poliposi e i geni del *mismatch repair* (MLH1, MSH2, MSH6) nelle così dette forme di CRC senza poliposi. Per il resto, cioè la stragrande maggioranza dei casi, molteplici geni sono coinvolti e in sintesi il CRC si può sviluppare secondo una di due possibili meccanismi molecolari rappresentati dall'instabilità genomica o dall'instabilità dei microsatelliti. La maggior parte dei casi (85%) riconosce una patogenesi dovuta a instabilità genomica. È caratterizzato da aneuploidia e alterazioni cromosomiche multiple che comportano l'acquisizione di progressive alterazioni di geni oncosoppressori correlati alla progressione secondo la sequenza adenoma-carcinoma. L'evento iniziale è l'inattivazione biallelica del gene APC. La stragrande maggioranza di questi CRC sono localizzati nel colon sinistro (dalla flessura sinistra al retto). Il rimanente 15% dei casi presenta il fenomeno della instabilità dei microsatelliti, determinata da deficit del sistema di riparazione del DNA per metilazione del promotore del gene MLH1. Questo deficit determina un accumulo di mutazioni in sequenze semplici ripetute alcune delle quali sono nelle porzioni codificanti di alcuni geni che vengono in tal modo inattivati e promuovono lo sviluppo del cancro (ad es. TGFBR2 e BAX). Resta ancora da

stabilire l'istogenesi di questi tumori, recenti studi indicano nei polipi iperplastici, negli adenomi serrati, negli adenomi piatti e in genere alle lesioni non-polipoidi, come precursori morfologici di tali neoplasie. Questi tumori sono localizzati soprattutto a monte della flessura sinistra. L'endoscopia è la metodica di scelta per la diagnosi, la prevenzione e il follow-up dei pazienti operati. Le tecniche radiologiche come la TC può fornire informazioni sulle dimensioni del processo neoplastico, rapporti con le strutture vicine e l'interessamento dei linfonodi e valuta le sedi di metastasi che preferenzialmente interessano il fegato. La RMN permette di distinguere bene i linfonodi dalle strutture vascolari ma non ha una migliore risoluzione della TC con mdc. La colonscopia virtuale per quanto fornisca immagini suggestive è gravata di falsi positivi per cui va quasi sempre integrata con la colonscopia. I programmi di prevenzione si basano sull'identificazione e l'eradicazione endoscopica delle lesioni precancerose (polipi) mediante colonoscopie periodiche nei soggetti a rischio o mediante lo screening su popolazione sana di età oltre i 50 anni con ricerca annuale del sangue occulto fecale.

Recenti studi hanno messo in evidenza come le lesioni non polipoidi (depressioni mucose, adenomi piatti ecc.) rappresentano un tipo di pre-cancerosi molto più insidiosa di quelle francamente polipoidi in quanto queste contenevano già un focus di carcinoma molto più spesso di quanto non avveniva nelle lesioni polipoidi e la trasformazione neoplastica era indipendente dalla grandezza della lesione non polipoidi a differenza di quanto siamo invece abituati a osservare nelle lesioni polipoidi del colon. Tali conoscenze pongono nuovi e più complessi problemi a livello della prevenzione, della diagnosi e del trattamento dei CRC. Un'osservazione macroscopica della mucosa del colon come avviene durante una normale colonscopia oppure una sua ricostruzione TC hanno una maggiore probabilità di non mettere in evidenza lesioni simili abbassando il valore diagnostico di tali esami generalmente ritenuti molto affidabili sia dal pubblico sia dagli operatori. Da ciò ne deriva che una nuova adeguata attenzione debba essere posta sull'evoluzione di queste problematiche prima di tutto nel capire se queste siano aspetti che pre-esistevano e che solo adesso vengono messi in luce oppure se questi sono modificazioni dovute a recenti cambiamenti di fattori ambientali e/o molecolari che determinano una differente tumorigenesi nel colon-retto.

## Cancro del pancreas

L'adenocarcinoma rappresenta oltre il 90% di tutti i tumori del pancreas. I fattori di rischio sono: predisposizione genetica, età, fumo di sigaretta, coesistenza di malattie del pancreas (pancreatite ereditaria, pancreatite cronica, tumori mucinosi intra-duttali). I sintomi aspecifici di allarme sono l'insorgenza improvvisa di diabete in assenza di familiarità, la comparsa di segni di pancreatite acuta in un paziente anziano e la ripresa del dolore in una pancreatite cronica diagnosticata da molti anni (> 15-20 anni).

Dopo l'esordio clinico della malattia le possibilità di un intervento chirurgico radicale sono scarse (non superiori al 20%). L'identificazione dell'adenocarcinoma duttale è spesso affidata all'ecografia e, nel caso di falso negativo, alla TC spirale in fase contrastografica pancreatica, le lesioni di esigue dimensioni non riconoscibili con TC spirale possono essere identificate dalla RMN. Queste sono anche le metodiche di scelta nella valutazione pretrattamento dell'invasione locale e vascolare, della presenza di adenopatie o di metastasi epatiche. La PET sembra invece più sensibile nel riconoscimento delle recidive locali dopo intervento e nella corretta valutazione della risposta tumorale alla chemioterapia. La diagnosi di carcinoma pancreatico è spesso tardiva, in circa l'80% dei pazienti la terapia è quindi palliativa per trattare l'ittero, l'ostruzione duodenale o il dolore.

Un'accurata stadiazione del carcinoma del pancreas permette di evitare, nelle forme avanzate, interventi chirurgici demolitivi che sono gravati da complicanze maggiori e non migliorano le percentuali di sopravvivenza dei pazienti peggiorando la loro qualità di vita. Il solo trattamento potenzialmente curativo del carcinoma pancreatico è la resezione chirurgica a intento radicale, ma l'indice di reseccabilità è ancora del 10-30%. L'indicazione alla palliazione chirurgica si pone per i pazienti con il solo ittero ostruttivo, purché in assenza di metastasi a distanza, poiché tali soggetti hanno un'aspettativa di vita superiore ai 6 mesi. In questo caso è indicato associare una derivazione della via digestiva. I fattori prognostici principali sono riconducibili all'estensione della malattia, alle caratteristiche biologiche, alla radicalità dell'intervento e alla terapia postoperatoria.

La chemio-radioterapia adiuvante ha fornito risultati non sempre univoci; ove fattibile sembra essere in grado di prolungare la sopravvivenza libera da malattia. La chemio-radioterapia preoperatoria sembra essere più praticabile e, probabilmente, più efficace in funzione dell'operabilità e dei risultati a distanza. I nuovi indirizzi terapeutici, prevedono l'uso della gemcitabina associata alla radioterapia come trattamento neoadiuvante e l'impiego dei nuovi farmaci biologici per il controllo a lungo termine della malattia.

## Cancro del fegato

Il carcinoma epatocellulare (che prende origine dagli epatociti) rappresenta circa il 90% dei carcinomi epatici. I termini carcinoma epatocellulare, epatocarcinoma e tumore maligno primitivo del fegato sono tutti sinonimi e sono definiti con la sigla HCC, che deriva dalla terminologia inglese (*Hepato Cellular Carcinoma*). Il cancro del fegato predilige il sesso maschile e i principali fattori di rischio sono: l'epatite virale B e C, alimenti contenenti aflatossina (una sostanza tossica prodotta da un fungo che può crescere in alcuni tipi di alimenti, quali cereali e frutta secca, che non siano stati correttamente conservati). Il cancro del fegato ha diverse modalità di presentazione:

- singolo (presenza di nodulo neoplastico unico);
- multiplo (presenza di due o più noduli dislocati nel fegato);
- massivo (presenza di noduli che hanno invaso completamente il fegato).

Quando un paziente è affetto da cirrosi epatica virus correlata viene sottoposto a controlli semestrali anche se ben compensato. Infatti i controlli oltre alla valutazione della patologia cronica tendono alla sorveglianza per una diagnosi precoce di trasformazione neoplastica. Vengono valutati i livelli sierici di alfa-feto-proteina una proteina prodotta dal feto e che, se ritrovata nell'adulto in elevate concentrazioni, è una spia del cancro e l'ecografia che identifica i noduli neoplastici in una fase ancora di curabilità. Come già accennato la diagnostica per immagini ha un ruolo determinante tanto nella diagnosi che nella terapia dell'epatocarcinoma perché è possibile far pervenire sostanze di vario tipo (chemioterapici, sostanze che distruggono direttamente il modulo come nell'alcolizzazione).

## Metastasi epatiche

Le metastasi epatiche (tumori secondari del fegato) sono localizzazioni di cellule neoplastiche di tumori insorti in altre sedi, che raggiungono il fegato attraverso la sua elevata vascolarizzazione e qui si impiantano. Le metastasi epatiche sono una malattia frequente. Il 30-50% dei pazienti affetti da un tumore sviluppa metastasi al fegato nel corso della malattia. Particolarmente predisposte alla diffusione a livello epatico sono le neoplasie del tratto gastro-intestinale (colon, retto, intestino tenue, stomaco, ecc.) perché il sangue di tali organi arriva al fegato attraverso la vena porta, che vascolarizza appunto il fegato. Sono tuttavia frequenti anche metastasi da parte di tumori extra-addominali, come il cancro del polmone o della mammella. Le metastasi epatiche possono essere singole o multiple, localizzate in una sola parte o in tutto il fegato, le dimensioni possono andare da pochi millimetri fino a diversi centimetri; possono infiltrare strutture anatomiche circostanti come la vena porta, la vena cava o il diaframma. Spesso metastasi epatiche sono diagnosticate occasionalmente nel corso di esami ecografici richiesti per altro motivo. L'ecografia è di aiuto anche in corso di intervento in quanto ci permette di valutare piccole lesioni, metastasi occulte che possono dare il via alla ripresa della malattia dopo l'operazione.

## Marcatori tumorali

Il "marcatore tumorale" è una sostanza in grado di rappresentare un segnale della presenza e/o dello sviluppo di un tumore.

Tra i marcatori oggi identificati nessuno risulta essere specifico per una particolare condizione neoplastica, essi infatti forniscono una indicazione esclusivamente probabilistica. Nessun marcatore oggi ha la caratteristica di marcatore ideale: specificità del 100% (cioè riscontrabile solo nei pazienti portatori della neoplasia); sensibilità del 100% (cioè riscontrabile in tutti i pazienti portatori della neoplasia). Tra i più usati per i tumori dell'apparato digerente ci sono:

- Il CEA (antigene carcino-embriionario) appartiene alla categoria degli antigeni tumore associato è presente nel siero durante la vita fetale per poi scomparire quasi del tutto nella maggior parte degli individui adulti. Chimicamente è una glicopro-

teina, identificata nel 1965 con peso molecolare di 200 kD. Numerosi gli anticorpi monoclonali e policlonali usati nei numerosi kit commerciali esistenti per la sua determinazione. Standard internazionale di riferimento: SI (IRP 73/601). È ritenuto il marcatore più idoneo nel cancro del colon-retto, senza tuttavia essere un *marker* con caratteristiche ideali. Oltre il 50% dei pazienti con cancro del colon-retto presentano valore del CEA normale, inoltre è possibile avere livelli di CEA abnormi (superiori a 5 ng/ml) in patologie non neoplastiche come malattie infiammatorie del colon-retto, malattie epatiche croniche (90% dei casi) o acute (15% dei casi), nell'insufficienza renale cronica o in assenza di condizioni patologiche specifiche come nel caso dei fumatori. Il CEA non è pertanto utilizzabile come test di screening in persone asintomatiche; il suo ruolo è da collocarsi nel follow-up oncologico. Per esempio, un'elevazione del CEA in paziente operato di cancro del colon-retto è predittiva di recidiva neoplastica.

- Il CA19.9 (GICA, *Gastro Intestinal Cancer Antigen*) è una mucina (glicoproteina) identificata nel 1979 con peso molecolare di 360 kD. Per la sua determinazione viene usato un anticorpo monoclonale ottenuto utilizzando linee cellulari di carcinoma colon-rettale umano come immunogeno. Le principali cause non oncologiche di incremento sono ittero, patologia benigna del tratto gastroenterico, del pancreas, del fegato, della colecisti, del polmone, nefropatie diabetiche, diabete mal controllato. È il marcatore di scelta nel cancro gastrico e nel cancro del pancreas. Non ha valore nella diagnosi differenziale con la malattia benigna, rappresenta invece un marcatore dell'estensione della malattia e quindi utile nel bilancio di base prima della chirurgia o radioterapia o chemioterapia. Utile nel monitorare l'efficacia del trattamento (decremento rispetto al valore di base) nel riconoscimento precoce, prima di ogni controllo, della progressione durante il follow-up (incremento rispetto al valore di base) e nel monitoraggio della terapia nella malattia avanzata prima di ogni nuovo ciclo terapeutico.

- Il TPA (antigene polipeptidico tissutale) è stato identificato nel 1957. Chimicamente sono proteine, rappresentate da frammenti solubili delle citocheratine 8, 18 e 19 con peso molecolare di 10-50 kD. Per il suo dosaggio sono usati anticorpi sia

monoclonali sia policlonali prodotti usando come immunogeni pool di tumori umani. Le principali cause non oncologiche di incremento sono: patologia benigna del tratto gastroenterico, del fegato (epatiti acute e croniche), del pancreas, del rene, processi infiammatori acuti, recenti traumatismi. È indicato come marcatore di seconda scelta nel cancro del colon-retto ma viene di solito associato al dosaggio di altri marcatori tumorali.

- La ferritina. Identificata come *marker* tumorale nel 1956 è una grossa proteina globulare formata da 24 subunità di due tipi (H, L) in proporzioni variabili con peso molecolare di 460-550 kD. Funzionalmente rappresenta la proteina di accumulo del ferro. Numerosi sono gli anticorpi, sia policlonali sia monoclonali, utilizzati per la sua misura. Cause non oncologiche di incremento sono: emotrasfusione e terapia marziale recente, epatopatia acuta e cronica. È considerato un marcatore di seconda scelta nell'epatocarcinoma con significati simili a quelli dell'alfafetoproteina tranne che nella diagnosi differenziale con malattia benigna prima della biopsia in caso di lesione sospetta, per la mancanza di un suo livello decisionale.

- L'alfafetoproteina è una glicoproteina identificata nel 1963 che possiede una struttura simile alla sieralbumina, presente durante la vita fetale, diminuisce gradualmente nel neonato per assestarsi ai livelli dell'adulto intorno al decimo mese; valori elevati si ritrovano durante la gravidanza. Sono considerati normali valori nel *range* 2-10 ng/ml, anche se si considerano patologici solo valori superiori ai 20 ng/ml. Le condizioni neoplastiche nelle quali si riscontrano livelli abnormi di alfa fetoproteina sono essenzialmente l'epatocarcinoma e i tumori a cellule germinali del testicolo con frequenze di positività intorno all'80%. Le concentrazioni sieriche possono raggiungere valori molto elevati (anche superiori a 10.000 ng/ml). È utile nella diagnosi differenziale con malattia benigna epatica ancora prima della biopsia. Rappresenta un marcatore dell'estensione della malattia e quindi utile nel bilancio di base prima del trattamento, nel monitorare l'efficacia del trattamento (decremento rispetto al valore di base) nel riconoscimento precoce, prima di ogni controllo, della progressione durante il follow-up (incremento rispetto al valore di base) e nel monitoraggio della terapia nella malattia avanzata prima di ogni nuovo ciclo terapeutico.

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.pacinimedica.it](http://www.pacinimedica.it)



€ 10,00

