

GASTROENTEROLOGIA

Avviso: il presente materiale è prodotto sulla base delle dispense degli studenti, per cui non si può considerare niente di più che un ausilio parziale allo studio, in nessun caso sostitutivo delle lezioni e del libro di testo.

Si invita a segnalare errori e inesattezze ai riferimenti email sopra citati.

Hackmed non è in nessun caso responsabile delle conseguenze di qualsiasi utilizzo venga fatto del presente file da parte di chiunque.

Quest'opera è stata rilasciata sotto la licenza Creative Commons Attribuzione-Non commerciale-Non opere derivate 2.5 Italia. Per leggere una copia della licenza visita il sito web

<http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/2.5/it/> o spedisce una lettera a Creative Commons, 171 Second Street, Suite 300, San Francisco, California, 94105, USA.

patologia esofagea

L'esofago è un viscere tubuliforme della lunghezza di circa 25 cm, il lume esofageo varia da 1.5 a 2.5 cm, il diametro maggiore è nella metà inferiore.

La mucosa esofagea è rivestita da un epitelio pavimentoso pluristratificato, il punto di passaggio tra l'epitelio esofageo e quello colonnare cardiaco è contraddistinto da una linea di giunzione detta **linea Z**.

La tonaca muscolare è costituita da una strato circolare interno e da uno longitudinale esterno, il terzo superiore è costituito da muscolatura striata mentre il terzo inferiore da muscolatura liscia.

L'esofago ha la funzione di permettere il transito del bolo dalla cavità orale fino allo stomaco, e di prevenire il reflusso gastroesofageo durante gli intervalli fra le deglutizioni. Il primo compito è svolto dall'attività peristaltica, il secondo dalla attività degli sfinteri:

Sostanze/eventi che provocano la diminuzione della pressione del LES

Distensione gastrica
Eruttazione
Pasti grassi
Coca – Cola, tè, caffè
Fumo di sigaretta
Nicotina
Beta adrenergici
Dopamina
Colecistochinina, secretina, VIP, adenosina, sostanze che provocano il rilascio di NO

Sostanze/eventi che provocano l'aumento della pressione del LES

Agonisti M2
Alfa adrenergici
Sostanza P
PgF2

UES: sfintere esofageo superiore si trova a livello della giunzione faringo-esofagea, muscoli striati **cricofaringeo** e **costrittore inferiore del faringe**, innervazione volontaria. E' chiuso dal tono neurogeno delle fibre che lo innervano, e si apre perché durante la deglutizione i muscoli sopraioidei spostano in avanti il laringe, che di conseguenza non offre più appoggio ai muscoli che costringono il UES.

La sua pressione a riposo è compresa tra 20 e 80 mmHg.

LES: si trova a livello della giunzione esofago-gastrica, ispessimento della muscolatura liscia chiusa per tono miogeno intrinseco, modulato dalle fibre eccitatorie parasimpatiche e aperto per l'attività delle fibre inibitorie che si attivano con la deglutizione.

Neurotrasmettitore inibitorio: **VIP e No**

Neurotrasmettitore eccitatorio: **ACH**

Oltre a questi due sfinteri, esiste la **crura diaframmatica**, cioè i pilastri muscolari esterni del diaframma che si affiancano al LES per prevenire il reflusso.

Cinefluorometria esofagogramma seriato con diversi scatti al secondo

Cinefluoromanometria inserendo una sonda che da immagini di pressione di UES e LES

segni e sintomi generali della malattia esofagea

La patologia esofagea può essere anatomica se associata ad una alterazione morfologica o funzionale se caratterizzata da una alterazione della peristalsi o dell'efficienza degli sfinteri (la lesione anatomica può essere secondaria e tardiva).

Si manifesta in genere tramite la cosiddetta triade esofagea: disfagia, rigurgiti e scialorrea.

Disfagia

Sintomo definito come difficoltà di transito del bolo alimentare, sensazione di "blocco" del passaggio del cibo attraverso la bocca, la faringe o l'esofago.

La deglutizione è un processo composto da una fase **volontaria (orale)** e da una fase **involontaria (faringea ed esofagea)**.

La contrazione della lingua all'indietro spinge il bolo nella faringe, e innesca la fase involontaria o riflesso della deglutizione. Nel momento in cui la lingua si spinge all'indietro, la laringe è spinta in avanti, e questo si è detto provoca la apertura del UES. Il costrittore superiore del faringe si contrae, contro la laringe già chiusa e il palato molle teso. L'unica via risulta l'esofago, e questo scatena un movimento peristaltico che spinge il cibo fino a valle: le onde peristaltiche sono precedute da onde di rilassamento che provocano l'apertura del LES.

Queste onde inibitorie sono dette inibizione deglutitiva, mentre la contrazione della muscolatura esofagea dovuta alla deglutizione è detta **peristalsi primaria**.

La **peristalsi secondaria** è di solito limitata al tratto toracico dell'esofago, ed è innescata da residui di cibo che determinano distensione della parete esofagea con stimolazione dei meccanicocettori che innescano il riflesso.

La **peristalsi terziaria**, se esiste, è un fenomeno patologico in quanto è apulsiva ed afinalistica.

L'esofago può essere distinto in:

- **Cervicale** 5 cm
- **Toracico** 20-25 cm
- **Addominale** 2.5 cm

La porzione più interessata dalla disfagia è quella toracica o esofago medio.

La disfagia si può distinguere in:

- **disfagia orofaringea** = difficoltà nella deglutizione cioè nel trasferimento del bolo alimentare dal faringe all'esofago
- **disfagia esofagea** = difficoltà nel passaggio del bolo attraverso l'esofago

Può essere o no accompagnata da dolore, nel qual caso si chiama **odinofagia**.

L'inizio può essere brusco o ingravescente manifestandosi inizialmente solo per i cibi solidi, poi per i cibi semisolidi ed infine anche per i liquidi.

La disfagia può essere aggravata dallo stress o dall'ingestione di cibi caldi o freddi o di bevande gassate.

Può essere alleviata da contorsioni o movimenti particolari del busto.

Si può avere un sollievo improvviso quando la colonna di cibo vince l'opposizione del LES.

Si distinguono principalmente due tipi di disfagia:

- ✓ **Disfagia meccanica:** prodotta da un bolo di grosse dimensioni, da un restringimento o dalla compressione esterna del lume esofageo. Nel soggetto normale la muscolatura esofagea può sopportare distensioni fino a 4cm; disfagia per i solidi se non si dilata oltre i 2,5 cm sempre presente quando c'è una dilatazione < 1,3 cm. Le lesioni a tutta circonferenza sono quelle che più facilmente provocano disfagia, mentre quelle che interessano un solo tratto della circonferenza di meno
- ✓ **Disfagia motoria:** difficoltà ad iniziare la deglutizione o anomalie della peristalsi prodotte da una alterazione della muscolatura dell'esofago

La parte della muscolatura striata dell'esofago è presente nel tratto cervicale e la sua disfunzione è per lo più legata a disfunzioni dell'innervazione a livello centrale o periferico.

Invece la muscolatura liscia della parte toracica e del tratto addominale ha delle alterazioni legate alla debolezza intrinseca della muscolatura, come nella sclerodermia, o ad alterazioni della componente vagale.

Anamnesi e dati importanti:

- Nella patologia meccanica si ha prima la disfagia per i solidi e poi anche per i liquidi (disfagia progressiva e ingravescente); nella motoria subito per entrambi
- Nella sclerodermia si ha disfagia per i solidi sempre, e disfagia per i liquidi solo nella posizione supina
- Nell'acalasia si ha disfagia paradossa maggiore per i liquidi rispetto ai solidi
- La disfagia infiammatoria dura poche ore o settimane, mentre quella del carcinoma permane per mesi
- La aspirazione di cibo durante la deglutizione è segno di paralisi del faringe
- Un forte calo ponderale, sproporzionato alla disfagia, è segno di carcinoma

Le cause di disfagia sono numerosissime e possono essere suddivise in:

1. cause meccaniche o organiche endoluminali

- esofagite cronica (stenosi cicatriziale)
- corpo estraneo
- tumori benigni o maligni esofagei o cardiaci

2. cause meccaniche o organiche extraluminali

- gozzo
- iperostosi scheletrica
- osteofiti della colonna cervicale
- lordosi cervicale
- anomalie vascolari congenite (disfagia lusoria da malposizione della succlavia che passa davanti all'esofago)

- aorta ipertrofica o tortuosa
 - cardiomegalia
 - cardiopatia
 - pericarditi
 - mediastiniti
 - linfadenopatia
- 3. cause funzionali**
- reflusso gastro-esofageo
 - spasmo esofageo diffuso
 - acalasia
 - acalasia cricofaringea
- 4. cause iatrogene**
- farmaci che riducono la peristalsi e/o aumentano il tono del LES
 - chirurgia cervicale
 - laringectomia
 - tiroidectomia
 - esplorazione delle paratiroidi
 - tracheostomia
 - chirurgia toracica
 - chirurgia polmonare esofagea o mediastinica
 - radioterapia
- 5. cause strutturali**
- idiopatiche (senza diverticoli)
 - con diverticoli esofagei
- 6. cause neurogene**
- lesioni vascolari (trombosi , ischemia, emorragia)
 - tumori bulbari o corticobasilarli
 - traumi
 - disordini neurologici vari
- 7. cause miogeniche**
- miastenia gravis
 - tetano
 - distrofia muscolare
 - polimiosite/dermatomiosite (miopatia infiammatoria)
 - miopatie metaboliche
 - malattie muscolo-scheletriche

Dolore esofageo

Essenzialmente come **pirosi retrosternale** che si propaga verso l'alto o verso il basso e quando è grave si estende ai lati del collo e del torace.

Di solito la piroso è sintomo di un **reflusso**, e si accompagna alla sensazione di liquido caldo in gola o a rigurgito di acido.

Si accentua con la flessione in avanti del tronco e dopo i pasti, diminuisce nella posizione eretta, dopo l'assunzione di acqua o di saliva, o antiacidi.

Per **odinofagia** si intende la comparsa di dolore durante l'ingestione del cibo, accompagnata da alterazioni del transito.

E' una condizione comune nelle esofagiti, da qualsiasi causa, ma non peptiche.

Scialorrea

Abnorme secrezione salivare dovuta all'irritazione dell'esofago (di natura riflessa).

Rigurgito

Reflusso di alimenti masticati ma non digeriti poichè si sono fermati nell'esofago senza arrivare allo stomaco che possono essere emessi attraverso la bocca o ringeriti di nuovo.

Se c'è una ostruzione dell'esofago distale, il cibo che torna in bocca è quello non digerito, associato a muco di sapore sgradevole.

Se invece c'è una incontinenza di entrambi gli sfinteri esofagei, si ha un reflusso gastrico con acido e cibo non digerito amaro (**reflusso gastroesofageo**).

- **Rigurgito precoce** si manifesta quasi immediatamente dopo l'ingestione di cibo
- **Rigurgito tardivo** si associa alla presenza di una dilatazione soprastenotica dell'esofago che forma una tasca dove ristagnano gli alimenti prima di essere rigurgitati (gli alimenti possono essere in putrefazione)

Questo materiale se va nella laringe provoca tosse e senso di soffocamento che svegliano il paziente la notte. Raramente polmonite "ab ingestis".

anomalie congenite

ATRESIA ESOFAGEA

È una malformazione caratterizzata dalla mancata formazione del tratto intermedio dell'esofago.

L'incidenza è di 1:3000 con maggiore incidenza nel prematuro.

Può essere associata ad altre malformazioni congenite.

L'eziopatogenesi è sconosciuta sono state fatte diverse ipotesi:

- Iperinflexione dell'embrione per cui il tessuto esofageo entra direttamente in contatto con quello tracheale tanto da rimanerne incorporato
- Difetto di formazione del sepimento tra le 2 strutture
- Insulto ischemico prima della separazione tra le 2 strutture

Esistono 6 tipi di atresia in rapporto al differente aspetto anatomico ed alla coesistenza o meno di rapporto con l'apparato respiratorio.

- **Tipo I:** i due monconi esofagei sono completamente separati tra di loro e non c'è comunicazione con la trachea (**atresia senza fistola**) la distanza tra i due monconi è spesso notevole 8%
- **Tipo II:** il moncone superiore comunica con la trachea e quello inferiore termina a fondo cieco (**atresia con fistola tracheo-esofagea prossimale**) 2%
- **Tipo III:** il moncone esofageo superiore termina a fondo cieco mentre quello inferiore forma una fistola con la carena o con il bronco principale destro (**atresia con fistola tracheo-esofagea distale**) la distanza tra i due monconi è breve 87%
- **Tipo IV** è presente una doppia fistola sia nel moncone superiore che in quello inferiore (**atresia con doppia fistola tracheoesofagea**) 0.3%
- **Tipo V: fistola tracheo-esofagea isolata**
- **Tipo VI: stenosi esofagea congenita**

Malformazioni associate:

- cardiache 30%
- urogenitali 25%
- scheletriche 20%
- anorettali 11%
- tenue 8%

Esiste una sindrome caratteristica con difetti vertebrali, agenesia anorettale, alterazioni cardiovascolari, fistola TE etc.

clinica

Sintomatologia:

- **ipersalivazione** apparente (incapacità di deglutizione della saliva)
- **rigurgito** immediato di cibo in caso di alimentazione o passaggio nel polmone con broncopolmonite ab ingestis
- **tosse-dispnea** per la presenza della fistola soprattutto nel III tipo in cui c'è comunicazione tra moncone inferiore e trachea perchè ad ogni inspirazione a causa della riduzione della pressione toracica c'è l'aspirazione di succo gastrico con rischio di **broncopolmoniti chimiche**
- **distress-cianosi**

diagnosi

La diagnosi prenatale si basa sull'**ecografia**.

Segni indiretti sono il **polidramnios** che si ha in tutti in casi di ostruzione a qualsiasi livello intestinale e la mancata visualizzazione dello stomaco (che può non essere presente se lo stomaco secerne un quantità di liquido tale da riempire la cavità).

Anche il polidramnios può non essere presente per la coesistenza di una malformazione renale che induce oligoidramnios per cui le due condizioni si compensano.

Un segno diretto (estremamente raro) è il moncone prossimale dilatato, il quale viene comunque utilizzato e va incontro ad ipertrofia, mentre il moncone inferiore è ipotrofico e quindi di dimensioni ridotte.

Se sfugge al sospetto diagnostico prenatale la manovra rivelatrice è il **blocco del sondino naso-gastrico** che viene di routine utilizzato per l'aspirazione delle secrezioni del faringe-esofago.

Va fatto **Rx torace-addome** opacizzando tramite con una goccia di **mdc idrosolubile** il moncone esofageo superiore, si vede il tipo di atresia esofagea è presente, eventuale fistola e distanza tra i monconi (III o IV tipo).

In caso di tipo III è presente aria nello stomaco, mentre nel tipo I vi è assenza totale di aria in addome.

Classificazione clinica di Waterson (anni 60)

Gruppo A a termine > 2500 g buone condizioni generali

Gruppo B1 1800-2500 g buoni condizioni generali

Gruppo B2 malformazioni associate o distress respiratorio

Gruppo C1 prematuro < 1800 buoni condizioni generali

Gruppo C2 prematuri con malformazioni associate distress e qualsiasi peso

I primi 2 gruppi hanno una buona prognosi mentre gli altri hanno una prognosi peggiore.

Recentemente grazie all'evoluzione delle tecniche perioperatorie e operatorie e della diagnosi prenatale ha portato ad un netto miglioramento della prognosi di questi pazienti per cui anche gli ultimi gruppi hanno una prognosi buona tranne il gruppo C2.

terapia

Il bambino va portato immediatamente in terapia intensiva e quindi si programma l'intervento chirurgico prima possibile, nel giro di poche ore.

È importante vedere anche se c'è una fistola tra il moncone inferiore e la trachea.

Quando si induce anestesia in caso di fistola della trachea con il moncone inferiore questa consente il passaggio dell'aria per cui lo stomaco si distende comprimendo il diaframma e impedendo così la respirazione.

Attraverso la **tracheobroncoscopia** si vede se c'è la fistola e si mette un sondino che permette la detensione dello stomaco.

Nel **tipo III** in pazienti in buone condizioni di qualsiasi peso va fatta la **sezione della fistola ed anastomosi termino-terminale** dell'esofago, nei pazienti in condizioni critiche va comunque fatta sezione della fistola (tramite toracotomia) perchè è la fistola quella che crea problemi ed eventualmente anastomosi o se le condizioni sono critiche gastrostomia.

L'intervento va fatto tramite toracotomia destra a livello del quarto spazio intercostale, accesso extrapleurico, sezione della fistola e suturazione prima posteriore e quindi anteriore, anastomosi dell'esofago termino-terminale.

Il tempo è circa 5 ore.

Per il controllo dell'anastomosi durante l'intervento chirurgico si posiziona come tutore un sondino che viene introdotto nel moncone inferiore sulla cui guida si fa l'anastomosi, questo sondino viene lasciato a dimora e può servire per detendere lo stomaco nel decorso postoperatorio a causa dell'ileo paralitico, a 7 giorni dall'intervento si fa il controllo dell'anastomosi e nel frattempo il sondino serve anche per l'alimentazione del neonato con il latte.

Il controllo dell'anastomosi si fa con mdc che viene fatto deglutire il quale disegna l'anastomosi e ne verifica la tenuta, quindi si sfilava il sondino e si può dar da mangiare al bambino a messo che non sia ancora intubato.

Dopo l'intervento il bambino infatti viene intubato per la respirazione.

L'approccio all'esofago viene fatto per via **extrapleurica** (scollando la pleura), qualora si abbia una deiscenza dell'anastomosi visto che la pleura è conservata quello che filtra viene riassorbito dal tubo di drenaggio che viene lasciato a livello pleurico e si ha guarigione spontanea nel giro di pochi giorni, se l'intervento è stato fatto per via intrapleurica si ha filtrazione, la ptialina determina un danno polmonare e si ha rischio di mediastinite per cui si deve reintervenire.

Per questo motivo l'accesso va fatto extrapleurico anche se ci si spende più tempo.

Complicanze dell'anastomosi sono rappresentate da restringimento o stenosi

- o lieve

- medio: dilatazione endoscopica
- serrato: reintenvento

può anche avvenire dopo 2 mesi.

Un'altra complicanza è il **reflusso gastroesofageo** dovuto alla trazione da parte dell'anastomosi della parte inferiore dell'esofago con riduzione del tratto intraddominale e ampliamento dell'angolo di His.

L'atresia esofagea a **monconi distanti (I e II tipo)** si ha nel 10% dei casi, la distanza è dai 3 ai 5 corpi vertebrali.

Anche in questo caso si fa la tracheoscopia per vedere se c'è la fistola che può sfuggire all'esame radiografico.

Ci sono 2 possibilità chirurgiche:

1. alla nascita **esofagostomia e gastrostomia**: esteriorizzazione del moncone superiore e dello stomaco per l'alimentazione (per il rischio di ab ingestis), all'età di un anno (quando il bambino è in grado di sopportare un intervento chirurgico lungo) viene fatta una **esofago-colon plastica** cioè la ricostruzione dell'esofago con il colon
2. alla nascita **gastrostomia**, senza esofagostomia si cerca infatti di fare l'anastomosi tra i 2 monconi (se facciamo la stomia non possiamo più fare l'anastomosi) misura del gap, **aspirazione continua** del moncone superiore tramite un sondino (necessita di ospedalizzazione), a 2-3 mesi si fa quindi l'anastomosi portando il fondo gastrico all'interno del torace aprendo lo iato esofageo (**pull-up del fundus**) e **anastomosi termino-terminale** dei 2 monconi, questo tipo di intervento comporta come conseguenza reflusso gastroesofageo perchè non è più presente l'angolo di His, quindi solo dopo 1-2 mesi si riposiziona il fundus in addome visto che nel frattempo l'esofago si è accresciuto, la conclusione di questo iter terapeutico è a 5 mesi

FISTOLA TRACHEO-ESOFAGEA ISOLATA

Corrisponde al tipo V dell'atresia esofagea.

È presente una fistola ad H mentre non è presente atresia esofagea.

La sintomatologia esordisce in epoca neonatale o nel lattante con tosse, dispnea ed episodi broncopneumonici ricorrenti causati dal passaggio della saliva e del latte nell'apparato respiratorio.

La diagnosi può essere fatta con **esofagogramma** con mcd idrosolubile ma in alcuni casi a causa delle piccole dimensioni della fistola può essere necessaria la **tracheoscopia**.

La terapia consiste nella resezione della fistola e nella sutura dei monconi fistolosi sul versante tracheale ed esofageo.

STENOSI CONGENITA DELL'ESOFAGO

Corrisponde al tipo VI dell'atresia esofagea.

È caratterizzata da 3 diverse forme:

- **ipertrofia segmentaria** della tonaca muscolare e sottomucosa dell'esofago tra il terzo medio e quello inferiore dell'esofago, rappresenta la forma più frequente
- **diaframma membranoso** intraluminale completo
- **anello cartilagineo ectopico** localizzato nell'esofago distale

Il quadro clinico del diaframma congenito è sovrapponibile a quello dell'atresia esofagea di tipo I.

In caso di ipertrofia segmentaria o anello cartilagineo ectopico le manifestazioni cliniche sono più tardive in genere al passaggio dall'alimentazione liquida a quella solida con disfagia, vomito/rigurgito in occasione dei pasti e episodi broncopneumonici recidivanti.

La diagnosi generica di stenosi esofagea viene posta tramite **esofagogramma** con mdc che evidenzia in tutte le forme una dilatazione dell'esofago a monte e stenosi filiforme dell'esofago a valle.

Per la diagnosi differenziale può essere indicativa la localizzazione della stenosi.

L'**esofagoscopia** permette di distinguere la forma con ipertrofia segmentaria da quella con anello cartilagineo, in quanto in entrambi i casi il sondino non passa ma nella forma da ipertrofia segmentaria questa può essere dilatata con apposita sonda.

Inoltre l'esofagoscopia permette la d.d. con la stenosi peptica e con l'acalasia.

La stenosi fibromuscolare viene trattata per via endoscopica, in anestesia generale, con cicli di **dilatazioni** mediante sonde pneumatiche controllate da un manometro e calibrabili in base al diametro della stenosi.

L'avvenuta guarigione viene documentata dal quadro radiologico.

Nel caso in cui le ripetute dilatazioni non siano sufficienti si procede all'intervento chirurgico di resezione del tratto stenotico ed anastomosi termino-terminale che viene fatto sempre in caso di anello cartilagineo ectopico.

STENOSI ESOFAGEA

È un anomalo restringimento del lume esofageo che può essere:

- **Congenito**
- **Acquisito**
 1. esofagite cronica
 2. neoplasia
 3. malattie sistemiche (sclerodermia)
 4. radiazioni
 5. ingestione di caustici
 6. tumori mediastinici
 7. aneurismi ecc.

la stenosi secondaria ad esofagite è detta anche **stenosi cicatriziale** e consiste in un ispessimento fibroso della parete esofagea.

Il sintomo principale è rappresentato da una **disfagia progressiva**.

I restringimenti localizzati della parete esofagea vengono definiti:

- **pliche** quando localizzati nell'esofago superiore, sono costituiti da una membrana con un asse fibroso rivestito da epitelio pavimentoso pluristratificato; quando il restringimento è > 7 cm e si associa a **disfagia, glossite atrofica e anemia Fe carenziale** si ha la **sindrome di Plumer-Vinson** associata ad un rischio di carcinoma del 14%
- **anelli** quando localizzati nell'esofago inferiore, sono protrusioni di spessore variabile costituite da un asse fibroso rivestito da un epitelio di tipo colonnare

la diagnosi viene fatta tramite **esofagografia con m.d.c.** (in fase acuta idrosolubile, in fase cronica solfato di bario).

Lesioni traumatiche

Lesioni traumatiche sono prevalentemente lesioni da scoppio.

L'esofago infatti è contenuto tra 2 strutture rigide perciò in corso di traumi toracici alcuni spicoli vertebrali possono ledere l'esofago.

L'esofago nella porzione cervico-toracica è scarsamente vascolarizzato perciò le lesioni che comportano un ingorgo danno necrosi.

Non si manifestano nell'immediato ma compaiono quando la necrosi si manifesta si forma una **fistola** con la pleura o pneumomediastino.

Lesioni dell'esofago nel tratto alto sono particolarmente gravi.

La terapia chirurgica si basa sulla sostituzione dell'esofago con lo stomaco o con l'interposizione di un ansa colica (colon sinistro).

alterazioni motorie o funzionali dell'esofago

Paralisi faringea

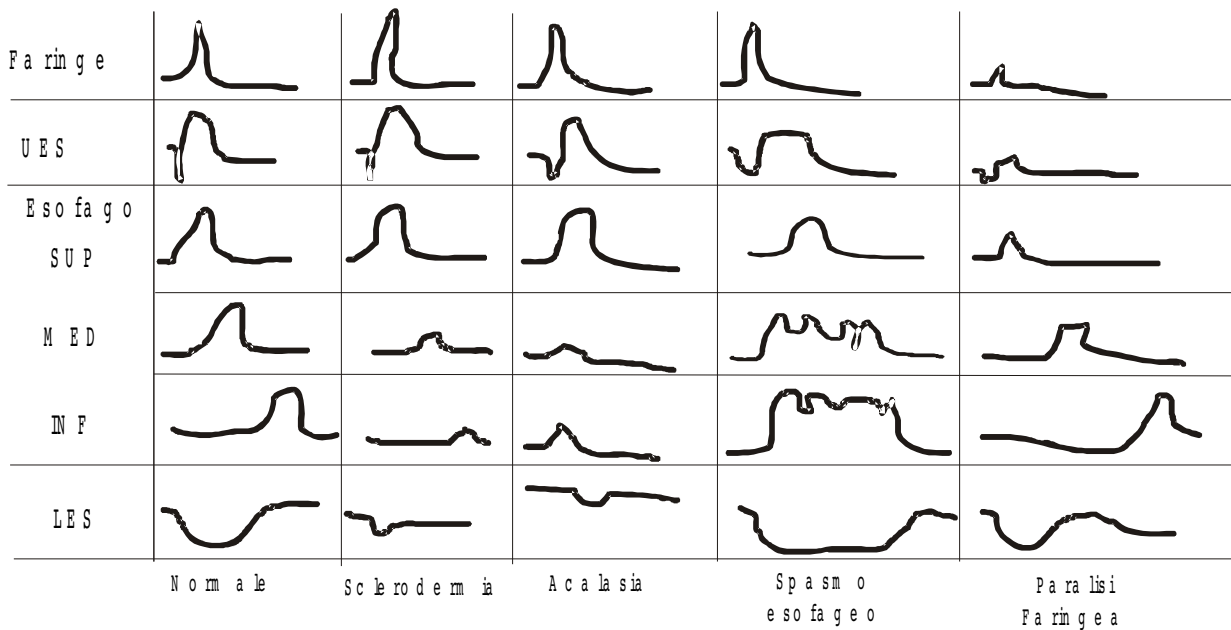
Presente in diversi disturbi neuromuscolari, provoca difficoltà nella deglutizione e nell'espulsione del cibo dalla cavità orale. Si manifesta con disfagia, rigurgito nasale, aspirazione tracheobronchiale durante la deglutizione. Spesso è prodotta dalla **paralisi dei muscoli sopraioidei**, che non possono chiudere la laringe e impediscono così l'apertura dell'UES.

Se il problema è miastenico, si ricorre al trattamento della malattia principale, mentre in caso di lesioni neurologiche focali, il recupero avviene spontaneamente ma solo in parte. In genere si alimenta il paziente tramite sondino, ma questo non protegge dall'aspirazione delle secrezioni salivari, e la morte sopraggiunge alla fine per complicazioni polmonari.

Barra cricofaringea

Mancato rilassamento con la deglutizione del muscolo cricofaringeo, che determina un permanente stato di contrazione, che in alcuni casi può dare la sensazione di permanenza di cibo in gola.

E' spesso normale se è transitoria. Se persistente, si associa a fibrosi del muscolo cricofaringeo.



Bolo isterico

Sensazione di “nodo alla gola” in assenza di disfagia e con indici manometrici normali, di natura emotiva. Si manifesta in genere nei soggetti che attraversano un periodo di stress. Colpisce più facilmente il sesso femminile. In alcuni casi può essere invece associata a esofagite da reflusso e risponde favorevolmente al trattamento di questa.

ACALASIA

È un disordine motorio dell'esofago (discinesia esofagea) caratterizzato da più fattori che possono anche essere presenti contemporaneamente:

- **peristalsi insufficiente nei 2/3 inferiori dell'esofago** (assenza di onda peristaltica primaria che viene sostituita da onde ripetitive terziarie inefficienti)
- **inadeguato rilasciamento del LES** (acalasia = mancato rilasciamento)
- **ipertono riflesso del LES**

è una alterazione sia organica che funzionale.

in genere l'alterazione neuromuscolare è su base congenita.

La malattia colpisce tra i 30 ed i 50 anni, soprattutto donne.

Eziopatogenesi

I deficit strutturali possono essere:

- **congeniti**
- **acquisiti:**
 1. infezione da tripanosoma cruzi che distrugge le cellule gangliari
 2. sarcoidosi
 3. amiloidosi
 4. virus neurotropi
 5. deficit nutrizionali

meccanismi patogenetici:

- mancanza o distruzione delle cellule del nucleo motore dorsale del vago o del plesso di Auerbach
- danno alla guaina mielinica
- rottura di assoni (rami intraesofagei del vago)
- anomala sensibilità all'effetto costrittore della gastrina (spasmo del LES)
- **assenza delle cellule gangliari dei plessi di Meissner ed Auerbach**
- **perdita dei neuroni inibitori VIP dipendenti del terzo inferiore dell'esofago**

anatomia patologica

è presente stenosi a livello del LES e dilatazione nel tratto a monte (**megaesofago**).

La muscolatura esofagea si ipertrofizza per vincere l'ostacolo ed appare quindi ispessita ma con il tempo va in contro a dilatazione tanto che alla fine può apparire anche assottigliata.

Clinica

Le manifestazioni cliniche variano in base all'età di insorgenza.

Nel lattante si hanno frequenti **rigurgiti**, possibili fenomeni broncopneumonici da inalazione e progressivo **ritardo di accrescimento**.

Nel bambino è presente una prima fase con rigurgito e modesto calo ponderale, nella fase di dilatazione dell'esofago prevale la **disfagia per i liquidi**, nella terza fase si ha aumento della frequenza dei rigurgiti con rischio di polmonite ab ingestis e severo **calo ponderale**.

Negli adulti sintomo principale è rappresentato dalla **disfagia paradossa** più importante per i liquidi che per i solidi, la disfagia inoltre è capricciosa con fasi di remissione e riesacerbazione.

Si hanno inoltre caratteristici **rigurgiti tardivi** di cibo e saliva accumulati a livello della dilatazione ed **alitosi** dovuta al ristagno di cibo in putrefazione.

Sono talvolta presenti tosse e coinvolgimento dell'apparato respiratorio.

Il **dolore** dovuto allo spasmo esofageo è più frequente nelle prime fasi della malattia prima della dilatazione dell'esofago.

Il rigurgito soprattutto tardivo di cibi che ristagnano in esofago determina irritazione cronica con **esofagite** erosiva.

Le erosioni si risolvono tramite un processo di iperplasia che determina una predisposizione al carcinoma.

Inoltre nel cibo che ristagna possono essere presenti cancerogeni.

Il rischio di carcinoma è del 5-10%.

Diagnosi

Lo **studio radiografico con bario** dimostra:

- ✓ fase iniziale di compenso: restringimento del tratto terminale dell'esofago
- ✓ fase iniziale di scompenso: dilatazione del corpo esofageo ma non allungamento
- ✓ fase di scompenso funzionale conclamato: dilatazione e allungamento dell'esofago con tortuosità (**megaesofago**) con restringimento terminale (**coda di topo**), il LES si apre a scatto solo quando la colonna baritata raggiunge un livello costante corrispondente ad una pressione superiore a quella dello sfintere (**segno del livello costante**)

Talvolta sono presenti difetti di riempimento per la presenza di residui di cibo (livelli idro-aerei).

A causa del passaggio selettivo di materiale liquido nel LES dalla parte inferiore dell'esofago e del ristagno di aria nella parte alta, si ha il caratteristico segno della **mancanza della bolla gastrica**.

L'esofagogastrosopia mostra che la patologia è di tipo funzionale e non organico: il sondino è in grado di oltrepassare agevolmente la stenosi.

La **manometria** permette di rilevare l'aumentato tono del LES e il suo mancato rilasciamento dopo la deglutizione.

Inoltre si evidenzia che la peristalsi è unicamente costituita da onde terziarie.

Il test con stimolazione del parasimpatico permette la diagnosi differenziale con le stenosi organiche in quanto solo nell'acalasia si induce una violenta contrazione dell'organo.

La prognosi a lungo termine è favorevole, ma il rischio di carcinoma è del 5-10% perciò è fondamentale la sorveglianza endoscopica.

Terapia

Terapia integrata.

Hanno avuto successo i farmaci Ca-antagonisti o l'infiltrazione di tossina botulinica.

Trattamento con **miolitici** per ridurre il tono del LES o con **anticolinergici** ad azione sul plesso mioenterico.

I risultati della terapia medica comunque non sono mai definitivi.

Ci sono due interventi invasivi:

- **cardiomiectomia longitudinale extramucosa attorno al LES** cioè l'incisione della tonaca muscolare fino alla mucosa, della lunghezza di 5 cm per comprendere tutto il LES ma non compromettere la funzionalità residua del terzo inferiore dell'esofago. Per evitare le complicazioni da reflusso, l'intervento viene associato ad una **plastica iatale antireflusso** che agisce come meccanismo a valvola. Ciò può essere fatto se l'esofago ha un certo grado di peristalsi perché altrimenti si crea un ostacolo iatrogeno (valvola antireflusso) alla progressione.
- **dilatazione endoscopica** che si fa con un palloncino legato ad un catetere, che viene posizionato sotto guida fluoroscopica a livello della giunzione e quindi gonfiato fino a 300 mm di diametro per

un minuto. Questo processo si può ripetere diverse volte, ma risulta sempre meno efficace perché porta alla fibrosi dell'anello attorno al LES.

- **Sostituzione esofagea** in presenza di megaesofago in stadio avanzato con colon sinistro (se ha una peristalsi valida) o stomaco o ansa digiunale

Spasmo esofageo diffuso

Alterazione motoria della muscolatura liscia dell'esofago con presenza di contrazioni multiple apulsive o afinalistiche (**peristalsi terziaria**) spontanee o indotte dalla deglutizione, simultanee, ripetitive e di ampiezza variabile (ma comunque intense).

La patogenesi non è nota, anche se si propende per un danno della componente neuronale inibitoria come nella acalasia.

I sintomi sono simili all'acalasia (**dolore sternale e disfagia**) ma il dolore è molto più intenso e si irradia anche ai lati del torace, al dorso e ad entrambi gli arti.

L'**esofagografia** evidenzia la presenza di **spasmi anulari** tra i quali si interpongono dilatazioni disposte perpendicolarmente all'asse longitudinale dell'esofago o orientate obliquamente (**esofago a cavaturaccioli**).

L'esofago è accorciato e si ha un ritardo di transito del bolo baritato.

La **manometria** evidenzia onde peristaltiche di ampiezza e durata aumentata.

Diagnosi differenziale con angina e con esofagite da reflusso, dato che le due malattie spesso coesistono e con altre patologie che determinano secondariamente alterazione della peristalsi esofagea: collagenopatie, miopatie, neuropatie.

Discinesie ipertoniche segmentarie

Sono rappresentate da **peristalsi terziaria**.

Sono per lo più un epifenomeno di molti tipi di patologia esofagea e soprattutto esofagite e reflusso esofageo.

La **radioscopia** evidenzia subito dopo il passaggio del bolo opaco, la comparsa di **incisure multiple** con aspetto frastagliato che cambiano di forma e posizione nei diversi radiogrammi.

Sclerodermia con interessamento esofageo

Componente della sclerodermia produce una miastenia della muscolatura liscia del terzo inferiore del visceri e del LES.

La parete muscolare è atrofica, con aree diffuse di **fibrosi**.

I pazienti lamentano disfagia per i solidi e per i liquidi in decubito supino.

I sintomi comprendono anche reflusso da **incontinenza del LES**.

All'**esofagografia** l'esofago appare dilatato ed atonico, con peristalsi povera o assente.

Lo svuotamento esofageo assente quando il paziente è in posizione supina è normale in stazione eretta per effetto gravitazionale.

PATOLOGIA ORGANICA DELL'ESOFAGO

DIVERTICOLI ESOFAGEI

Per diverticolo si intende una estroflessione sacciforme della parete di un organo cavo.

I diverticoli possono essere:

- **congeniti o veri** quando sono costituiti da tutti gli strati della parete e derivano in questo caso da alterato sviluppo del canale alimentare per duplicazione dell'esofago
- **acquisiti o falsi (pseudodiverticoli)** che non sono costituiti da tutti gli strati della parete

eziopatogenesi

in base alla loro origine i diverticoli si distinguono in:

- **diverticoli da pulsione** che derivano da un aumento della pressione endoluminale che si scarica in una zona di minore resistenza della parete che si rigonfia e si estroflette
- **diverticoli da trazione** che originano dalla trazione sulla parete esercitata da una cicatrice retraente (ad esempio quella che origina da un processo infiammatorio a carico dei linfonodi tracheo-bronchiali)

il prototipo del diverticolo da pulsione è rappresentato dal **diverticolo di Zenker** che si forma in una zona di minore resistenza della parete costituita dal triangolo di Zenker tra il muscolo cricotiroideo e il costrittore inferiore del faringe (giunzione faringo-esofagea).

I diverticoli da trazione sono in genere costituiti da tutti gli strati della parete e si verificano per lo più a livello della biforcazione della trachea o a livello subfrenico.

Clinica

Il sintomo caratteristico è rappresentato dai **rigurgiti tardivi** dovuti alla permanenza del cibo all'interno del diverticolo che possono andare incontro a putrefazione determinando **alitosi**.

Si ha inoltre disfagia per **dicinesia** dell'esofago o senso di soffocamento per stasi del bolo a livello del diverticolo.

Si possono avere sintomi respiratori per l'aspirazione soprattutto notturna di cibo a livello dell'apparato respiratorio.

Altre complicazioni sono rappresentate dalla **diverticolite** e dall'**emorragia**.

L'esame obiettivo è in genere negativo ma può presentare una tumefazione laterocervicale soprattutto a sinistra.

Diagnosi

Si basa sul **pasto baritato** e sulla manometria.

Terapia

È di tipo chirurgico.

DIVERTICOLI FARINGEI (DIVERTICOLO DI ZENKER)

Diverticolo da pulsione secondario alla incoordinazione faringo-esofagea (alterazione della deglutizione), o più raramente ad un disordine di motilità dell'esofago.

È uno pseudodiverticolo che rappresenta il 90% di tutti i casi colpisce soprattutto in età medio-avanzata soprattutto nei maschi.

La deglutizione si basa su un meccanismo complesso che comporta l'attivazione di diversi gruppi muscolari sotto l'azione di 6 nervi cranici.

Ci possono essere alterazioni della spinta operata dalla lingua per alterazione dei nervi cranici, masse occupanti spazio, etc.

Il paziente anziano inoltre può avere alterazioni della deglutizione legati alla presenza di dentiera.

Si ha che quando c'è una **incoordinazione fra la contrazione faringea e il UES** (ritardo di apertura di questo o contrazione del cricofaringeo) nella parete posteriore dell'esofago, fra le fibre del muscolo costrittore inferiore del faringe e il cricofaringeo, nell'area detta triangolo di Zenker, dove sono assenti le fibre longitudinali dell'esofago, si forma una estroflessione della sottomucosa che è limitata dalla colonna. Crescendo, infatti, essa si sposta di lato, generalmente a **sinistra**, e lì si reperta.

Le condizioni che favoriscono lo sviluppo del diverticolo sono il tutte le cause di **mancato rilasciamento del muscolo cricofaringeo dopo la deglutizione** (acalasia, discalasia eccetera), la contrazione del UES prima della fine della deglutizione, l'ipertono dello sfintere, e molti altri disordini della motilità esofagea.

Con il passare del tempo questa tasca cresce fino ad andare ad allinearsi sotto al faringe perché sposta in avanti l'esofago, e il cibo ingerito entra più facilmente nel diverticolo che nell'esofago.

Il ristagno di cibo al suo interno ne determina il progressivo sfiancamento con possibilità di raggiungere anche notevoli dimensioni.

Questo provoca disfagia, tosse e rigurgito, con possibilità di compressione del diverticolo e perforazione e di polmonite ab ingestis.

Tre volte più frequente nell'uomo che nella donna, la malattia ha una serie di sintomi particolari:

- Iniziale fase di **disfagia** a livello cervicale (formazione del diverticolo)
- **Sensazione di ingombro** a livello cervicale
- **Rigurgito tardivo**
- **Ruminazione** quando il diverticolo è occupato da ingesti il soggetto che lo avverte è in grado di svuotarlo premendo sullo sternocleidomastoideo con un rumore caratteristico
- **alitosi**
- **tosse**
- Compressione della catena laterale del simpatico (raro) → miosi e enoftalmo
- Compressione del ricorrente → disfonia
- Compressione del vago e carotidi → sincopi

Le difficoltà all'alimentazione sono grandi e spesso c'è denutrizione e calo ponderale.

Vi è inoltre il rischio di polmonite ab-ingestis e diverticolite (per irritazione da parte del contenuto) fino alla perforazione o flemmone del collo fino alla mediastinite.

La diagnosi migliore è il **pasto baritato** con RX laterale sinistra: si osserva una sacca mediana, riempita parzialmente di bario con livello orizzontale.

Durante la deglutizione la sacca diverticolare si sposta in alto e si svuota parzialmente del suo contenuto.

Può essere utile anche la TC collo-torace in caso di sospetto di complicazione.

L'esofagoscopia deve essere fatta da endoscopisti esperti perché il rischio di perforazione del diverticolo è elevatissimo (l'endoscopio va diritto dentro esso) ma va fatta perché nel 15% dei casi in pazienti che presentano reflusso esofageo ci può essere una lesione tumorale.

La **terapia** è l'intervento chirurgico, che può essere rivolto alla risoluzione della discinesia che provoca il diverticolo (**miotonia del cricotiroideo**) o al diverticolo stesso (**diverticolectomia**).

Oppure c'è anche la **diverticoloplessi** ossia la sospensione della sacca diverticolare (fissazione verso l'alto sulla colonna cervicale in posizione antideclive).

- Miotonia + diverticolectomia
- Miotonia + diverticoloplessi
- Sezione e sutura endoscopica con saturatrice meccanica in caso di diverticoli < 5-6 cm

DIVERTICOLI TORACICI

15% di tutti i diverticoli dell'esofago, spesso asintomatici.

Sono diverticoli da trazione veri.

Si trovano a livello della biforcazione o del bronco di sinistra.

La maggior parte di essi riconosce come eziologia la **trazione** da parte di un linfonodo divenuto fibrotico a seguito di un processo tubercolare.

Essendo dotati di parete muscolare (diverticoli veri) essendo di piccole dimensioni e non tendendo all'aumento di volume, sono in genere asintomatici, anche perché sono stirati verso l'alto o lateralmente, e quindi il cibo non tende all'ingresso dentro di essi.

Sono dotati di un ampio colletto per cui non tendono a riempirsi di ingesti.

Vi è la possibilità però di formare una **fistola esofago-tracheale**.

La loro sintomatologia è quella della discinesia che li ha provocati, ma possono avere importanti complicazioni come la **diverticolite** e la **perforazione** con conseguente mediastinite.

La terapia di quelli sintomatici pericolosi è la asportazione chirurgica.

L'intervento viene fatto tramite toracosopia.

DIVERTICOLI EPIFRENICI

Sono localizzati negli ultimi 10 cm dell'esofago (terzo inferiore dell'esofago).

Sono **diverticoli veri**, hanno un ampio colletto.

Sono legati a disordini della motilità esofagea (spasmo esofageo o all'ernia iatale con reflusso).

I sintomi iniziali sono digestione difficile, singhiozzo e piroisi, ma poi si ha anche rigurgito, dolore toracico e disfagia.

Spesso interviene una ulcerazione della mucosa con sanguinamento cronico.

Possono andare incontro a diverticolite.

Si trattano attraverso la risoluzione del problema motorio e se il diverticolo è piccolo tende a regredire.

Il trattamento con la resezione del diverticolo è indicato se c'è infiammazione o non si riesce a svuotarlo bene.

È fondamentale inoltre trattare la alterazione della motilità esofagea.

ERNIA IATALE

Per ernia iatale si intende la dislocazione in torace stabile o saltuaria di parte dello stomaco attraverso lo iato esofageo del diaframma.

È una patologia estremamente frequente interessando circa il **5-8%** della popolazione.

Le ernie iatali in rapporto alla posizione che la giunzione esofago-gastrica acquisisce possono essere distinte in:

- **ernia da scivolamento** in cui il cardias e la giunzione esofago-gastrica si trovano in torace
- **ernia paraesofagea** in cui il fondo dello stomaco migra nello iato esofageo disponendosi di fianco al cardias che rimane in situ
- **ernia mista** quasi sempre provvista di sacco peritoneale è generalmente di grosse dimensioni e tende a potarsi verso l'emitorace destro

La differenza di pressione tra lo stomaco e il torace induce un aumento progressivo della parte di stomaco erniato e un progressivo rilasciamento dello iato con formazione di ernie iatali miste.

Eziopatogenesi

L'ernia iatale può essere congenita o iatrogena dopo interventi chirurgici a livello della giunzione esofago-gastrica.

La maggior parte delle ernie derivano da 2 fattori:

- **alterazioni delle strutture anatomiche dello iato esofageo** (pilastro diaframmatico di destra che forma una fionda che angola e trattiene in addome la giunzione esofagogastrica accentuando l'angolo di His durante il movimento del diaframma)
- **aumento della pressione addominale:** gravidanza, obesità, broncopatie croniche (tosse), stipsi (a causa dello sforzo durante la defecazione)

Si associa spesso a due malattie, la diverticolosi del colon e la litiasi biliare, nella **triade di Saint**.

Questo fa pensare ad una origine dietetica comune alle tre malattie, tipica del mondo occidentale, povera di fibre.

clinica

L'ernia iatale è nella maggior parte dei casi asintomatica o presenta sintomatologia aspecifica.

L'ernia da scivolamento tende a complicarsi con il **reflusso gastroesofageo** ed esofago di Barret.

Le ernie paraesofagee possono complicarsi con disfagia per compressione estrinseca sull'esofago, sanguinamento da ulcerazione e torsione gastrica (**volvolo dello stomaco**) con insorgenza di un dolore improvviso retrosternale solitamente dopo un pasto abbondante.

Mentre l'ernia iatale da scivolamento rimane stabile nel tempo e può al massimo sopravvenire una esofagite da reflusso, l'ernia paraesofagea invece va incontro ad un progressivo ingrandimento e finisce per contenere tutto lo stomaco, e qui la minaccia di torsione è elevatissima.

Diagnosi

Per la diagnosi di **ernia da scivolamento** l'**esofagografia** viene fatta in **decubito prono**, con addome compresso da un cuscino e in inspirazione profonda durante il passaggio del bolo baritato.

Si evidenzia slargamento dello iato esofageo con presenza della tasca erniaria e giunzione esofago-gastrica al di sopra del diaframma.

Con il passaggio alla posizione eretta si può osservare (non costantemente) la **riducibilità** dell'ernia.

Nelle **ernie paraesofagee** si osserva la tasca erniaria a lato dell'esofago con conservazione dell'angolo di His e la non riducibilità della sacca con il passaggio in posizione eretta.

L'**Rx diretta** addome evidenzia l'**assenza** della **bolla gastrica** e la presenza di livelli idroaerei in sede retrocardiaca.

L'**endoscopia** appare migliore per l'osservazione di complicazioni come ulcere e stenosi.

Terapia

L'ernia iatale viene trattata con **laparotomia** e ricollocamento della parte erniata in addome, seguita da sutura dello iato esofageo.

In caso di reflusso va fatta la **funduplicatio gastrica** periesofagea.

Se si ha una strozzatura dello stomaco viene fatta una **toracotomia** d'urgenza e viene resecato (o derotato e messo in sede, se ancora vitale) lo stomaco necrotico.

Successivamente viene riparato lo iato.

Malposizione cardiotuberositaria

È una condizione di beanza del cardias o conseguente ad una incompleta risalita epifrenica della regione cardio-tuberositaria (ectopia gastrica parziale) dovuta ad alterazione congenita o acquisita dei mezzi di fissazione e di continenza della regione esofago-gastrica.

Si manifesta con episodi di **rigurgito/vomito** presenti fin dai primi giorni di vita, il materiale emesso è misto ad alimenti.

Può essere presente anche scarso accrescimento ponderale.

Nel neonato sono presenti crisi di pianto improvvise e prolungate a variabile distanza dai pasti, mentre nel bambino più grande è presente piroso retrosternale.

Importante è la sintomatologia respiratoria causata dall'aspirazione di particelle alimentari con il vomito e soprattutto con il rigurgito durante il sonno che si manifesta con **broncopolmoniti recidivanti** con crisi di asma e di apnea.

L'esame ecografico permette uno screening iniziale della patologia.

La **Ph-metria** permette una valutazione dell'entità del reflusso gastroesofageo.

L'esofagramma permette la valutazione della morfologia esofago-gastrica.

L'esofagoscopia permette di valutare l'entità del reflusso.

Nel lattante è importante dare **pasti piccoli e frequenti** con sostanze ispessenti il latte per non determinare la sopradistensione gastrica che favorisce il reflusso.

Nel bambino vanno evitati i cibi che favoriscono la distensione del LES (cioccolato, liquirizia, menta).

La terapia farmacologica consiste nella somministrazione di antiacidi e procinetici.

La terapia chirurgica consiste nella **plicatura del fondo** gastrico con confezione di una valvola antireflusso attorno alla giunzione esofago-gastrica che può essere eseguita in laparoscopia.

Nelle complicanze gravi del reflusso la terapia chirurgica comporta la dilatazione dell'esofago e la plastica antireflusso e nei casi gravi la resezione con sostituzione mediante ansa colica.

Reflusso gastro-esofageo nel cerebropatico

Diverse patologie neurologiche (paralisi cerebrali infantili) si associano a reflusso gastroesofageo.

In questi pazienti è presente un ipertono muscolare che determina deformazioni scheletriche con atteggiamenti posturali obbligati che determinano aumento della pressione addominale che sta alla base del reflusso.

Ernia diaframmatica

Consiste nel passaggio di anse intestinali o organi addominali nel torace in seguito ad un **difetto congenito del diaframma**.

Il deficit congenito del diaframma consiste un deficit di fusione tra il centro tendineo e la porzione muscolare o in un difetto di formazione della parte muscolare che possono essere focali o interessare un intero emidiaframma.

L'incidenza è di 1:4000.

Le ernie diaframmatiche nella maggior parte dei casi interessano il **lato sinistro** e sono costituite da organi quali piccolo intestino, colon, stomaco, milza, fegato.

Il problema principale è la grave compressione degli organi addominali sul polmone che determina **ipoplasia polmonare**, poiché il polmone atelettasico non ha la possibilità di svilupparsi correttamente e quindi mantiene le caratteristiche fetali.

L'ipoplasia predispone ad **episodi broncopneumoinei recidivanti**.

Ernia posterolaterale

È la più frequente ed è data dall'impegno degli organi addominali attraverso un difetto posterolaterale del diaframma.

Alla nascita il bambino presenta una grave **sindrome da distress respiratorio**.

L'addome è concavo mentre vi è prominente l'emitorace che contiene gli organi erniati.

La diagnosi è **prenatale ecografica** e viene confermata alla nascita tramite **Rx**.

Il neonato viene sottoposto a rianimazione e terapia intensiva respiratoria.

Quando le condizioni migliorano e rimangono stabili va fatto l'intervento chirurgico di laparotomia che consiste nel riposizionamento in addome degli organi erniati e nella chiusura della breccia diaframmatica.

Ernia mediastinica anteriore

Spesso asintomatica può essere un reperto occasionale in corso di un Rx del torace.

L'eventuale sintomatologia è caratterizzata da vaghi dolori retrosternali o talvolta dolori addominali ricorrenti.

Eventeratio e relaxatio diaframmatici

Consiste nella risalita del diaframma nella cavità toracica.

Ha significato patologico se l'emidiaframma destro è più alto di almeno 2 coste del sinistro o l'emidiaframma sinistro è più alto di almeno una costa del destro.

La **eventeratio** primitiva è causata da una ipoplasia del centro tendineo o da un deficit nervoso di innervazione.

La **relaxatio** invece è invece secondaria ad una **paralisi del nervo frenico da stiramento del plesso brachiale** (solitamente da parto).

È più frequente a sinistra.

La sintomatologia varia in base al grado di sopraelevazione del diaframma.

La compressione da parte dei visceri addominali sul parenchima polmonare è responsabile di **ipoplasia polmonare** con episodi broncopneumonici ricorrenti e nei casi gravi di **distress respiratorio** alla nascita.

Talvolta possono presentarsi anche dolori addominali con vomito e disturbi dispeptici.

La diagnosi si fa tramite **Rx** torace.

L'intervento chirurgico consiste nella **plicatura** del diaframma per via toracica.

ESOFAGITE

Per esofagite si intende l'infiammazione della mucosa esofagea.

Eziopatogenesi

- **reflusso gastroesofageo**
- **irritanti: alcol, fumo, bevande troppo calde o troppo fredde**
- **acidi, alcali (esofagite da caustici)**
- **intubazione gastrica prolungata** (sondino naso-gastrico)
- **infezioni** da funghi (**candida** ed **aspergillus** in soggetti immunodepressi)
- infezioni virali (**HSV** e **CMV**)
- farmaci **citotossici** (che riducono la capacità riparativa)
- **uremia**
- **radiazioni**
- **GVHD** = malattia da rigetto verso l'ospite

Anatomia patologica

Il quadro istologico varia in rapporto alla diversa eziologia ma il quadro comune di tutte le forme è rappresentato da:

- **Iperemia congestione ed edema**
- **Erosioni superficiali e profonde fino all'ulcera**

In caso di esofagite cronica

- **Necrosi e riparazione con fibrosi**
- **Stenosi cicatriziale**

Nella forma da Herpes sono presenti vescicole a goccia di pioggia che possono dare ulcere rotonde giganti.

Nell'esofagite da reflusso vi sono 3 alterazioni specifiche: presenza di eosinofili con o senza PMN nello strato epiteliale, iperplasia della zona basale e allungamento delle papille della tonaca propria.

L'esofagite da Candida è presente in 2 forme:

- ✓ Pseudomembranosa: con placche pseudomembranose alternate a zone di mucosa indenne
- ✓ Ulcerata: con erosioni

Le lesioni da caustici sono lesioni importanti che colpiscono dalla cavità orale fino allo stomaco se il paziente ha ingerito il caustico a scopo suicida, mentre se è ingerito accidentalmente le lesioni colpiscono soprattutto la cavità orale e l'esofago cervicale (il paziente sputa la sostanza).

3 gradi:

1. eritemato-edematoso
2. ulcera
3. retrazione cicatriziale dell'ulcera può comportare anelli cicatriziale che vanno corretti con dilatazione o con resezione ed anastomosi

Clinica

I sintomi sono rappresentati da **disfagia** e **dolore** cardiaco.

Complicazioni sono:

- **Emorragia** per erosione di un vaso da parte dell'ulcera
- **Perforazione** per approfondimento dell'ulcera
- **Esofago di Barret**

Diagnosi

Si basa sulla **EGDS**.

L'**esofagografia** nell'esofagite da Candida rivela le erosioni come immagini di plus e le placche pseudomembranose come immagini di minus (difetti di riempimento lineari, irregolari).

Nell'esofagite post-radioterapia e da caustici l'esofagografia va fatta in fase acuta con m.d.c. idrosolubile ed in fase cronica con solfato di bario che rivela la presenza di stenosi cicatriziale.

Terapia

Terapia dell'esofagite infettiva

Un miglioramento transitorio dei sintomi si potrebbe ottenere con lidocaina viscosa al 2% 15 ml per os ogni 3-4 ore a seconda delle circostanze con sciacqui e deglutizione, è anche utile la sospensione di sucralfato 1 g per 4 volte al giorno.

Esofagite da candida

Forma lieve: **nistatina** 400.000-600.000 U per os 4 volte al giorno o **clotrimazolo** 10 mg per os ogni 6 ore per 2 settimane

Forma grave: **ketoconazolo** 200 mg per os 1-2 volte al giorno o 400 mg una sola volta o **fluconazolo** 100 mg per os una volta al giorno per 7 giorni

In caso di malattia resistente alle precedenti terapie va considerata la possibilità di trattamento con amfotericina B 0.3-0.5 mg/Kg/die per via parenterale.

Esofagite da HSV

Nei pazienti immunodepressi va trattata con **acyclovir** 5 mg/Kg ev ogni 8 ore per 7 giorni o 800 mg per os 5 volte al giorno per 14 giorni.

Nei soggetti sani invece la patologia è a risoluzione spontanea e la terapia è soltanto quella di supporto.

Esofagite da CMV

Terapia con **ganciclovir**

Terapia dell'esofagite da caustici

Terapia chirurgica praticata in 2 tempi: asportazione di esofago e stomaco e faringostomia (per eliminare la saliva) e digiunostomia (per la nutrizione) e quindi ricanalizzazione tramite sostituzione con colon sinistro che viene passato dietro al piastrone sternale perché vi è una fibrosi cicatriziale nel mediastino post-mediastinite.

REFLUSSO GASTROESOFAGEO (GERD)

La malattia da reflusso gastroesofageo è uno degli aspetti della malattia peptica.

Definizione: sindrome clinica caratterizzata dal reflusso del contenuto gastrico o duodenale in esofago.

È caratterizzata da lesioni della mucosa esofagea secondarie al reflusso in essa di materiale proveniente dallo stomaco (**esofagite peptica**), dal duodeno (**esofagite biliare o alcalina**).

Si parla di GERD anche in assenza di lesioni organiche endoscopicamente accertate.

Solo il 60% dei pazienti presenta lesioni della mucosa esofagea, oltre il 30% presenta sintomi atipici.

Epidemiologia

La malattia interessa in maniera più o meno grave il **10%** della popolazione, M/F = 2:1 a partire dalla quinta decade di vita soprattutto.

La prevalenza aumenta con l'aumentare dell'età.

Incidenza 86/100000.

Più frequente nei Paesi industrializzati.

Spesso è sottostimata dai pazienti affetti che difficilmente si rivolgono al medico.

Eziologia

- idiopatica
- secondaria:
 1. **malattie che alterano la motilità esofagea o il LES:** collagenopatie, neuropatie, endocrinopatie
 2. **gravidanza, obesità**
- iatrogena:
 1. **farmaci che diminuiscono la pressione del LES e/o la peristalsi esofagea e lo svuotamento gastrico:** anticolinergici, Ca-antagonisti, β-agonisti, antagonisti α-adrenergici, nitroderivati, dopamina, antidepressivi, benzodiazepine, prostaglandine, progesterone (contraccettivi orali), teofillina
 2. **farmaci potenzialmente lesivi per la muscosa esofagea:** tetracicline, chinidina, sali di potassio, questi farmaci vanno assunti in posizione eretta e con abbondante acqua perché se la secrezione salivare non è abbondante e la peristalsi non è buona ci possono essere lesioni da contatto
 3. **procedure endoscopiche che alterano il LES:** dilatazione meccanica, sclerosi di varici esofagee
 4. **interventi chirurgici:** resezione esofago gastrica, vagotomia, resezione gastrica, gastrectomia totale

Patogenesi

Il singolo episodio di reflusso si ottiene con la alterazione dei meccanismi antireflusso dell'esofago e con la presenza di condizioni gastriche che lo facilitano.

La pressione gastrica è superiore a quella esofagea, il fatto che non vi sia un continuo reflusso di materiale dallo stomaco in esofago dipende dalla presenza di meccanismi antireflusso:

- **Sfintere crurale del diaframma attorno allo iato esofageo** } anatomici
- **Angolo di His fra fondo gastrico e cardias**
- **LES** in condizioni basali si trova in uno stato di tonica contrazione (pressione endoluminale di 15-30 mmHg)

La barriera anti – reflusso così costituita sopporta pressioni di 20 – 30 mm Hg; la pressione gastrica è normalmente superiore a quella esofagea e il reflusso si crea quando il LES ha un tono basale inferiore a **6-8 mm Hg**.

Cause esofagee:

- **Ipotonia del LES** con riduzione della pressione basale del LES
- **Rilasciamenti transitori ed inappropriati del LES**: rilasciamenti del LES a carattere transitorio (durata 17-20 sec) che avvengono in assenza di un onda peristaltica, è importante il numero e la **durata** dei rilasciamenti poichè rilasciamenti inappropriati si realizzano anche in individui normali ma possono essere fisiologici non essendo di frequenza e durata tale da provocare danno alla mucosa
- **manovre chirurgiche ed endoscopiche**
- **Diminuzione della clearance esofagea***
- **Esofagite e diminuzione della resistenza della** } facilitano la produzione di **mucosa**
lesioni del LES } stomaco

*la diminuita capacità di eliminare il materiale refluito dallo

attraverso la peristalsi primaria o secondaria determina un prolungamento del tempo di contatto tra materiale refluito e mucosa.

Anche alterazioni della peristalsi possono contribuire alla riduzione della capacità di clearance: ampiezza delle contrazioni più bassa, velocità di propagazione delle contrazioni peristaltiche minore, innalzamento del volume soglia che ad un PH < 4 attiva la peristalsi secondaria.

Cause gastriche:

- **Ritardo dello svuotamento**
- **Reflusso duodeno – gastrico**, da asincronismo della peristalsi dei due organi
- **Aumento del volume gastrico** (pasti abbondanti)
- **Vicinanza del contenuto gastrico con la giunzione esofagea** (clinostatismo o posizioni particolari)
- **Aumento della pressione gastrica** (obesità, gravidanza, ascite, abiti stretti)
- **Ernia iatale da scivolamento** (perdita della componente crurale della barriera) comporta recidiva della GERD nel 50-60% dei casi

Il 10% delle situazioni riconosce un carattere idiopatico.

Importante nella patogenesi è anche il tipo di materiale refluito:

- **Reflusso acido**
- **Reflusso misto**

Gli acidi biliari potenziano la capacità lesiva dell'acido cloridrico e delle pepsina.

È discussa l'esistenza di una forma di esofagite da reflusso alcalino puro.

Clinica

Gli effetti del reflusso dipendono dalla sua entità, ossia da un insieme di vari fattori come:

- **frequenza e durata degli episodi**
- **quantità del materiale refluito e sue caratteristiche**
- **capacità di clearance dell'esofago**
- **potere neutralizzante della saliva**

Sintomi tipici sono la **pirosi** e il **reflusso** (risalita nella bocca di materiale gastrico).

La pirosi si può irradiare a livello dorsale, interscapolare, addominale alto.

Sintomi invece definiti atipici sono:

- dolore toracico simil-anginoso
- dolore epigastrico
- tosse

- eruttazione
- scialorrea
- nausea e vomito
- alterazioni del gusto
- singhiozzo
- odinofagia
- bolo isterico
- disfagia (indica l'evoluzione a stenosi peptica)

Classificazione di Savory Miller dell'esofagite

Grado I: edema con erosioni non confluenti

Grado II: erosioni confluenti ma non di tutta la circonferenza esofagea

Grado III: erosioni confluenti estese a tutta la circonferenza

Grado IV: ulcerazioni e/o stenosi peptica e/o esofago di Barret

Spesso il reflusso gastroesofageo nel paziente anziano può determinare sintomi broncopolmonari per aspirazione di materiale gastrico (**sintomi simil-asmatici**).

Complicazioni importanti della malattia da reflusso possono essere una modesta **emorragia** (anemia da stitlicidio cronico), lesioni dell'apparato respiratorio quando il reflusso è importante e c'è **aspirazione del materiale refluito** (tosse stizzosa e secca prevalentemente notturna).

Altre complicazioni sono la stenosi esofagea e l'esofago di Barret.

In alcuni casi la stenosi può determinare paradossalmente un miglioramento dei sintomi.

Anatomia patologica

- **Esofagite lieve:** infiltrato di cellule infiammatorie a livello epiteliale (eosinofili con o senza PMN), iperplasia delle cellule basali e allungamento delle papille dermiche, in assenza di lesioni endoscopiche di rilevante evidenza
- **Esofagite erosiva:** lesioni evidenti all'endoscopia, con iperemia molto evidente, friabilità e ulcerazioni che provocano sanguinamento ed emorragia digestiva
- **Stenosi peptica:** danno della mucosa secondario alla fibrosi infiammatoria, produce disfagia ed è presente nel 10% dei soggetti con un reflusso. Le stenosi del reflusso sono lunghe pochi cm e distali (giunzione fra epitelio cilindrico cardiaco e pavimentoso esofageo).
- **esofago di Barrett:** progressiva sostituzione dell'epitelio pavimentoso pluristratificato dell'esofago con epitelio metaplastico intestinale, comunque colonnare. Il Barrett è da considerarsi a tutti gli effetti una lesione displastica precancerosa, che aumenta il rischio di insorgenza di un **adenocarcinoma esofageo**. La diagnosi di Barrett era un tempo distinta in due sottogruppi (short e long Barrett) a seconda della lunghezza della lesione (maggiore o minore di 3 cm). I criteri oggi necessari alla diagnosi si basano invece sulla vicinanza del reperto dalla ZZL e sul tipo di metaplasia: in anatomia patologica, una metaplasia di tipo fondo gastrico non è da considerarsi un Barrett.

Diagnosi

- Anamnesi con fattori di rischio e indicazione dei sintomi tipici
- Evidenza di reflusso alla radiografia. Si ha solo nelle forme molto avanzate
- **Phmetria dinamica nelle 24 ore:** registrazione del pH intramurale esofageo, con un elettrodo ingerito dal paziente. L'elettrodo viene fissato 5cm al di sopra del LES e il test è positivo quando il pH non cambia fra questo livello e il fondo dello stomaco, e diminuisce in seguito a manovre di compressione gastrica. I fenomeni di reflusso sono ortostatici nel 10-33%, clinostatici 25-46%, biposizionali nel 65-75% dei casi. **Cut-off fissato a pH 4**. Sono normali circa 100 reflussi fisiologici nella giornata.
- **Esofagografia** con pasto bariato. Utile per identificare l'ispessimento delle pliche, le erosioni (immagini di plus), l'insorgenza di stenosi e di esofago di Barret (la mucosa esofagea assume un rilievo reticolare simile al rilievo areolare gastrico)

- **EGDS** evidenzia le alterazioni morfologiche e permette la stadiazione dell'esofagite
- **prelievi biotipici** multipli fondamentali per la diagnosi del Barrett
- **Manometria** completa: fornisce informazioni sull'attività del LES e sulla funzione motoria dell'esofago: si basa sull'introduzione di un sodino che misura la pressione sia gastrica che a livello del LES (facendo bere dell'acqua al paziente che induce la deglutizione e quindi il rilasciamento del LES) e dell'UES; si fa diagnosi di **ipotonìa del LES** quando la pressione ≤ 6 mmHg
- Test di Bernstein: infusione nell'esofago di HCL 0,1 N. Questo crea piroisi retrosternale solo nei pazienti con esofagite. Il test è controprovato dalla ingestione di soluzione fisiologica, che non provoca bruciore nei soggetti normali.
- Test di clearance acida dell'esofago: valutazione pHmetrica del numero di deglutizioni necessarie perché l'esofago si liberi di 10ml di soluzione di HCL 0,1 N.

Terapia

Riduce il reflusso, neutralizza l'acidità del materiale refluito, migliora la clearance esofagea, protegge la mucosa.

- Evitare cibi e sostanze ipotonizzanti del LES
- evitare di dormire con la testa bassa (sollevare la parte apicale del letto con posizionamento di un rialzo di 15 cm sotto la testa o un cuneo sotto il materasso)
- perdita di peso in soggetti obesi (non l'esercizio fisico che potrebbe peggiorare la sintomatologia)
- Evitare l'assunzione di liquidi abbondanti durante i pasti
- Evitare di assumere cibi o liquidi la sera prima di coricarsi (almeno 2-3 ore prima)
- Evitare di andare a dormire prima di 2 ore
- Evitare: cavolfiore, menta, tè, caffè, pomodoro, agrumi, aglio e cipolla, alcol, burro, latte, spezie
- Ridurre il volume dei pasti soprattutto la sera (pasti piccoli e frequenti)
- Evitare fumo e bevande gassate
- Controllare l'alvo (evitare la stitichezza)

Terapia farmacologica:

- **Antagonisti per i recettori H2** sono stati soppiantati dagli inibitori della pompa protonica
- **Farmaci procinetici** 30' prima dei pasti e prima di dormire (**metoclopramide** 5-15 mg per os 4 volte al giorno per 4 settimane) che aumentano la pressione del LES e migliorano sia lo svuotamento gastrico che la clearance esofagea
- **Antiacidi (idrossido di alluminio e magnesio)** vanno somministrati dopo il pasto o quando compare piroisi
- **Inibitori della pompa protonica: omeprazolo, esomeprazolo**, sono più efficaci degli H2-antagonisti
- Dilatazione chirurgica e/o farmacologica della stenosi peptica
- Monitoraggio endoscopico dell'esofago di Barrett (evoluzione ad adenocarcinoma 8-10%).
- Trattamento chirurgico: avvolgimento del fondo gastrico attorno al LES
- Trattamento della malattia da reflusso biliare: neutralizzazione degli acidi biliari con colestiramina, NaAl, sucralfato (buon citoprotettore)

Terapia a breve termine per 4 settimane con esomeprazolo 40 mg e poi 20 mg.

La recidiva è frequente quando la terapia non è continua.

Valori predittivi di recidiva: tono basale del LES < 10 mmHg, persistenza dei sintomi al momento della guarigione endoscopica.

Terapia chirurgica

Indicazioni al trattamento chirurgico:

- Fallimento della terapia medica
- Complicanze
- Recidive ripetute
- Terapia di mantenimento continua
- Scarsa compliance del paziente alla terapia

Lo scopo di queste terapie è la ricostruzione di un segmento dell'esofago addominale e la creazione di un meccanismo a valvola nell'estremità inferiore dell'esofago stesso.

La riparazione dello iato diaframmatico non è considerata essenziale per la riuscita dell'operazione.

Esistono due tecniche principali:

- **Funduplicatio secondo Nissen:** viene fatta laparoscopicamente, consiste nell'avvolgimento dello stomaco (fondo) attorno all'esofago, con resezione dei vasi cardiaci e delle aderenze fra stomaco e pancreas. Per evitare che questo meccanismo valvolare scivoli in basso si attacca il fondo alla parete gastrica anteriore. Una possibile complicazione è la eccessiva competenza del meccanismo a valvola e la impossibilità all'eruttazione.
- **Riparazione di Belsey Mark IV:** Lo stomaco viene utilizzato per avvolgere i 2/3 anteriori dell'ultimo tratto esofageo, e il diaframma viene usato per avvolgere 1/3 inferiore. Non da origine alla sindrome da distensione gassosa. Essendo un approccio toracico è possibile anche nei pazienti obesi.

Terapia endoscopica

Obiettivo: modificazione della struttura della giunzione esofago-gastrica e del LES per aumentare le barriere fisiologiche al reflusso.

Applicazione di **radiofrequenza** nel LES con un apparecchio che permette la fuoriuscita di aghi che si infiggono direttamente nel LES e modificano la struttura del collagene e ne aumentano la pressione, gli aghi vengono ruotati e vi viene fatta uscire la corrente, è un trattamento irreversibile.

Impianto di biopolimeri a livello del LES che non sono riassorbibili (biodegradabili ma non riassorbibili) è una metodica irreversibile.

Plicatura gastrica endoscopica: le pliche vengono posizionate sulla piccola curvatura, tramite uno strumento applicato alla punta dell'endoscopio che permette di fare dei punti di sutura sulla mucosa gastrica, i fili di sutura sono il polietilene, necessitano di numerosi nodi.

Le pliche vanno messe 1 cm sotto alla giunzione esofago-gastrica.

Vano utilizzati 2 gastroscopi, uno strumento che contiene la suturatrice ed un altro che permette di tagliare.

L'intervento dura circa 1 ora.

Va posizionato l'overtube che permette di fare numerosi passaggi tra l'esofago e lo stomaco.

Nello strumento c'è una camera di aspirazione che aspira il tessuto, con uno spingiamo si spinge l'ago che passa nel tessuto, ogni plica prevede 2 punti.

È fondamentale che il paziente abbia una buona funzionalità delle vie respiratorie.

Effetti collaterali: faringite da posizionamento dell'overtube, dolore addominale da dilatazione dello stomaco (visto che è necessario insufflare aria).

Esofago di Barret

È una complicanza del reflusso gastroesofageo di lunga durata che insorge in circa il 10% dei pazienti con reflusso.

M:F = 4:1.

L'esofago di Barret è una importante condizione di rischio per l'insorgenza di **adenocarcinoma** dell'**8-10%** che insorge a partire da aree di displasia nel contesto della metaplasia per questo è fondamentale la sorveglianza endoscopica.

eziopatogenesi

In risposta al prolungato insulto si ha infatti la trasformazione dell'epitelio pavimentoso pluristratificato in **epitelio colonnare metaplastico**.

In seguito ad ulcerazione dell'epitelio squamoso infatti si verifica la guarigione tramite riepitelizzazione da parte di cellule staminali totipotente che si differenziano in un epitelio cilindrico può resistente al danno indotto dal contenuto gastrico refluito.

Per anomalie congenite zone di metaplasia colonnare possono essere presenti a livello esofageo anche indipendentemente dalla presenza di esofagite cronica.

Anatomia patologica

Per definizione l'esofago di Barret è dato dalla presenza di mucosa con epitelio cilindrico colonnare al di sopra della giunzione esofago-gastrica o linea Z.

Macroscopicamente si presenta come un'area di mucosa rossa vellutata (color salmone?), localizzata tra la mucosa esofagea liscia di colore rosa pallido e la mucosa gastrica più spessa di colore marrone chiaro.

La mucosa metaplasica si può presentare come lingue che si estendono in alto a partenza dalla linea Z o come chiazze isolate.

All'interno di una zona di mucosa metaplasica inoltre possono essere presenti isole di epitelio normale.

Secondo anatomia patologica

Istologicamente la mucosa metaplasica può essere di tipo gastrico (cardiale o fundica) o intestinale.

In base alla distanza dalla linea Z possiamo distinguere:

- **Long Barret** : epitelio colonnare intestinale o gastrico almeno a 3 cm dalla linea Z
- **Short Barret** : epitelio colonnare esclusivamente di tipo intestinale a distanza inferiore a 3 cm dalla linea Z

Secondo alcuni autori quando si trova mucosa di tipo fundico non si può parlare di esofago di Barret poiché si può avere in realtà la presenza di una ernia iatale da scivolamento che ha spostato in alto il LES e una porzione di fondo: probabilmente è stata presa come giunzione esofago gastrica una porzione di stomaco e l'ernia che in realtà è una porzione del fondo dello stomaco è stata presa come esofago di Barret.

Secondo gastroenterologia

L'epitelio metaplasico è esclusivamente di tipo intestinale e analogamente a quello gastrico può essere classificato in:

	istologia	Istochimica
Metaplasia intestinale di tipo I (MI completa tipo piccolo intestino)	Cellule colonnari (non secernenti, mature,assorbenti) cellule goblet	Mucine neutre PAS+ sialomucine
Metaplasia intestinale tipo II (MI incompleta tipo grosso intestino)	Cellule colonnari (secernenti, mature, non assorbenti) cellule goblet	Mucine neutre PAS+ Sulfomucine Sialomucine + sulfomucine
Metaplasia intestinale tipo III (MI immatura, tipo grosso intestino)	Cellule colonnari (secernenti, immature, non assorbenti) cellule goblet	Sulfomucine Sialomucine + sulfomucine

sindrome di mallory-weiss

è una sindrome caratterizzata da **lacerazioni** longitudinali dell'esofago a livello della giunzione esofago gastrica causate da **conati di vomito ripetuti**.

Si riscontra più frequentemente negli alcolisti a causa degli episodi di vomito ripetuti (**pituiti** = emissione di piccole quantità di vomito acquoso e filante al mattino a digiuno).

eziopatogenesi

Normalmente l'onda antiperistaltica di contrazione che si ha in corso di vomito è preceduta da un rilassamento della muscolatura gastrica.

Durante episodi di vomito prolungato questo riflesso viene meno, il contenuto gastrico che fuoriesce improvvisamente vince la contrazione del cardias determinando la lacerazione della parete esofagea a livello della giunzione esofago-gastrica.

Poiché queste alterazioni si possono verificare anche in soggetti senza storia antecedente di vomito devono esistere anche altri meccanismi patogenetici.

Clinica

Le lacerazioni costituiscono il 5-10% di tutti gli episodi di sanguinamento del tratto digerente superiore.

In genere l'emorragia non è imponente ma può anche insorgere una **ematemesi** massiva.

Varici esofagee

L'**esofagografia DC** evidenzia piccoli cordoni serpiginosi che determinano difetti di riempimento nodulari multipli (aspetto a legno tarlato) che si modificano con la portata ematica e le fasi del respiro.

Le varici possono essere ben analizzate anche tramite **eco-edoscopia** con tecnica doppler.

TUMORI DELL'ESOFAGO

I tumori dell'esofago prendono origine dall'epitelio di rivestimento della mucosa o dalle strutture della parete sottostante, pertanto si suddividono in tumori epiteliali e mesenchimali.

I tumori benigni rappresentano l'1% dei tumori esofagei, i più frequenti sono i leiomiomi, altri sono lipomi e papillomi.

Leiomiomi

Sono tumori benigni che derivano dalla tonaca mucosa.

Si presentano in genere come **polipi peduncolati** che aggettano nella mucosa, con diametro variabile tra i 2 ed i 5 cm.

L'istologicamente sono caratterizzati da fascicoli intrecciati di cellule muscolari lisce e fibrosi.

Il quadro clinico è caratterizzato da disfagia e raramente sanguinamento per ulcerazione della mucosa.

Il trattamento è chirurgico e caratterizzato dalla **enucleazione extramucosa** in quanto la neoformazione è ben capsulata e facilmente clivabile dalla parete esofagea.

Carcinoma esofageo

Il cancro dell'esofago è una neoplasia piuttosto frequente associata ancora oggi ad una prognosi piuttosto sfavorevole ed una elevata mortalità (2-4% della mortalità per tumori).

Carcinoma epidermoidale

Presenta un'incidenza maggiore in Asia, Cina ed Iran (zone endemiche) mentre in Italia l'incidenza è di 3-5 casi ogni 100.000 abitanti anche se alcune regioni a nord ed in particolare la Toscana hanno un'incidenza maggiore.

Sono maggiormente colpiti i maschi M:F=17:1, soprattutto nella 5-7° decade.

Adenocarcinoma

IV-VI decade, prevalente nei maschi.

Il cancro esofageo è più comune nel **terzo medio-inferiore** dell'esofago:

- terzo medio 50%
- terzo inferiore 30%
- terzo superiore 20%

I carcinomi dell'esofago vengono classificati in 2 tipi:

1. **carcinoma (epidermoide)** a cellule squamose (70%) che origina dall'epitelio squamoso esofageo
2. **adenocarcinoma** (30%) originatosi da zone di metaplasia intestinale (**esofago di Barret**) o da zone di mucosa intestinale ectopica con localizzazione prevalente nella regione cardiaca o del fondo e con tendenza ad infiltrare verso l'alto o da ghiandole muco secernenti
3. **carcinoma indifferenziato**

gli adenocarcinomi che interessano l'esofago distale e che non sono separati dalla linea Z da un tratto di mucosa indenne vengono considerati neoplasie del cardias e quindi di pertinenza gastrica.

Eziopatogenesi

Zone a più alta incidenza: Normandia, gran Bretagna, Cina, Iran, India, Giappone, Kenya, Sud Africa, Zimbabwe.

In Italia la regione più colpita è il Friuli Venezia Giulia e la Toscana.

La variabilità della distribuzione geografica suggerisce la grande importanza di fattori ambientali e dietetici:

- Iran del Nord (soprattutto donne): bevande calde, spezie ed alcol
- Sud Africa: nitrosamine e aflatossina
- Cina del Nord: carenza dietetica di vitamine e metalli
- Normandia: bevande alcoliche derivate dalle mele che contengono nitrosamine il cui effetto cancerogeno di somma a quello dell'alcol

Fattori predisponenti:

- **Alcol** si associa ad un incremento del rischio soprattutto in caso di consumo di superalcolici (rischio x 25) dovuto al contenuto delle bevande alcoliche di nitrosamine e idrocarburi policiclici cancerogeni
- **Fumo** fumatori rischio x 6, fumo + alcol rischio x 40
- **alimenti caldi e piccanti ?**
- **nitrosamine** contenute in alimenti e bevande (succhi di frutta) si formano dalla reazione delle amine con i nitriti che si trovano normalmente nel cibo e nell'acqua e che vengono aggiunti come conservanti nelle derrate alimentari
- **infezioni** HPV, forse CMV e herpes (infezione di H.P. associata all'adenocarcinoma sembra essere piuttosto una superinfezione)
- **aflatossina** fungo che contamina le derrate alimentari soprattutto in Sud Africa
- **silicio, zinco e rame** che possono contaminare le bevande

- **denutrizione**
- **squilibri alimentari** carenza di fibre e vitamine antiossidanti
- **carenza di vitamina A, B2, C, Zn, Mg**
- **asbesto**
- **radiazioni**

condizioni predisponenti:

- **esofagite da reflusso**
- **acalasia esofagea**
- **esofagite cronica**
- **esofago di Barret**
- **diverticoli esofagei**
- **sclerodermia**
- **polipi**
- **membrane ed anelli**
- **radiazioni** (per radioterapia in corso di tumore mediastinico o al seno)
- **sindrome di Plummer-Vinson**
- **sindrome di Peterson-Kelly**
- **tiliosi di tipo A** malattia ereditaria a trasmissione autosomica dominante caratterizzata da ipercheratosi palmare e plantare associata a papillomi esofagei
- **ingestione di caustici che determina stenosi esofagea**
- **arsenico per psoriasi**

sono condizioni che si associano a riparazione della mucosa e/o a ristagno di cibo che può determinare un contatto prolungato del cancerogeno con il lume esofageo.

anatomia patologica

Il tumore esofageo può essere:

- ❖ **polipoide o vegetante** 60% che aggetta nel lume
- ❖ **ulcerativo o necrotico-ulcerativo** 25% che infiltra le strutture mediastiniche (albero respiratorio, colonna vertebrale, aorta e pericardio)
- ❖ **infiltrativo** 15% che tende a determinare stenosi del lume

sia i carcinomi squamosi che gli adenocarcinomi vengono classificati dal punto di vista istopatologico in base al grado di differenziazione:

grading istopatologico (UICC) del cancro dell'esofago

Gx	Il grado di differenziazione non può essere definito
G1	Ben differenziato
G2	Moderatamente differenziato
G3	Poco differenziato
G4	indifferenziato

Il carcinoma squamocellulare ben differenziato è caratterizzato dalla produzione di perle cornee.

Esiste poi la stadiazione TNM che oltre ai criteri istopatologici tiene conto anche delle indagini strumentali radiografiche e intraoperatorie.

Classificazione clinica post-chirurgica (pTNM)

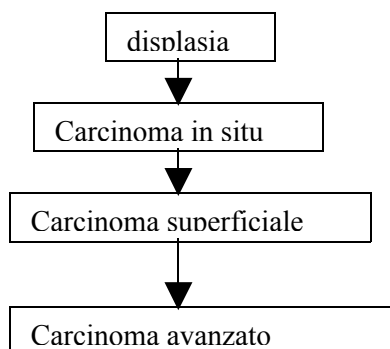
T	Tumore primitivo
TX	Il tumore primitivo non può essere definito
TO	Non ci sono segni del tumore primitivo
Tis	Tumore intraepiteliale (Carcinoma in situ)
T1	Tumore che invade la lamina propria o la sottomucosa (tumore superficiale)
T2	Tumore che invade la muscolare propria
T3	Tumore che invade l'avventizia
T4	Tumore che invade le strutture adiacenti
N	Linfonodi regionali

NX	I linfonodi regionali non possono essere definiti
N0	Non ci sono metastasi nei linfonodi regionali
N1	Metastasi nei linfonodi regionali
M	Metastasi a distanza
MX	Le metastasi a distanza non possono essere definite
M0	Non ci sono metastasi a distanza
M1	Metastasi a distanza

Suddivisione in stadi della neoplasia dell'esofago

Stadio 0	Tis	N0	M0	
Stadio I	T1	N0	M0	Assenza di metastasi linfonodali
Stadio IIA	T2	N0	M0	
	T3	N0	M0	
Stadio IIB	T1	N1	M0	Presenza di metastasi linfonodali
	T2	N1	M0	
Stadio III	T3	N1	M0	
	T4	Ogni N	M0	
Stadio IV	Ogni T	Ogni N	M1	Presenza di metastasi a distanza

La progressione della neoplasia è caratterizzata da diversi stadi:



Il carcinoma in situ è limitato alla membrana basale, non dà mai metastasi, il suo trattamento garantisce una sopravvivenza a 5 anni del 100%.

Il carcinoma superficiale interessa esclusivamente mucosa e sottomucosa ed è già invasivo ed infiltrante a differenza del carcinoma in situ che è quello che non ha ancora oltrepassato la membrana basale.

È associato a metastasi nel 40% dei casi.

La sopravvivenza dopo 5 anni è in media del 50-60% e dipende dalla presenza di metastasi.

Le cellule neoplastiche possono andare in circolo solo quando raggiungono la sottomucosa perché è lì che si trova la rete linfatica.

In un secondo momento vengono veicolate ai linfonodi.

Il carcinoma esofageo è generalmente una neoplasia aggressiva caratterizzata da una facile diffusione in quanto la parete esofagea non è rivestita da sierosa (facile diffusione per contiguità) ed è caratterizzata da una ricca rete linfatica.

La diffusione può avvenire:

- per continuità: longitudinalmente lungo la sottomucosa (rivelabile tramite endoscopia)
- per via ematica: **polmone e fegato**

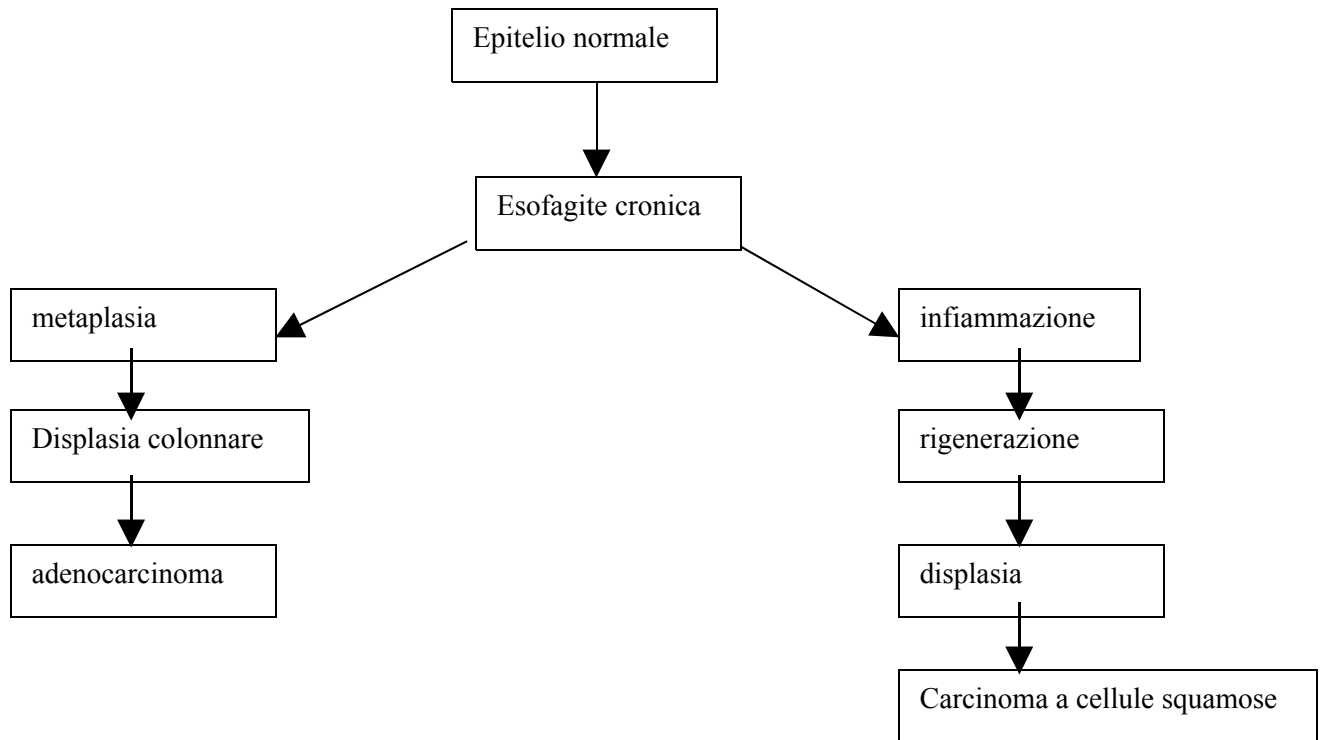
I carcinomi dell'esofago superiore metastatizzano preferenzialmente tramite l'azigos e la vena cava superiore al polmone mentre i carcinomi dell'esofago inferiore metastatizzano preferenzialmente tramite l'anastomosi tra le vene esofagee e la vena gastrica sinistra, affluente della vena porta, al fegato.

- per via linfatica: linfonodi mediastinici superiori, dell'addome superiore o del collo (rivelabile tramite TAC o ecografia)

le neoplasie del terzo superiore dell'esofago metastatizzano ai linfonodi **cervicali**, sovraclaveari, ricorrenziali, paraesofagei, paratracheali, quelle del terzo medio ai linfonodi **mediastinici**, **paratracheali** e **tracheobronchiali** e quelle del terzo inferiore ai linfonodi **gastrici** e **celiaci**.

Non vi è una netta correlazione tra sede della neoplasia e metastasi linfonodali, infatti a causa della fitta rete linfatica sottomucosa le cellule linfonodali possono arrivare virtualmente in ogni stazione linfonodale indipendentemente dalla loro sede.

- per contiguità : **albero tracheo-bronchiale, aorta, pericardio e polmoni**



Clinica

La sintomatologia può essere tardiva e ciò genera un ritardo diagnostico.

I sintomi precoci sono rappresentati da vaghi disturbi della deglutizione e calo ponderale.

Inizialmente si verifica una **disfagia progressiva (ortodossa)** dapprima per i solidi e poi per i liquidi fino alla comparsa di **rigurgito e scialorrea** che è causato da un restringimento del lume che interessa i 2/3 della circonferenza dell'esofago.

La disfagia ingravescente si ha soprattutto nella forma vegetante che può andare in contro a necrosi con ricanalizzazione e miglioramento transitorio della sintomatologia.

Si ha quindi sensazione di bruciore e di corpo estraneo accentuata dal transito alimentare (**odinofagia**), calo ponderale da inanizione.

Il **calo ponderale** che si osserva è più marcato che in altre neoplasie in quanto alla cachessia neoplastica si accompagna anche la difficoltà di alimentazione dovuta alla disfagia.

Il **sanguinamento** soprattutto nella forma ulcerativa raramente dà luogo a melena mentre si ha frequentemente uno stillicidio cronico che determina a lungo andare **anemia**.

Complicazioni dell'infiltrazione tumorale sono il **singhiozzo** per infiltrazione del nervo frenico e la **disfonia** per infiltrazione del laringeo inferiore, **polmoniti ab ingestis** per la formazione di **fistole esofago-tracheali** (si possono avere anche per rigurgito) ed emorragia acuta per infiltrazione dell'aorta.

L'infiltrazione dei plessi nervosi può determinare odinofagia e **dolore retrosternale** irradiato al dorso ed al collo.

L'esame obiettivo è significativo soltanto nelle forme avanzate dove si rileva uno stato anemico e di carenza nutrizionale, un adenopatia metastatica sovraclaveare ed a volte i segni della sindrome da occlusione della vena cava superiore (edema della braccia e del collo con congestione dei circoli collaterali cava-cava).

Natura	inizio	durata	evoluzione	elettività
--------	--------	--------	------------	------------

Funzionale	brusco	incostante	episodica	liquidi
Stenosi cicatriziale	rapido	costante	progressiva	solidi
cancro	lento	costante	progressiva	solidi

Stadiazione della disfagia:

1. normale transito
2. transito agevolato dall'assunzione di liquidi
3. cibi semisolidi
4. liquidi
5. saliva
6. disfagia assoluta

Diagnosi

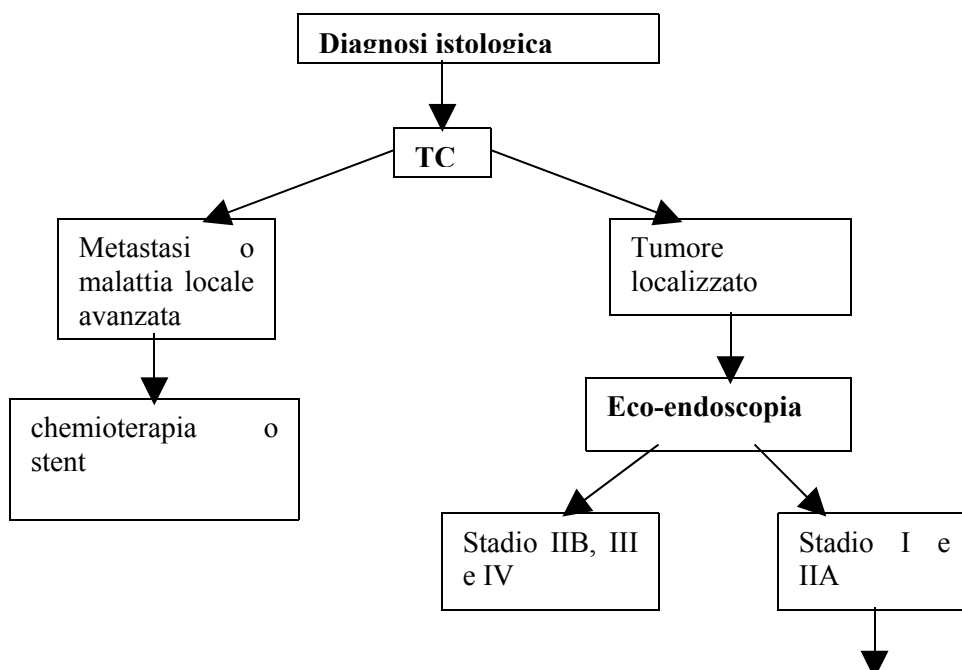
La diagnosi è spesso tardiva in quanto la neoplasia è aggressiva ed ha diffusione rapida ed i sintomi sono aspecifici.

La diagnosi si basa su esami radiografici ed endoscopici:

- **esame radiografico con bario** (pasto baritato) evidenzia eventuali stenosi visibili come zone con un difetto di riempimento localizzato
- L'esame di elezione è l'**EGDS**, che permette di evidenziare le lesioni della mucosa non ancora sintomatiche, che sono erosioni associate ad una profonda infiltrazione simili all'acalasia. Particolarmente importante è l'**eco-EGDS**, cioè l'associazione dell'endoscopio con un ecografo in posizione laterale. E' necessaria l'osservazione del fondo gastrico tramite retrovisione con la torsione dell'endoscopio. L'ecoendoscopia è la prima scelta per la **stadiazione T e N** in quanto analizza l'estensione in profondità (intraparietale ed extraparietale) del tumore ed i linfonodi regionali. Il limite è rappresentato dal fatto che la **sonda non è in grado di oltrepassare la stenosi** in caso di carcinoma stenosante.
- Anche la **TC** è in grado di evidenziare l'estensione parietale del tumore (anche se non è in grado di vedere i tumori della giunzione esofago-gastrica) ma è più importante per valutare l'**estensione locale** del tumore alle strutture mediastiniche e le metastasi, è infatti l'esame di prima scelta nella stadiazione **M** visto che la RM non offre vantaggi
- **Biopsie** multiple o brushing sono fondamentali per la diagnosi istologica

esami importanti per la stadiazione:

- **TC** collo, torace ed addome superiore e **RM** che consentono di valutare l'estensione al mediastino e l'interessamento di stazioni linfonodali
- **Prove di funzionalità respiratoria**
- **Scintigrafia ossea** che mette in evidenza eventuali metastasi ossee
- **Toracoscopia e laparoscopia** per la stadiazione intraoperatoria



operabile

Terapia

Valutazione preoperatoria:

1. condizioni generali
 - Funzione cardiaca
 - Funzione respiratoria
 - Età biologica del paziente (deve essere < 70 anni e con buone condizioni generali)
2. Condizioni locali
 - Assenza di metastasi a distanza
 - Assenza di infiltrazione dell'albero tracheo-bronchiale
 - Estensione longitudinale del tumore < 7 cm
 - Assenza di infiltrazione di organi limitrofi
 - Flemmone (rischio in caso di interessamento del tessuto periesofageo)

Le condizioni che rendono possibile l'intervento chirurgico sono l'**estensione limitata ad un volume resecabile**: in genere lo stadio **I** e **IIA (T3 N0 M0)** vengono operati, il **IIB** e **III** vengono operati come palliazione e il **IV** non viene operato.

L'**esofagectomia** può essere effettuata tramite diversi approcci:

- ✓ **Toracotomia**: meglio destra piuttosto che sinistra perché non si agisce sull'aorta e sull'arco aortico ma si pratica la legatura della azigos
- ✓ **Toracoscopia e cervicotomia sinistra /laparoscopia** (approccio migliore)
- ✓ **Approccio toraco-addominale sinistro**: problematiche legate al dolore post-operatorio ed alla funzionalità respiratoria

Nel carcinoma epidermoidale viene fatta una esofagectomia totale estesa fino allo stomaco e terapia di controllo (radiochemioterapia) mentre nell'adenocarcinoma viene fatta una gastrectomia totale estesa all'esofago.

Viene fatta quindi la ricostruzione del transito alimentare tramite la trasposizione in torace dello stomaco (**esofagogastroplastica**) oppure di un segmento colico o digiunale mobilizzati per via laparoscopica (**esofagocolonplastica o esofagodigunoplastica**), l'intestino tenue è difficile da far arrivare in mediastino soprattutto per la vascolarizzazione complessa.

Terapia palliativa

Nei pazienti non resecabili (stadio IIB, III e IV) l'obiettivo è quello di migliorare la qualità di vita consentendo l'alimentazione per os e migliorando la disfagia.

Trattamento palliativo endoscopico (fatto dal gastroenterologo serve a riaprire il transito):

1. diatermocoagulazione
2. mucosectomia endoscopica
3. terapia fotodinamica
4. protesi per via endoscopica di tipo metallico

Alcuni pazienti possono essere trattati con interventi di tipo **bypass**, anche se non molto frequentemente perché come alternativa alla palliazione endoscopica queste operazioni hanno un rischio troppo alto; comunque si deve eseguire in presenza di una fistola tracheo-esofagea ed ha un effetto maggiore della protesi.

Può essere fatta una **digunostomia nutrizionale** per consentire l'alimentazione.

La **radioterapia** nel trattamento del carcinoma nello stadio I e II ha una efficacia paragonabile alla chirurgia ma con maggior tendenza alla recidiva, oltre il 70%.

Comunque a radioterapia risulta **limitata ai tumori epiteliali, non rispondono gli adenocarcinomi**.

La **chemioterapia**, a differenza della terapia radiante, può essere usata con efficacia anche nel trattamento preoperatorio, migliorando la sopravvivenza (chemioterapia neoadiuvante).

Dispepsia

Viene definita come un dolore e /o malessere persistente o ricorrente localizzato all'addome superiore.

In genere il disturbo viene collegato dal paziente all'assunzione di cibo da cui deriva l'etimologia del nome che significa **maldigestione**.

Esistono 2 tipi di dispepsia:

- **Dispepsia secondaria o organica** le cui cause sono alterazioni organiche, principalmente:
 1. **ulcera peptica**
 2. **reflusso gastroesofageo**
 3. **colecistiasi**
 - **dispepsia idiopatica o funzionale** che non è correlata ad un processo patologico organico
- la prevalenza della dispepsia nella popolazione generale è molto elevata fino al 40%, di cui il 60% soffre di dispepsia funzionale e il 40% di dispepsia organica.

DISPEPSIA FUNZIONALE

Viene distinta in 3 forme:

- **simil ulcerosa** caratterizzata da una sintomatologia simile a quella dell'ulcera peptica: **dolore epigastrico** che spesso migliora con l'assunzione di antiacidi, antisecretori e con l'assunzione di cibo, compare classicamente a digiuno può svegliare il paziente ed è periodico con remissioni e riesacerbazioni
- **simil motoria** caratterizzata da sintomi che derivano da un rallentato svuotamento gastrico: **nausea, vomito, distensione addominale, eruttazioni, sensazione di ripienezza post-prandiale e sazietà precoce**
- **non specifica** in assenza di sintomi specifici

eziopatogenesi

i fattori patogenetici implicati sono molteplici:

- **anomalie motorie**: alterazione del complesso mioelettrico migrante che determina la peristalsi gastrica a digiuno e ipomotilità antrale (dimostrata da studi manometrici) che determina **ritardo dello svuotamento gastrico**
- **anomalie della sensibilità viscerale**: maggiore sensibilità alla distensione gastrica
- **aumento della sensibilità della mucosa alla secrezione acida gastrica**

diagnosi

la diagnosi di DF è essenzialmente di esclusione.

Si basa su EDGS e studio radiologico delle vie digerenti.

Terapia

Accorgimenti dietetici volti ad eliminare cibi che promuovono la secrezione acida o che rallentano lo svuotamento gastrico.

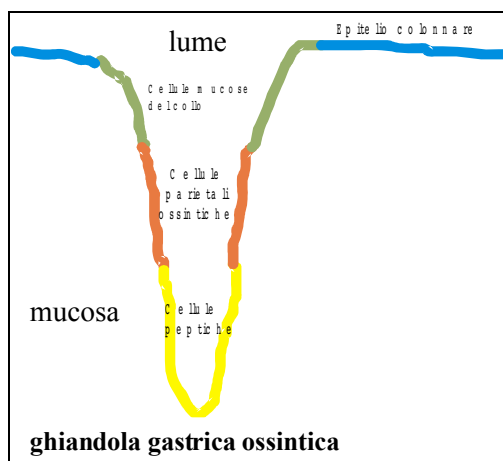
PATOLOGIA GASTRICA

Fisiologia gastrica

Lo stomaco è costituito da due aree anatomo – funzionali: l'area ghiandolare ossintica (presente in corpo e fondo) e l'area ghiandolare pilorica (antro). La prima area è più rappresentata, e secerne, oltre alle mucine protettive, principalmente acido cloridrico e fattore intrinseco. L'area pilorica invece secerne per lo più muco e **gastrina**.

Le cellule che compongono una ghiandola ossintica sono:

- Cellule del colletto o mucipare che secercono **muco**
- Cellule principali o zimogeniche che producono **pepsinogeno**
- Cellule parietali che producono **acido cloridrico e fattore intrinseco**
- Cellule del sistema endocrino gastroenterico che producono diversi ormoni sia endocrini che paracrini. serotonina che stimola la contrazione della muscolatura liscia somatostatina secreta dalle cellule D che inibisce la secrezione di HCl



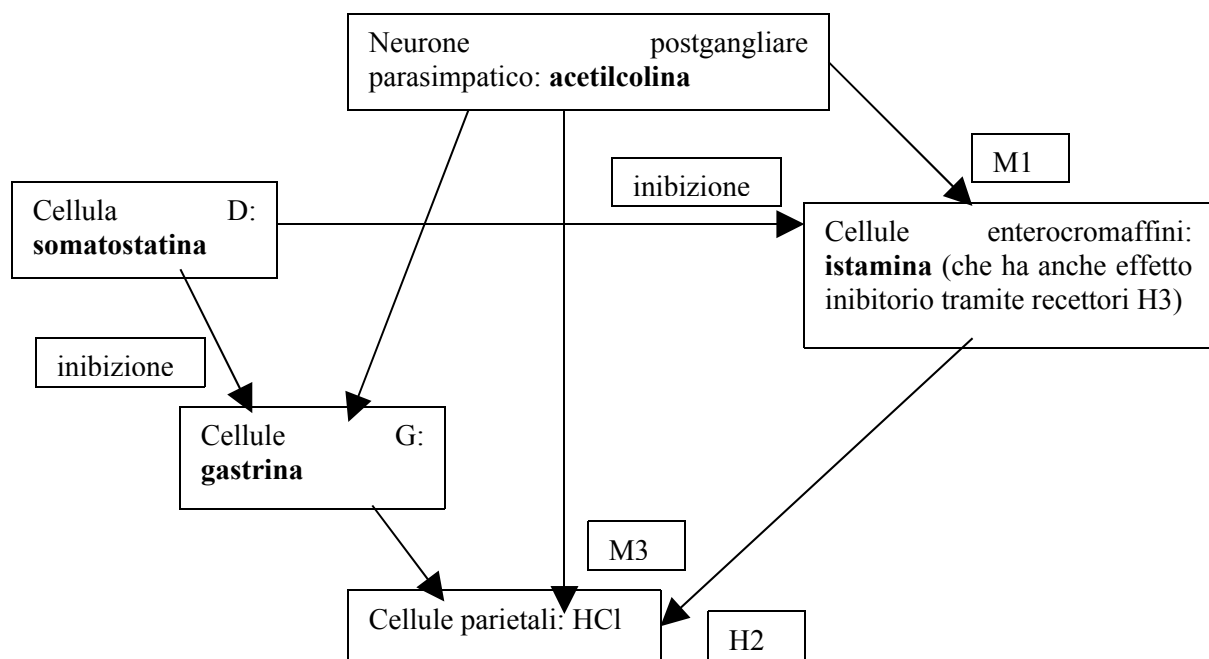
Controllo della secrezione acida

Sostanze che stimolano la secrezione acida (secretagoghi endogeni)

- **Acetilcolina** liberata dalle terminazioni colinergiche
- **Gastrina** prodotta dalle cellule G della mucosa dell'antro e del duodeno
- **Istamina** liberata dalle **cellule enterocromaffini-simili (ECS)** della mucosa gastrica
- **secretina**

Sostanze che inibiscono la secrezione acida:

- **Prostaglandine** che hanno oltre ad una azione antisecretiva anche una azione citoprotettiva
- **prostacicline**
- **Somatostatina**
- **Fattore di crescita dell'epidermide (EGF)**



Le cellule parietali secernono acido cloridrico a circa 160 mOsm, e producono nel contempo ioni bicarbonato responsabili della cosiddetta **onda alcalina**.

Lo schema della secrezione gastrica è rappresentato nelle due figure a sinistra ([vedi schema della secrezione gastrica](#)). I principali stimoli sono la **gastrina**, e la secrezione colinergica del vago.

Entrambe agiscono sulle cellule ECL (*enterochromaffin like cell*), cioè cellule endocrine presenti assieme e spesso a stretto contatto delle cellule parietali.

La Ach inibisce anche la liberazione di somatostatina dalle cellule D antrali.

Il più importante effetto delle cellule ECL è la liberazione di **gastrina**, che agisce sui recettori H₂ stimolando la adenilciclasi, la quale attraverso un meccanismo a cascata che coinvolge una chinasi, attiva la HK Atpasi.

Oltre a questa via, le cellule parietali contengono i recettori per ACH e gastrina, che stimolano la secrezione acida, e per la somatostatina che la inibisce assieme alle PG.

La risposta secretoria gastrica è organizzata in tre fasi: la fase **cefalica**, con mediatore il vago, che è scatenata dalla visione del cibo e dal suo odore. La fase **gastrica** è prodotta da riflessi vago-vagali prodotti dalla distensione gastrica, e la fase **intestinale** è prodotta da riflessi entero – gastrici mediati dal plesso intramurale che produce la stimolazione delle cellule G del tratto antrale, ed è quindi una fase mediata dalla gastrina. Oltre a questo ed indipendentemente dall'alimentazione c'è una secrezione **basale** di acido cloridrico che ha l'apice a mezzanotte ed un minimo alle sette del mattino, e con tutta probabilità è mediata dal vago.<

Barriera mucosa gastrica

È costituita dall'insieme di fattori che garantiscono alla mucosa gastrica di resistere all'effetto corrosivo della secrezione cloridopeptica:

- **Secrezione di muco:** le cellule mucipare superficiali e del colletto dello stomaco e del duodeno secernono un sottile strato di muco che consiste in un gel viso-elastico idrosolubile con un coefficiente di diffusione per gli ioni idrogeno che è $\frac{1}{4}$ di quello dell'acqua ed impermeabile alle grosse molecole come la pepsina, la produzione di muco è stimolata dall'acidità intraluminale e dalla stimolazione vagale e dalle prostaglandine
- **Secrezione di bicarbonati:** le cellule epiteliali grazie all'anidrasi carbonica producono bicarbonati che si posizionano a livello della zona di confina tra la mucosa e lo strato di muco creando un microambiente in grado di tamponare l'acidità. Lo strato di muco inoltre lubrifica in modo meccanico la superficie luminale. La secrezione di bicarbonato dipende dagli stessi stimoli di quella del muco.
- **Barriera epiteliale:** le cellule epiteliali sono unite da giunzioni strette che impediscono la retrodiffusione degli ioni idrogeno, inoltre quando l'epitelio viene leso si ha una rapida riparazione tramite un processo di restituzione in cui le cellule basali migrano verso l'alto andando a colmare le lesioni superficiali
- **Flusso ematico mucoso:** la mucosa gastrica ha un ricco apporto ematico che garantisce substrati per la produzione di bicarbonato e garantisce l'eliminazione degli ioni idrogeno retrodiffusi. Il flusso ematico è regolato da mediatori vasoattivi quali l'NO prodotto dalle cellule endoteliali e le prostaglandine.

GASTRITE

Lesione diffusa della mucosa gastrica identificabile come processo infiammatorio.

La lesione infiammatoria deve essere evidente a livello istologico tramite biopsia (almeno 2 biopsie per via endoscopica a livello dell'antro e del corpo, in caso di lesioni specifiche sono necessarie biopsie addizionali).

Spesso il termine gastrite viene utilizzato per spiegare dei disturbi per lo più transitori di tipo dispeptico che non hanno un corrispettivo morfologico.

A seconda delle caratteristiche cliniche, della gravità della malattia, delle caratteristiche istologiche e della eventuale atrofia si distinguono vari tipi di classificazione.

D'altra parte la lesione anatomica può non dare luogo a dei sintomi clinici.

In base alla morfologia possiamo distinguere:

- **Gastrite acuta:** infiltrato prevalentemente costituito da PMN nella lamina propria o intraepiteliali
- **Cronica:** infiltrato linfomonocitario nella lamina propria
- **Specifica:** morbo di crohn, sarcoidosi, TBC, vasculiti, gastrite eosinofila, gastrite linfocitica

Topograficamente possiamo distinguere:

- **Pangastrite** o tipo AB
- **Gastrite dell'antro** tipo B
- **Gastrite del corpo-fondo** tipo A

Secondo la nuova classificazione si distinguono:

- **Gastrite erosivo emorragica (acuta)**
- **Gastrite non erosiva non specifica (cronica)**
- **Gastrite specifica (cronica)**

GASTRITE EROSIVO-EMORRAGICA O ACUTA

Infiammazione della mucosa di tipo **erosivo** od **emorragico**, con infiltrato cellulare scarso o assente, caratterizzata da angioflogosi e associata ad una manifestazione clinica significativa ed evidente, rappresentata principalmente da:

- **Sanguinamento** determinato dalla presenza di **erosioni** che può manifestarsi come:
 1. **ematemesi/melena**, a volte emorragia improvvisa spesso drammatica, la gastrite erosivo-emorragica rappresenta il 15-25% delle emorragie di origine gastrica
 2. stitico cronico che determina una **anemia sideropenica**
- **epigastralgia**

- **dolore a livello dei quadranti superiori dell'addome**
- **nausea**
- **vomito**

Le cause della gastrite acuta sono principalmente:

- Stress
- Helicobacter ed altri agenti infettivi
- FANS
- Chemioterapici (riducono il turnover cellulare)
- Alcool (l'**etanolo** danneggia la membrana cellulare, riduce la sintesi di muco e altera i capillari della sottomucosa determinando danno ischemico)
- Fumo (vasocostrizione con danno ischemico)
- Caustici
- Traumi (intubazione, sondino naso-gastrico)
- agenti fisici
- reflusso biliare (acidi biliari hanno azione simile ai FANS)
- Radiazioni ionizzanti (riduzione del turnover cellulare + danno vascolare: ialinosi)
- Ischemia (blocco delle attività protettive della mucosa, retrodiffusione degli ioni H⁺)
- Gastrectomia
- Forme idiopatiche

Gastrite ischemica

È determinata da ipovolemia, ustioni gravi o traumi o emboli che compromettono la vascolarizzazione gastrica.

Tutti questi eventi possono causare una gastrite acuta o delle lesioni più localizzate dette **ulcere da stress** che sono localizzate prevalentemente nella regione del corpo-fondo.

Lo **stress** determina liberazione di catecolamine che determinano vasocostrizione del distretto splancnico ed una inibizione dell'effetto protettivo esercitato dalle prostaglandine sulla mucosa.

Clinicamente la gastrite ischemica si manifesta dopo 10 giorni circa dall'evento ischemico con ematemesi e/o melena.

Gastrite corrosiva

È determinata dall'ingestione accidentale o a scopo suicida di **acidi e basi forti, fenoli, solventi organici, alcol e cloruro di mercurio**.

Inizialmente si ha edema e poi guarigione tramite un processo di **retrazione cicatriziale** che determina una progressiva stenosi della regione antrale e prepilorica.

Possibili complicanze sono la perforazione, la peritonite e l'emorragia massiva.

Gastrite da farmaci

L'acido acetilsalicinico e gli altri farmaci antiinfiammatori non steroidei (**FANS**) agiscono tramite diversi meccanismi:

- Inibiscono la produzione di prostaglandine agendo sull'enzima ciclossigenasi e riducendo quindi il loro effetto citoprotettivo
- Accelerano il turnover e l'esfoliazione della mucosa
- Alterano la barriera epiteliale interferendo con le giunzioni intercellulari

Gli **steroidi**:

- Riducono il turnover epiteliale
- Riducono la produzione di muco

Alcuni farmaci inoltre agiscono riducendo la vascolarizzazione della mucosa gastrica.

Anatomia patologica

Secondo l'anatomia patologica le gastriti acute si possono distinguere in:

- Sieroso-catarrale
- Emorragica

- erosiva

Nelle forme più lievi la lamina propria mostra soltanto un edema moderato ed una lieve iperemia.

La presenza di infiltrato costituito da PMN intraepiteliale indica attività.

Nelle forme più gravi di danno alla mucosa si verificano **erosioni** cioè soluzioni di continuo della mucosa che non oltrepassano la muscolaris mucosae (accompagnate da un notevole infiltrato infiammatorio e dall'estrusione nel lume di un essudato infiammatorio contenente fibrina).

Si può osservare il denudamento di ampie aree di mucosa gastrica ma l'interessamento è **superficiale** e raramente il processo colpisce l'intero spessore della mucosa tranne che in caso di ulcera da stress.

L'emorragia può insorgere indipendentemente generando delle punteggiature scure sulla mucosa iperemica oppure in associazione con una erosione.

Diagnosi

L'esame obiettivo nella maggior parte dei casi risulta negativo, ci può essere presenza di dolorabilità nei quadranti superiori dell'addome o presenza dei segni di anemizzazione.

Vi può essere presenza di sangue nelle feci o nell'aspirato gastrico.

La diagnosi è fondamentalmente basata sull'**endoscopia** che è in grado di caratterizzare la lesione:

- Iperplasia
- Atrofia
- Visibilità della vascolarizzazione intramurale
- Petecchie sanguinanti
- Edema
- Eritema
- Friabilità
- Essudato
- Erosioni superficiali
- Erosioni di rilievo
- Nodularità

Categorie di gastrite endoscopica secondo la classificazione di Sidney:

1. atrofica
2. emorragica
3. da reflusso
4. iperplasica
5. eritematosa
6. erosiva superficiale
7. erosiva

la **radiografia DC** evidenzia multiple lacune del velo baritato corrispondenti alle erosioni.

terapia

- farmaci **antisecretivi** (H2 antagonisti in genere ranitidina)
- **inibitori della pompa protonica** (omeprazolo)
- **antiacidi** (idrossido di alluminio e di magnesio)

nei casi in cui il sanguinamento è grave è consigliabile l'infusione di **vasopressina** e **somatostatina**.

In alcuni casi è necessario il trattamento chirurgico (gastrectomia).

GASTRITE CRONICA

Infiammazione della mucosa con infiltrato costituito prevalentemente da **linfociti** e **plasmacellule**, segni clinici poco evidenti.

Possono essere distinte in forme **non specifiche**, primitive e che possono presentare metaplasia intestinale, o in forme **specifiche**, secondarie cioè ad altre patologie.

La forma cronica della gastrite inizia come una evoluzione della gastrite **superficiale** (che interessa cioè soltanto 1/3 superficiale della mucosa): in essa le lesioni infiammatorie sono limitate alla lamina propria della mucosa, e le ghiandole epiteliali sono separate da infiltrato cellulare ed edema.

In questo stadio le ghiandole sono intatte e conservate, anche se si può avere una diminuzione del numero delle cellule mucipare e della loro attività.

L'infiltrato infiammatorio è caratterizzato da linfociti e plasmacellule, la presenza di PMN a livello dello strato epiteliale superficiale e ghiandolare indica attività (**gastrite cronica attiva**).

Successivamente, si ha una gastrite **atrofica**, che inizia con l'estensione in profondità dell'infiltrato che interessa tutto lo spessore della mucosa e finisce per distruggere e separare le ghiandole fra di loro.

L'infiltrato infiammatorio aumenta fino a formare aggregati linfoidi simili a centri germinativi.

Questo processo inizia in genere dall'antro e si estende in senso prossimale fino a interessare fondo e corpo gastrico.

Il quadro completo è quello dell'**atrofia gastrica** (lieve, moderata e grave) con una diminuzione della mucosa, dell'infiltrato a spese del connettivo.

Macroscopicamente inizialmente la mucosa si presenta arrossata e mostra una trama vascolare più grossolana rispetto alla mucosa normale.

La perdita della strutture ghiandolari corrisponde all'appiattimento delle pliche e all'assottigliamento della mucosa.

Alternativamente l'infiammazione può creare una mucosa di aspetto rugoso con pliche ispessite che mima una iperplasia ma in realtà è indice di una notevole attività (l'ispessimento è dato dall'infiltrato infiammatorio).

Con l'evoluzione della malattia, si osserva una **metaplasia intestinale** di tipo colonnare, distinguibile in tre gruppi:

	istologia	Istochimica
Metaplasia intestinale di tipo I (MI completa tipo piccolo intestino)	Cellule colonnari (non secernenti, mature, assorbenti) cellule goblet	Mucine neutre PAS+ sialomucine
Metaplasia intestinale tipo II (MI incompleta tipo grosso intestino)	Cellule colonnari (secernenti, mature, non assorbenti) cellule goblet	Mucine neutre PAS+ Sulfomucine Sialomucine + sulfomucine
Metaplasia intestinale tipo III (MI immatura, tipo grosso intestino)	Cellule colonnari (secernenti, immature, non assorbenti) cellule goblet	Sulfomucine Sialomucine + sulfomucine

Il tipo I è associato ad un rischio di tumore basso mentre il tipo II e III sono associati ad un rischio più elevato di tumore quando si ha secrezione di **sulfomucine**.

Nelle gastriti croniche di lunga durata inoltre l'epitelio può andare incontro a **displasia** con evoluzione a **carcinoma** (rischio di carcinoma del 2-4% entro 10 anni).

Si possono anche avere modificazioni rigenerative simili alla displasia: in caso di sovrapposizione di una forma attiva infatti si ha la formazione di erosioni che vanno incontro a guarigione tramite un processo di iperplasia rigenerativa detta ipoplasia rigenerativa atipica.

Questa al contrario della displasia è una lesione di tipo riparativo non è precancerogena anche se il rischio di cancro è aumentato.

Gastrite associata ad *Helicobacter Pylori*

In passato veniva classificata come **gastrite B**, è la forma più comune di gastrite cronica specifica.

Colpisce inizialmente l'**antro** ma tende ad estendersi al fondo e al corpo con il passare del tempo, circa 15-20 anni, portando alla fine ad un quadro di atrofia gastrica generalizzata.

L'incidenza è elevatissima, raggiunge il 78% nei soggetti oltre i 50 anni e praticamente il 100% nei soggetti oltre i 70 anni.

Il 50% dei soggetti adulti presenta infezione che nel 30% dei casi è asintomatica e nel 20% dei casi è associata alla presenza di gastrite.

L'agente eziologico è l'*Helicobacter Pylori* un bacillo gram – asporigeno a forma di S.

La colonizzazione dell'H.P. della mucosa gastrica danneggiata da altri fattori porta ad uno stato di ritardata guarigione ed infiammazione cronica della mucosa.

L'H.P. è presente nel 95% delle forme di gastrite cronica attiva e nel 45% delle forme di gastrite cronica quiescente.

I microorganismi si trovano nello strato superficiale di muco e tra i microvilli delle cellule epiteliali ma non invadono la mucosa.

La loro distribuzione può essere focale ed irregolare con aree di massiccia colonizzazione adiacenti ad aree in cui sono assenti.

I microrganismi sono assenti nelle aree di metaplasia intestinale.

Il batterio colonizza lo stomaco, in modo proporzionale alle lesioni incontrate, ma tende a scomparire quando si ha la progressione ad atrofia gastrica.

Il reperto infiammatorio tipico è caratterizzato da **infiltrato infiammatorio nella mucosa, prodotto da PMN che non supera la lamina propria.**

La malattia evolve verso gastrite atrofica multifocale, atrofia gastrica completa, o metaplasia intestinale.

Il trattamento con antiacidi inibitori H₂ provoca un peggioramento del quadro clinico.

La gastrite da Helicobacter è epidemiologicamente correlata al cancro dello stomaco, anche se non si è ancora identificato un meccanismo di azione diretto del batterio, che probabilmente agisce in maniera indiretta con l'infiammazione.

I meccanismi con cui si pensa possa agire il batterio sono:

- Modificazioni della composizione del muco gastrico con aumento della sensibilità della mucosa
- Favorisce la secrezione di composti cancerogeni nitrosi
- Infiammazione della mucosa gastrica che produce iperplasia
- Sviluppo del tessuto linfatico associato alla risposta immune (**aumento del rischio per MALT**)

La funzione gastrica appare compromessa, la secrezione acida dopo stimolo è ridotta e si ha anche una riduzione di gastrina in caso di atrofia antrale.

Gastrite autoimmune

Corrisponde nella vecchia classificazione alla **gastrite A**, è una delle forme più rare, che colpisce specificamente **corpo e fondo**.

È una forma ereditaria a trasmissione autosomica dominante spesso associata a morbo di Addison o tiroidite di Hashimoto.

La gastrite atrofica autoimmune si associa spesso alla presenza di Ab anti cellule parietali e anti fattore intrinseco, ed è spesso associata alla **anemia perniciosa di Addison Biermer**.

In più del 50% dei casi di gastriti di tipo A c'è anemia perniciosa.

Infatti le cellule che secernono il FI sono le stesse che producono HCl.

La distruzione delle cellule parietali determina **acloridria** che può causare anche anemia Fe carenziale.

La riduzione della produzione di HCl determina inoltre un aumentato stimolo alla produzione di gastrina con conseguente **ipergastrinemia**.

L'aumento della secrezione della gastrina può produrre una iperplasia delle cellule ECL con produzione di un tumore carcinoide.

La diagnosi viene fatta tramite lo studio della secrezione acida basale e sotto stimolo e tramite il dosaggio di gastrina e Ab anti-cellule parietali.

Altre forme di gastrite cronica non specifica sono:

- 1 **Tossica da abuso di fumo-alcool**
- 2 **Post chirurgica: da reflusso duodeno-gastrico**
- 3 **Da radiazioni**

Elementi distintivi delle varie forme (classificazione):

Localizzazione:

- Gastrite del corpo (tipo A)
- Gastrite dell'antro (tipo B)
- Pangastrite

Reperti endoscopici:

- Atrofica
- Emorragica
- Da reflusso
- Iperplastica
- Eritematosa
- Erosiva superficiale

- Erosiva profonda

Tipo di infiltrato:

- mononucleato: fase di quiescenza
- PMN: fase attiva

Clinica

La gastrite cronica si presenta nella maggior parte dei casi **asintomatica**.

Nel caso in cui le lesioni si siano evolute verso la atrofia gastrica si ha **dispepsia e anorresia**.

Nei soggetti con gastrite cronica vi è un rischio 10 volte maggiore di contrarre **ulcera peptica** soprattutto a livello duodenale, in questi casi la sintomatologia è quella caratteristica di questa complicanza.

La maggior parte dei pazienti con ulcera gastrica o duodenale infatti ha una gastrite cronica che permane dopo la guarigione dell'ulcera e suggerisce che la gastrite sia la patologia primitiva.

La gastrite cronica inoltre è associata ad un aumentato rischio di **adenocarcinoma gastrico di tipo intestinale** (rischio del 2-4%).

Diagnosi

La diagnosi viene fatta tramite **endoscopia e biopsia**.

Alla **radiografia DC** lo stomaco assume una configurazione tubulare ed è poco distensibile (diagnosi differenziale con la linite plastica), le pliche sono scarse o assenti ed il disegno areolare è ridotto.

GASTRITI CRONICHE SPECIFICHE

- **Gastrite linfocitica:** infiltrato superficiale della mucosa da parte di cellule linfatiche T e di plasmacellule che non infiltrano la mucosa. Il paziente è asintomatico, ma alla EGDS risultano delle aree nodulari con una depressione centrale, che ricoprono ed ispessiscono le pliche gastriche. Sembra correlata al morbo celiaco e si cura con corticosteroidi o cromoglicato sodico.
- **Gastrite eosinofila:** infiltrato eosinofilo molto intenso, che si accompagna ad eosinofilia periferica, e che può interessare la mucosa, la sottomucosa o lo strato muscolare, oppure estendersi a tutto lo spessore del viscere. Si manifesta principalmente nell'antro, dove raramente si crea ispessimento della parete tale da provocare problemi di svuotamento. Disturbo più frequente è dolore epigastrico con nausea e vomito, e risponde bene ai glucocorticoidi.
- **Gastrite granulomatosa infettiva:** istoplasmosi, candida, sifilide e TBC.
- **Gastrite granulomatosa secondaria al morbo di Crohn.**
- **Gastrite da linfoma gastrico**

ULCERE ACUTE O DA STRESS

Sono soluzioni di continuo della mucosa che si verificano acutamente in condizioni di stress che possono essere limitate alla muscolaris (**erosioni**) o possono interessare tutto lo spessore della mucosa (**ulcere vere e proprie**).

Al contrario delle ulcere peptiche croniche le ulcere da stress sono lesioni circoscritte che non hanno una base infiammatoria nella mucosa circostante (cioè non si associano a gastrite cronica?).

Si riscontrano in diverse condizioni:

- **ustioni o traumi severi** (ulcere di Curling)
- **sepsi**
- condizioni di **ipertensione endocranica** (traumi e tumori cerebrali, emorragia cerebrale): ulcere di Cushing
- **interventi chirurgici intracranici**
- **shock**
- **assunzione eccessiva di CCS o FANS**

per quanto riguarda l'eziopatogenesi la causa principale è la vasocostrizione splanchnica indotta dallo stress che determina una condizione di **ischemia** della mucosa gastrica con conseguente riduzione dei meccanismi di protezione (barriera mucosa gastrica).

Inoltre l'**acidosi** sistemica che è un reperto comune a tutti questi quadri clinici può contribuire alla compromissione della mucosa abbassando il PH intracellulare delle cellule mucose.

Nel caso delle lesioni intracraniche è stata ipotizzata la stimolazione diretta dei nuclei vagali con ipersecrezione gastrica causata dall'ipertensione intracranica.

Le lesioni acute sono in genere lesioni piccole, circolari, di solito con un diametro inferiore al cm. In genere sono erosioni, raramente si tratta di vere e proprie ulcere. A differenza delle ulcere croniche le ulcere acute possono essere localizzate ovunque nello stomaco e nel duodeno e sono in genere multiple. In genere sono concentrate sul fondo gastrico e in seguito si estendono anche al corpo, mentre l'antro è di solito risparmiato. La base dell'ulcera è in genere di colore bruno per la presenza di sangue digerito dalle secrezioni acide. Il disegno placale non è modificato e i bordi ai margini non sono induriti, non è presente né cicatrizzazione né ispessimento della parete dei vasi sanguigni, a differenza dell'ulcera cronica. La guarigione avviene tramite riepitelizzazione completa non appena sono stati eliminati i fattori causali. Non si ha quindi tendenza alla recidiva al contrario di quanto avviene per l'ulcera peptica (?). La completa riparazione può richiedere alcuni giorni o diverse settimane. Le ulcere da stress possono essere asintomatiche o creare una emergenza emodinamica perché associate a **sanguinamento massivo**. L'emorragia inizia in genere 6-7 giorni dopo il trauma o il processo settico ma a volte può apparire più precocemente. Il fattore decisivo per il decorso clinico è rappresentato dalla correzione delle condizioni di base che costituiscono il fattore causale dell'ulcera. La prevenzione viene attuata tramite **infusione continua di inibitori della pompa protonica** (40 mg al giorno) o **ranitidina** (300 mg nelle 24 ore) o somministrazione continua intragastrica di antiacidi tramite sondino. In caso di emorragia il trattamento d'elezione è l'emostasi per via endoscopica, altrimenti si procede al trattamento chirurgico (vagotomia + antrectomia). Terapia del sanguinamento: bolo di omeprazolo di 80 mg seguito da infusione continua di 8 mg/ora.

MALATTIA DI MENETRIER O GASTITE IPERTROFICA GIGANTE

È una malattia idiopatica che si manifesta più frequentemente nei maschi nella 4-6° decade di vita anche se occasionalmente può presentarsi in età infantile. È caratterizzata dall'ipertrofia della mucosa gastrica con **pliche giganti** presenti nel corpo e nel fondo ed assenti nell'antro. Istologicamente è presente **ipertrofia ghiandolare**, le cellule mucipare sono notevolmente aumentate in numero mentre le cellule principali e parietali sono ridotte. Ne consegue una **ipersecrezione di muco** ed una forte perdita nel lume gastrico di proteine (enteropatia protido-disperdente) con secrezione acida ridotta o assente. Sebbene la malattia possa essere asintomatica in genere produce fastidio epigastrico, diarrea, perdita di peso e a volte sanguinamento dovuto all'erosione superficiale delle pliche. Nelle forme più gravi compare **ipoproteinemia** con edemi diffusi e perdita di peso. La **radiografia DC** evidenzia l'ipertrofia delle pliche che fanno assumere alla mucosa un **aspetto cerebroide**. Nelle forme gravi è indicata la terapia chirurgica che consiste in una gastrectomia totale, nei casi meno gravi invece viene fatto un trattamento medico di attesa prevalentemente dietetico.

DUODENITI

Condizione infiammatoria della mucosa intestinale non associata a cause specifiche. Istologicamente sono caratterizzate dalla presenza di un infiltrato prevalentemente linfomonocitario associato a modificazioni strutturali della mucosa (riduzione dei villi, riduzione ed appiattimento delle cripte). Possiamo distinguere:

- **Forma idiopatica**
- **Forma specifica**
 - infettiva
 - HP positiva
 - HP negativa
 - non infettiva

NB: l'**Helicobacter Pylori** si può trovare solo in caso duodenite con metaplasia gastrica.

Forme specifiche infettive

- batteri
- virus
- funghi (candida)
- parassiti (giardia evidenziabile nel succo duodenale e criptosporidium in pazienti con immunodeficienza)

forme non specifiche non infettive

- morbo celiaco (diagnosticabile tramite endoscopia che rivela atrofia duodenale o biopsia a livello delle valvole conniventi che rivela un appiattimento con tipico aspetto a carta geografica)
- morbo di Crohn
- porpora di S.H.
- morbo di Wipple
- vasculiti
- gastroenterite eosinofila

duodenite da stress o duodenite erosivo-emorragica

si associa alla gastrite erosiva-emorragica ed è infatti provocata dalle stesse cause:

- traumi
- ustioni estese
- insufficienza renale cronica
- infarto miocardico

forme iatrogene

- chirurgia delle vie biliari e del pancreas
- ERCP
- Radiazioni
- Agenti corrosivi
- Farmaci

Anatomia patologica

Le duodeniti possono anche essere classificate in base all'estensione della lesione infiammatoria sulla mucosa in:

- ❖ **superficiale** localizzazione dell'infiltrato infiammatorio a livello dei villi che presentano accorciamento e deformazione
- ❖ **atrofica** riduzione dello spessore della mucosa con costante atrofia dei villi, le cripte sono ridotte o scomparse
- ❖ **interstiziale** infiltrato infiammatorio a livello delle cripte

si può fare anche una classificazione endoscopica:

- ❖ grado 0 : mucosa indenne
- ❖ grado 1 : mucosa edematosa
- ❖ grado 2 : mucosa iperemica
- ❖ grado 3 : mucosa petecchiale
- ❖ grado 4 : erosione della mucosa

clinica

la duodenite può essere asintomatica o presentare manifestazioni cliniche che possono essere suddivise in:

- **simil motorie**: gonfiore, meteorismo, digestione lenta e prolungata
- **simil ulcerativa**: manifestazioni che simulano l'ulcera

terapia

1. forme con componente dispeptica predominante
 - antisecretori
 - antiacidi
 - procinetici
 - accorgimenti dietetici
2. forme con componente dolorosa prevalente

- antisecretori
- antiacidi
- ansiolitici

In caso di presenza di H.P. è indicata una terapia specifica nei confronti del batterio.

ULCERA PEPTICA

È una lesione di continuo circoscritta della parete dello stomaco (**ulcera gastrica**) o del duodeno (**ulcera duodenale**) ma che può verificarsi in qualunque zona del tratto GI esposta alla secrezione cloridopeptica.

A differenza dell'erosione che è più superficiale, l'ulcera si estende oltre la muscolaris mucosae.

A differenza dell'ulcera da stress l'ulcera peptica è una lesione cronica.

È prodotta dall'azione aggressiva della secrezione cloridopeptica quando questa supera la capacità difensiva della mucosa stessa.

La lesione tende a cicatrizzare spontaneamente, ma dopo la cicatrizzazione tende facilmente a recidivare dando luogo ad una malattia cronica (**malattia peptica**).

L'ulcera peptica è estremamente frequente colpendo il **10%** della popolazione, l'età più colpita è la 5° e la 7° decade, M:F=1:1 anche se in alcune aree sono più colpiti i maschi.

Sedi di insorgenza:

tipiche

- **regione pilorica** a livello della piccola curvatura nella zona di passaggio tra antro e corpo (**angulus**) dello stomaco dove la mucosa antrale è esposta all'azione dell'acido (ulcera gastrica)
- **bulbo duodenale** soprattutto nella parete anteriore, tra la mucosa antrale e il duodeno in vicinanza del piloro, dove l'acido non è stato ancora neutralizzato (ulcera duodenale)

atipiche

- esofago distale (ulcera da reflusso gastroesofageo)
- duodeno distale e digiuno (sindrome di Zollinger-Ellison)
- altre regioni dello stomaco
- tratti del tubo digerente anastomizzati con lo stomaco (digiuno, esofago)
- diverticolo di Meckel quando contiene mucosa gastrica ectopica

l'ulcera duodenale è più frequente dell'ulcera gastrica con un rapporto 4:1.

In genere l'ulcera è unica anche se il 5% dei pazienti con ulcera gastrica presenta poi ulcera duodenale e il 20% dei pazienti con ulcera duodenale presenta poi ulcera gastrica.

Si possono osservare ulcere multiple in corso di sindrome di Zollinger-Ellison.

Eziopatogenesi

La fisiopatologia dell'ulcera peptica è considerata la risultante del bilancio a livello della mucosa gastroduodenale tra:

- fattori aggressivi :

1. **acido**

2. **pepsina**

3. **fumo** ritarda la guarigione e facilita la recidiva, agisce alterando il flusso sanguigno tramite vasocostrizione

4. **acidi biliari** in ambiente acido si comportano come molecole non ionizzate che hanno una azione detergente sulla membrana cellulare delle cellule epiteliali

5. **ischemia**

6. **FANS**

7. **ipossia**

8. **Helicobacter Pylori**

- Fattori protettivi :

1. **bicarbonato**

2. **muco**

3. **flusso sanguigno**

4. **fattori di crescita**

5. **turnover cellulare**

6. **prostaglandine** (agirebbero stimolando la secrezione di muco e bicarbonati ed il flusso ematico locale)

importanti sembrano anche essere **fattori genetici** che predispongono alcuni individui all'insorgenza dell'ulcera; è stata infatti osservata una familiarità: figli di genitori con ulcera gastrica hanno un rischio triplicato di andare in contro a questa malattia, il rischio è inoltre specifico cioè riguarda esclusivamente l'ulcera gastrica o quella duodenale.

Si è notato infine che l'ulcera duodenale è di più frequente riscontro nei pazienti con cirrosi alcolica, BPCO, insufficienza renale cronica e iperparatiroidismo.

In queste ultime 2 condizioni sembra essere l'ipercalcemia a stimolare la secrezione di gastrina e di conseguenza la secrezione acida gastrica.

Possiamo classificare in base ai fattori patogenetici principalmente interessati le malattie peptiche in:

- forme comuni:
 1. **associate ad Helicobacter Pylori**
 2. **associate a FANS**
- forme rare
 1. da ipersecrezione acida
 2. da infezione
 3. da radio o chemioterapia
 4. da insufficienza vascolare
 5. associate a vasculite

L'**Helicobacter Pylori** rappresenta il maggior imputato nello sviluppo dell'ulcera peptica (teoria infettiva dell'ulcera) essendo presente nel 90% dei pazienti con ulcera duodenale e nel 80% di pazienti con ulcera gastrica nonché nel 90-95% dei pazienti con gastrite cronica che sembra invariabilmente precedere la formazione dell'ulcera peptica.

Criterio ex adjuvantibus: eliminando l'Helicobacter Pylori si ha guarigione dell'ulcera e un minor tasso di recidiva.

Inoltre il fatto che l'ulcera duodenale si trovi esclusivamente in zone di metaplasia gastrica conferma il ruolo eziopatogenetico dell'H.P.

L'Helicobacter Pylori è presente anche nella **dispepsia funzionale o non ulcerativa** caratterizzata da sintomatologia dispeptica senza riscontro anatomico di ulcera.

Il batterio determina un danno alle cellule epiteliali rendendole più suscettibili all'azione della secrezione cloridopeptica.

L'azione lesiva è sia diretta (effetto citotossico) che indiretta tramite il richiamo di cellule infiammatorie.

Il batterio si localizza sulla superficie della mucosa subito al di sotto dello strato di muco.

In questa sede vi è infatti un accumulo di nutrienti e in particolare urea che viene idrolizzata tramite l'ureasi con produzione di ammoniaca che neutralizza l'effetto battericida dell'acidità gastrica e crea un microambiente favorevole alla crescita del germe.

L'ammoniaca stimola inoltre la produzione di gastrina con conseguente aumento dell'acidità gastrica.

Oltre all'ureasi l'H.P. produce altri enzimi in grado di produrre il danno tossico diretto sulle cellule epiteliali.

La catalasi riduce l'effetto battericida dei radicali dell'O₂ liberati dai PMN, la lipasi e la fosfolipasi danneggiano i lipidi di membrana e la proteasi determina la distruzione delle glicoproteine del muco.

Le componenti antigeniche del germe inoltre evocano una risposta infiammatoria con richiamo di PMN e macrofagi.

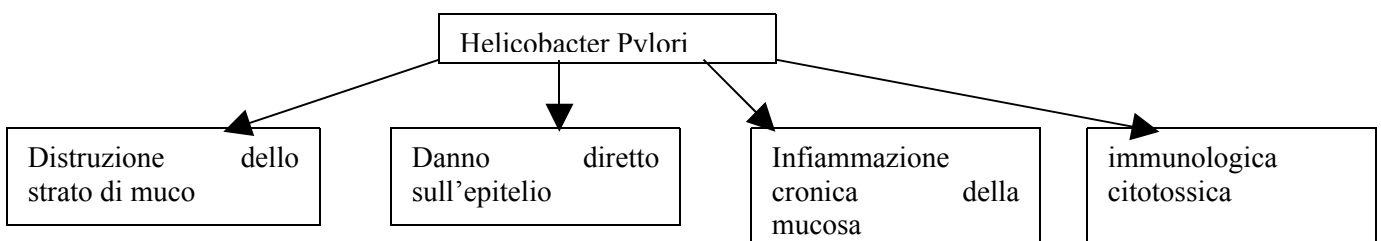
I PMN liberano la mieloperossidasi che in presenza di NH₄ ed acido ipocloroso forma la monocloramina che danneggia e cellule epiteliali.

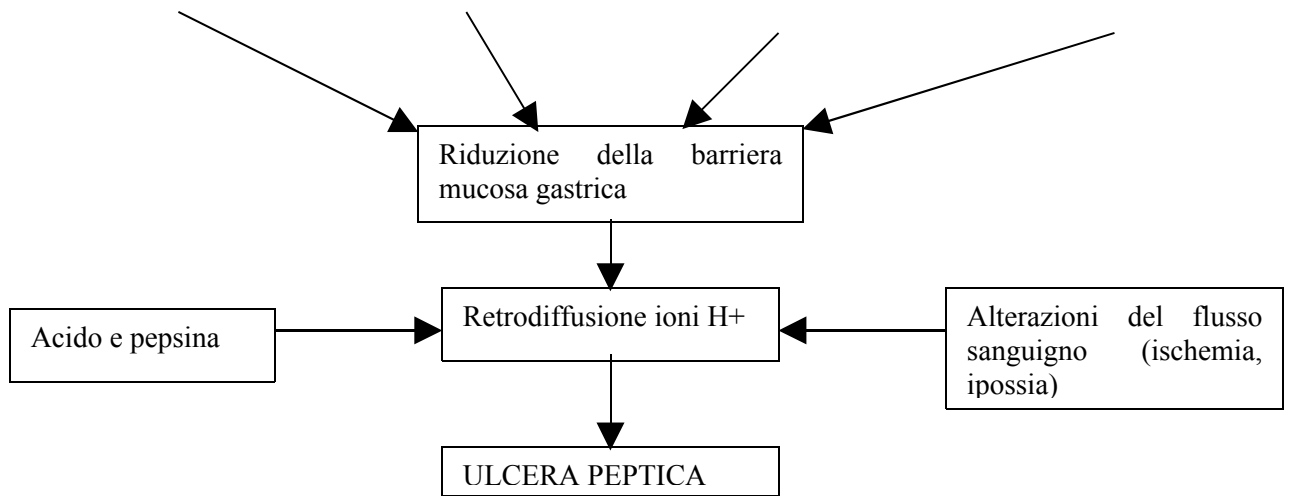
Oltre alla risposta cellulomediata vi è inoltre una risposta di tipo umorale con produzione di IgG in quantità proporzionale alla carica batterica che tendono a scomparire con l'eradicazione del germe.

Anche la mucosa infiammata è più sensibile all'azione della secrezione cloridopeptica.

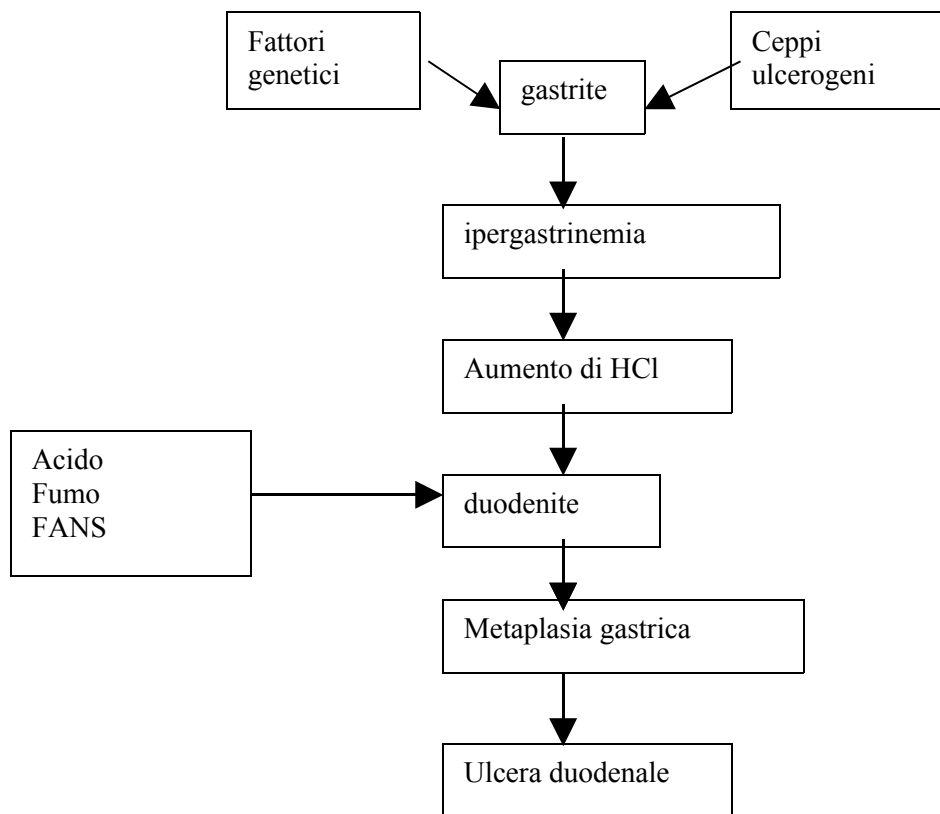
Infine l'H.P. produce fattori che attivano le piastrine e ciò unito al danno citotossico che si ha anche a carico delle cellule epiteliali determina l'occlusione trombotica dei capillari superficiali.

In conclusione quindi il danno citotossico diretto e la reazione infiammatoria cronica indotta dal germe determinano una riduzione delle capacità di difesa nei confronti di altri agenti ulcerogeni:





È probabilmente l'infezione da parte di ceppi virulenti di H.P.(ceppi ulcerogeni) in un individuo geneticamente predisposto che determina la genesi dell'ulcera.



L'ulcera duodenale risulta correlata nel 90% dei casi all'infezione da Helicobacter Pylori il quale è in grado di colonizzare la mucosa duodenale solo in caso di metaplasia gastrica.

Inoltre nella maggior parte dei casi l'ulcera duodenale è correlata alla gastrite cronica H.P. positiva.

Si ritiene che la flogosi indotta dal germe a livello antrale determini una riduzione del rilascio di somatostatina indotta dalla distruzione delle cellule D, con conseguente ipergastrinemia e aumento della secrezione acida gastrica.

Alcuni pazienti con UD tuttavia sono normosecretori, si ritiene quindi che in questo caso sia la ridotta secrezione di bicarbonati a livello duodenale a determinare il danno mucoso da parte dell'acido in questa sede.

In ogni caso l'ipersecrezione acida o il ridotto tamponamento dell'acidità sono responsabili del formarsi di aree di metaplasia gastrica duodenale su cui si impianta l'H.P. con conseguente duodenite e ulcera duodenale.

Nei soggetti H.P.-negativi lo sbilanciamento tra fattori protettivi e aggressivi è principalmente provocato dall'uso cronico di FANS.

Le principali cause di **ulcera gastrica** sono rappresentate da:

- **infezione da H.P.**
- **diminuzione del tono dello sfintere pilorico con reflusso duodeno-gastrico**
- **rallentato svuotamento gastrico**
- **reflusso duodeno-gastrico**
- **FANS**
- **Fumo**
- **Alcol**
- **Stress psicologico**

La principale causa di **ulcera duodenale** è rappresentata dall'**aumentata secrezione di acido cloridrico** secondaria a:

- Aumento del numero di cellule parietali
- Aumento della secrezione acida basale
- Aumento della secrezione acida in risposta al pasto
- Ipergastrinemia postprandiale
- Alterazione del meccanismo di inibizione del rilascio di gastrina
- Aumentata sensibilità delle cellule parietali ai diversi secretagoghi
- Accelerato svuotamento gastrico che comporta una maggiore acidificazione del PH duodenale

Anatomia patologica

L'ulcera peptica è generalmente singola ma può anche essere multipla (2 ulcere contigue sono dette "a bacio").

Visto che la sede più frequente è la piccola curvatura in sala settoria lo stomaco viene aperto a partire dalla grande curvatura.

In genere la dimensione dell'ulcera è di 1-2 cm ma poiché oggi la diagnosi è più precoce si possono osservare ulcere di dimensioni < di 1 cm (ma anche maggiori di 4 cm).

È fondamentale la diagnosi differenziale con il carcinoma ulcerato in fase iniziale (ulcera maligna).

L'ulcera peptica è una lesione rotonda o ovalare nettamente delimitata con pareti a picco perpendicolari alla base.

I margini sporgono sopra alla base e sono allo stesso livello della mucosa circostante o leggermente rilevati.

L'ispessimento e la nodularità dei margini è un fenomeno raro per l'ulcera benigna mentre è tipico dell'ulcera maligna.

La profondità dell'ulcera è variabile.

La base dell'ulcera è liscia e detersa a causa della digestione peptica dell'essudato a differenza dell'ulcera maligna in cui si ha fondo necrotico.

Quando invece l'ulcera ha sanguinato di recente il fondo appare scuro, "a fondo di caffè" a causa della digestione del sangue.

A volte alla base si osservano vasi trombizzati e beanti che sono andati in contro ad emorragia.

La cicatrizzazione causa la retrazione della mucosa circostante in modo che le pliche mucose sembrano irradiarsi a partire dal cratere come raggi di una ruota, a differenza dell'ulcera da stress in cui non c'è cicatrizzazione e dell'ulcera maligna in cui la mucosa circostante è infiltrata da cellule neoplastiche.

La mucosa che circonda l'ulcera è edematosa e può essere iperemica a causa della coesistenza della gastrite o duodenite cronica presente.

Nello stadio di necrosi attiva sono presenti tipicamente 4 strati andando dalla superficie verso il fondo:

1. necrosi fibrinoide
2. infiltrato infiammatorio (soprattutto PMN)
3. tessuto di granulazione
4. tessuto cicatriziale

nella zona di cicatrizzazione le pareti dei vasi sono caratteristicamente ispessite e i vasi sono trombizzati.

clinica

L'ulcera si presenta in modo asintomatico nel 20-30% dei casi.

Gastrite e gastroduodenite: dolori periodici in rapporto con i cibi, sintomi durante tutto l'anno, ulcera gastroduodenale: sintomi stagionali, uguale sintomatologia.

Dolore da ulcera gastrica: dolore di tipo epigastrico crampiforme e costante avvertito dal paziente come senso doloroso di fame o di vuoto allo stomaco, è localizzato in alto ed a sinistra rispetto alla linea xifo-ombelicale, vi può essere irradiazione verso il dorso.

Il dolore caratteristicamente insorge **dopo i pasti**, raramente insorge a digiuno o durante la notte, raramente è ridotto dal cibo o dagli antiacidi.

Dolore da ulcera duodenale: dolore epigastrico urente o crampiforme, insorge **1-3 ore dopo il pasto**, spesso è notturno ed è alleviato dall'assunzione di antiacidi o di cibo (poiché l'ulcera duodenale è legata all'aumento della secrezione acida), è localizzato in basso e a destra rispetto alla linea xifo-ombelicale, vi può essere irradiazione al dorso.

Tipicamente il paziente con ulcera gastrica presenta una riduzione dell'appetito (poiché riconosce il cibo come causa del dolore) mentre il paziente con ulcera duodenale conserva l'appetito o addirittura lo riferisce aumentato (poiché la sintomatologia dolorosa risulta ridotta con assunzione di cibo).

Le crisi dolorose si presentano tutti i giorni dopo ogni pasto per un periodo ben definito di 2-3 settimane e sono intervallate da periodi anche lunghi di benessere.

I periodi dolorosi coincidono con le **stagioni di transizione** (primavera ed autunno: priorismo stagionale) ma possono anche essere scatenati da circostanze particolari come **stress** di ordine psicologico o uso di **FANS**.

Con l'andare del tempo i periodi di dolore si allungano e gli intervalli di benessere diventano sempre più brevi finché i disturbi diventano continui.

Possono inoltre essere presenti **nausea, vomito ed altri sintomi dispeptici**.

Il vomito è un sintomo frequente nell'ulcera gastrica ed è seguito dalla scomparsa o dall'attenuazione del dolore per cui il paziente può anche autoprovocarlo.

Nell'ulcera duodenale il vomito è raro a meno che non si tratti di un'ulcera stenotomica (stenosi pilorica).

Frequenti sono anche **eruttazioni, sensazione di ripienezza e distensione gastrica**.

Si può avere **calo ponderale** secondario al rifiuto del cibo che viene riconosciuto come causa scatenante del dolore (nell'ulcera gastrica).

L'**emorragia** si può avere nel 25% dei casi.

Diagnosi

L'anamnesi è di fondamentale importanza, per la conferma diagnostica ci si avvale degli esami strumentali.

Alla **radiografia DC** l'ulcera visualizzata di faccia assume l'aspetto di **raccolta radiopaca** eventualmente circondata da un alone sfumato se la lesione è recente.

L'ulcera visualizzata di profilo appare come una immagine di **plus**.

L'esame DC permette di valutare anche il rilievo mucoso circostante che è molto importante per differenziare le ulcere benigne da quelle maligne: nell'ulcera peptica le **pliche** sono regolarmente **convergenti** sull'ulcera con disposizione a raggera.

In caso di ulcera maligna invece le pliche hanno aspetto nodulare irregolare con brusca interruzione in corrispondenza del cratere ulceroso, le areole gastriche sono ridotte o assenti, la nicchia vista di profilo si proietta all'interno del lume nel contesto di una massa parietale (immagine di plus in minus), vi è alterazione della motilità gastrica.

In caso di guarigione dell'ulcera residua la convergenza plicare.

Nell'**esame baritato a calco** l'ulcera appare come una immagine di plus:

- ✓ ulcera recente: aspetto scodelliforme + segno dell'indice (spasmo controlaterale all'ulcera)
- ✓ ulcera vecchia: forma a tenaglia con margini ingranditi + stomaco a clessidra o borsa di tabacco

Fondamentale per la diagnosi è l'**EDGS** con **biopsie** a livello della lesione.

Ulcera gastrica

La **biopsia** è fondamentale per evidenziare se la lesione è di tipo benigno o maligno visto che l'ulcera gastrica nel 5-6% dei casi tende ad evolvere in carcinoma, viene ripetuta dopo terapia visto che il cancro può essere sottostante all'ulcera e nei casi dubbi viene fatto eventualmente anche un'altro controllo.

Ulcera duodenale

La **biopsia** viene fatta non sul duodeno ma **sullo stomaco**, poiché a livello duodenale è più rischiosa visto che la mucosa è più sottile e non è strettamente necessaria visto che l'ulcera duodenale non tende ad evolvere in cancro ed anche perché l'H.P. è presente in modo focale a livello duodenale e diffuso a livello dello stomaco.

È importante la diagnosi differenziale con la dispepsia non ulcerativa ed il cancro.

La trasformazione neoplastica è rara nell'ulcera gastrica e assente nell'ulcera duodenale.

La tendenza alla displasia ed al carcinoma è da correlare principalmente alla gastrite cronica associata piuttosto che all'ulcera di per sé.

La diagnosi delle **complicanze** dell'ulcera viene effettuata tramite **Rx diretta addome o TC**.

Diagnosi di infezione da Helicobacter Pylori

È importante per la diagnosi eziologica di ulcera peptica.

Metodi invasivi

- ❖ **Coltura** su biopsia endoscopica permette di testare la sensibilità del germe agli antibiotici (antibiogramma) e di identificare il tipo di ceppo
- ❖ **Test all'ureasi** su biopsia endoscopica è molto utile per identificare in maniera diretta il germe, consiste nel porre il campione biotico prelevato in una soluzione contenente urea, in presenza del germe l'urea viene degradata con formazione di ammoniaca che rende la soluzione alcalina, l'ammoniaca può anche essere rivelata tramite test colorimetrico
- ❖ **Esame istologico** fornisce informazioni sull'estensione dell'infezione e sulla gravità del danno alla mucosa

Metodi non invasivi

- ❖ **Test sierologici immunoenzimatici (ELISA)** identificano nel siero la presenza di anticorpi anti-H.P., sono importanti nello screening e nel follow-up dopo trattamento per valutare l'eradicazione del germe
- ❖ **Urea breath test** si basa sull'ingestione di una soluzione di urea marcata con radioisotopi, se il paziente è infettato dall'H.P. l'urea viene degradata e si forma CO₂ marcata che viene raccolta facendo espirare il paziente in un contenitore e quantizzata

Terapia

Principi igienico-dietetici: evitare cibi conditi con spezie (pepe, paprica, peperoni), vino, alcolici, caffè e tè, farmaci quali aspirina, FANS e corticosteroidi, in particolare a stomaco vuoto.

Farmaci:

- **Antiacidi (idrossido di magnesio e di alluminio)** che hanno lo scopo di neutralizzare gli ioni idrogeno nel lume gastrico e quindi la quantità di acido che arriva al duodeno
- **Antisecretivi**. H₂ antagonisti (**ranitidina**, famotidina)
- **Inibitori della pompa protonica** come l'**omeprazolo** che è un composto imidazolico che inibisce in maniera selettiva l'enzima H⁺/K⁺ ATPasi delle cellule parietali che è alla base della secrezione di ioni H⁺
- **Farmaci citoprotettivi** della mucosa : **carbenoxolone** (aumenta la produzione di muco e normalizza il turnover delle cellule della mucosa gastrica) e **sucralfato** (induce la produzione di prostaglandine)
- **Bismuto collidale subcitrato** dotato di attività sia citoprotettiva che battericida specificamente nei confronti dell'H.P.
- **Antibiotici** specifici nei confronti dell'H.P.: **omeprazolo per 30 giorni in associazione per 7 giorni amoxicillina (1g 2 volte al giorno) e claritromicina** (500 mg 2 volte al giorno) che vengono usati in combinazione per evitare il fenomeno della resistenza

Omeprazolo **20-40 mg** per 1 mese + terapia eradicante H.P. in caso di positività.

Il meccanismo di azione dei vari farmaci si basa sul ripristino dell'equilibrio tra fattori aggressivi e difensivi a livello della mucosa gastrica, il fine non è solo quello di diminuire la sintomatologia dolorosa ma è anche quello di portare alla cicatrizzazione dell'ulcera e di prevenire le recidive e la comparsa delle complicanze.

COMPLICANZE CHIRURGICHE DELL'ULCERA PEPTICA

La terapia chirurgica in corso di malattia peptica oggi viene praticata sempre più raramente e solo in caso di complicanze non trattabili per via endoscopica o medica.

Nel decorso della malattia peptica possono insorgere complicanze acute o croniche oppure una condizione di refrattarietà alla terapia medica, in questi casi le indicazioni terapeutiche diventano chirurgiche.

EMORRAGIA (30%)

Le emorragie di piccola entità sono dovute alla rottura di capillari della mucosa infiammata e congesta sui margini e nelle vicinanze dell'ulcera.

Le emorragie gravi sono invece dovute all'erosione dei vasi parietali oppure, quando l'ulcera sia diventata penetrante, extraparietali.

Di solito sono interessati rami della gastrica di sinistra per l'ulcera gastrica e della pancreaticoduodenale per l'ulcera duodenale.

Se l'arteria è inclusa nel tessuto fibroso dell'ulcera il sanguinamento si può protrarre a lungo perché la parete arteriosa non riesce a contrarsi.

L'importanza dei vasi coinvolti può condizionare l'entità del sanguinamento che può essere cronico ed insidioso oppure acuto.

Se l'ulcerazione è lenta i vasi vanno in contro a trombizzazione e non si ha emorragia, se invece l'ulcerazione è rapida ciò non avviene e si va incontro ad emorragia.

Le forme croniche possono determinare **anemia ferrocarenziale**, mentre i sanguinamenti acuti si manifestano con **melena** talvolta associata ad **ematemesi** e possono essere anche abbastanza gravi da provocare anemia acuta fino allo shock ipovolemico.

La terapia si basa su iniezione per via endoscopica di adrenalina o laserterapia (tecniche emostatiche).

PERFORAZIONE (10%)

Si determina quando il processo ulcerativo si approfonda fino a superare tutti gli strati parietali ed a far comunicare direttamente il lume con la cavità peritoneale dove si riversa tutto il contenuto gastrointestinale.

La perforazione non interessa tutto il fondo ma soltanto una parte di esso perciò il foro ha un diametro inferiore a quello dell'ulcera.

Ne consegue una **peritonite** diffusa oppure circoscritta da organi e strutture circostanti, con un quadro clinico di addome acuto.

La peritonite è inizialmente chimica o irritativa causata dall'azione irritante dell'acido cloridrico sulla sierosa, successivamente invece si instaura una peritonite di tipo purulento diffusa.

Il paziente avverte un dolore improvviso e violento che viene caratteristicamente descritto come una **pugnata** a sede **epigastrica** seguito da una estensione proporzionale a quella della diffusione peritonitica.

Il dolore è causato dall'azione irritante svolta dall'acido cloridrico sulla sierosa, il paziente cerca di alleviarlo mettendosi disteso supino e movendosi il meno possibile e respirando superficialmente.

Nelle ore successive si ha un sequestro di liquido nel cavo peritoneale e compare uno stato di shock.

I movimenti peristaltici sono aboliti e l'alvo si chiude a feci e gas.

All'esame obiettivo è presente **difesa della parete addominale** più spiccata nella regione epigastrica ed a volte nella **regione iliaca destra** dove l'essudato infiammatorio ed il contenuto del viscere perforato può scivolare dalla zona della perforazione lungo la **doccia parietocolica**.

Vi è scomparsa dell'area di ottusità epatica poiché il gas penetrato dallo stomaco nel cavo peritoneale si raccoglie nelle zone più alte (**pneumoperitoneo**).

All'esame radiografico il gas appare come una zona semilunare di ipertrasparenza più o meno sottile sotto il diaframma (falce di aria sottodiaframmatica).

L'evoluzione è verso l'ascesso o la peritonite circoscritta.

Dopo qualche ora dall'inizio ed in coincidenza con la parziale neutralizzazione dell'acido cloridrico la sintomatologia dolorosa migliora ma se il paziente non viene sottoposto ad intervento chirurgico sopravviene ben presto il quadro di shock settico.

Si definisce **perforazione coperta** quella in cui la sede della perforazione viene ricoperta da aderenze con l'omento o con la faccia inferiore del fegato, in questo caso il quadro obiettivo è meno eclatante e manca il pneumoperitoneo.

Cause che possono determinare perforazione sono:

- ✓ Farmaci (FANS)
- ✓ bevande alcoliche
- ✓ pasti abbondanti
- ✓ bevande gassate
- ✓ esercizio fisico

PENETRAZIONE

È una complicanza cronica che consiste nella diffusione del processo ulcerativo agli organi contigui, generalmente il **pancreas**, molto più raramente **fegato** e **vie biliari**.

Si può verificare emorragia per erosione dei vasi parenchimali dell'organo contiguo interessato.

STENOSI (10%)

La stenosi è causata dallo sviluppo di tessuto fibroso cicatriziale associato ad infiammazione ed edema.

È un problema abbastanza frequente, soprattutto se l'ulcera si localizza in vicinanza del piloro.

Una prima fase è un processo di **stenosi funzionale**, sensibile alla terapia antispastica, che si ha quando la vicinanza dell'ulcera costituisce un ostacolo meccanico al rilasciamento del piloro, che però è normale.

Successivamente, c'è una **stenosi organica**, che si ha quando la flogosi che accompagna la lesione raggiunge l'anello e ne provoca sclerosi.

Se la stenosi è modesta, essa può essere sopportata dal paziente che riesce comunque ad alimentarsi, nonostante i sintomi di dispepsia modesta (senso di pesantezza epigastrica e distensione addominale); i sintomi seguono i periodi di remissione e acutizzazione dell'ulcera e la ricomparsa del dolore ulceroso si accompagna a **vomito alimentare acido**, in conseguenza di uno spasmo riflesso del piloro.

Stenosi più complete si accompagnano inizialmente ad uno stato di **ipertrofia** della mucosa, e della muscolatura gastrica, seguite però da uno stadio di **atonìa e gastrectasia**.

Il vomito si fa sempre più frequente, e in queste condizioni inizia a manifestarsi calo ponderale e cachessia, che sono aggravate, a causa del vomito, dallo squilibrio elettrolitico e dalla disidratazione.

All'esame obiettivo lo stomaco è teso, visibile a livello dell'epigastrio.

Una lieve percussione stimola l'insorgenza di onde peristaltiche e percotendo con la punta delle dita si sente un guazzamento caratteristico.

Alla radiografia il bario cade nel liquido da stasi come fiocchi di neve e non può oltrepassare il piloro.

Lo stomaco è dilatato.

Se la stenosi avviene più distalmente a livello della papilla invece si può avere ostruzione del deflusso biliare e pancreatico con sintomatologia colestasica.

La terapia della stenosi serrata consiste nella gastresezione distale con gastroentrostomia, oppure il bypass della lesione mediante gastroenterostomia a monte della lesione stessa.

EVOLUZIONE A NEOPLASIA

L'evoluzione neoplastica non viene considerata più oggi come una complicanza dell'ulcera peptica.

Oggi infatti non si parla più di trasformazione quanto di insorgenza di un carcinoma sui margini di un'ulcera peptica.

L'associazione tra ulcera peptica e carcinoma non è dovuta al fatto che l'ulcera rappresenti di per sé una condizione precancerosa quanto al fatto che essa origina al pari del carcinoma su di un terreno di gastrite cronica che è invece una condizione di rischio per l'insorgenza di carcinoma.

FISTOLE

Fistola **gastro-digiuno-colica**: frequentemente, le ulcere recidivanti possono erodere la parete del digiuno e aprire da qui la strada per il colon, che risulta adeso al digiuno per via di processi infiammatori circostanti. Oppure si possono avere fistole dirette **gastro-coliche** ma sono più rare.

Le conseguenze sono dovute al passaggio del contenuto gastrico nel colon e di feci nel tenue con gravi squilibri nutritivi.

La sintomatologia di queste complicazioni è essenzialmente la **diarrea acquosa grave** (anche 8-10 scariche al giorno) oppure il **vomito fecaloide** per reflusso del contenuto intestinale nello stomaco.

TERAPIA CHIRURGICA DELL'ULCERA PEPTICA

Le indicazioni all'intervento chirurgico in caso di ulcera peptica sono:

- **Complicanze**
- **Displasia ai bordi dell'ulcera**
- **Intrattabilità o refrattarietà alla terapia medica**: si possono definire intrattabili quelle ulcere che dopo 4 mesi di corretto trattamento medico, malgrado l'eradicazione dell'H.P. non risultano cicatrizzate all'indagine endoscopica

Interventi definitivi

Il fine degli interventi chirurgici definitivi è quello di ridurre la secrezione cloridopeptica a livelli tali da consentire la cicatrizzazione dell'ulcera o impedire le recidive.

Vagotomia

Consiste nella denervazione dello stomaco che **inibisce la secrezione gastrica cefalica**.

La vagotomia tronculare e quella selettiva (sezione dei vaghi dopo l'emergenza della branca epatica e celiaca con denervazione del solo stomaco e piloro) determinano anche ipertono pilorico e **riduzione della motilità gastrica** e quindi devono essere associati anche ad un procedimento che favorisca lo svuotamento (o drenaggio) gastrico: piloroplastica, rivulsione pilorica o gastroentrostomia.

La **vagotomia superselettiva** invece è caratterizzata dalla sezione delle diramazioni prossimali del nervo di Latarjet con risparmio delle fibre a derivazione antropilorica e quindi non necessita di drenaggio gastrico.

Resezione gastrica o gastrectomia totale

Consiste nell'**asportazione dei 2/3 distali dello stomaco**.

Mentre l'ulcera gastrica viene inclusa nell'asportazione l'ulcera duodenale tranne in caso di emorragia o perforazione può guarire anche se soltanto "esclusa".

La resezione gastrica infatti determina una riduzione della secrezione cloridopeptica per riduzione significativa delle cellule parietali e principali del corpo.

La continuità digestiva viene ripristinata tramite gastroduodenostomia (**Billroth I**) o gastrodigiunostomia (**Billroth II**).

La resezione comporta un rischio di recidive decisamente inferiore rispetto alla vagotomia ma comporta un rischio non trascurabile di carcinoma del moncone.

Nel caso dell'ulcera gastrica la resezione è preferita alla vagotomia perché è correlata ad un minore rischio di carcinoma.

Procedimenti non definitivi

Sono costituiti dal trattamento in acuto della complicanza:

- **Sutura della perforazione (ulcorrafia)** con eventuale escissione dell'ulcera
- **Emostasi chirurgica o endoscopica**

Complicazioni in seguito a interventi chirurgici

Sindrome post-vagotomia

L'interruzione del vago non selettiva (tronculare) induce una complessa sindrome caratterizzata da **discinesia biliare, reflusso gastro-esofageo e duodenogastrico, ristagno biliare per atonia del coledoco con formazione di sabbia biliare, diminuzione della secrezione pancreatica, diarrea.**

E' soprattutto la diarrea la conseguenza più frequente, che nel 10% dei casi richiede un trattamento farmacologico.

Le cause della diarrea possono essere: alterazioni della motilità intestinale, colonizzazione batterica ascendente del tratto digestivo per l'ipoacidità, perturbazione del metabolismo degli acidi biliari, accelerato transito attraverso la piloroplastica o la gastroenteroanastomosi.

Aumento della frequenza di carcinoma gastrico nel moncone residuo

infatti in questa zona possono esserci le condizioni predisponenti alla comparsa del tumore, essendoci uno stimolo elevato alla secrezione gastrica, e le condizioni che hanno portato alla primitiva genesi dell'ulcera peptica, oltre alla frequente metaplasia intestinale.

Dumping sindrome

Comprende un complesso di disturbi che compaiono **dopo il pasto specie se ricco di carboidrati**, si osserva in tutti quegli interventi che eliminano lo sfintere pilorico (resezioni **Billroth II**, raramente in resezioni Billroth I o vagotomia con piloroplastica).

La patogenesi è legata al rapido transito del contenuto gastrico.

Dumping precoce dopo 10-20 minuti dal pasto: la rapidità di svuotamento gastrico determina rapido passaggio del contenuto gastrico fortemente iperosmolare a livello del duodeno con **richiamo di liquidi nel lume intestinale, ipersecrezione biliopancreatica** e liberazione di sostanze vasoattive dalla parete digiunale.

La sintomatologia generale è quella determinata dall'**ipovolemia** (senso di calore, cefalea, vertigini, palpitazioni, dispnea, sudorazioni, talvolta caduta pressoria) accompagnata da una **sintomatologia addominale** (nausea, senso di distensione epigastrica, borborigmi, eruttazione, vomito, diarrea).

Dumping tardivo dopo 2-3 ore: il rapido passaggio dei carboidrati a livello intestinale ed il loro rapido assorbimento determinano iperinsulinemia con conseguente **ipoglicemia**.

La sintomatologia è caratterizzata da astenia, sudorazione, senso di fame.

I pazienti tendono a polifagia ed obesità.

Un'ipoglicemia dopo 2-3 ore dal carico orale di glucosio conferma la diagnosi.

La terapia si basa su una **dieta solida povera di carboidrati con pasti piccoli e frequenti**.

Il trattamento farmacologico si basa su antiserotoninergici e anticolinergici, l'octreotide sembra dare buoni risultati.

Sindromi dell'ansa afferente ed efferente

Sono dovute ad alterazioni dello svuotamento dell'ansa afferente o efferente dopo resezione gastrica con gastrodigiunostomia secondo **Billroth II**.

Ansa afferente: duodeno

Ansa efferente: digiuno

L'ostacolo può essere funzionale o organico:

- Cause organiche: ernie retroanastomotiche o inginocchiamento dell'ansa afferente, processi aderenziali, torsioni o volvoli digiunali
- Cause funzionali: discinesie duodenali (ansa afferente) digiunali (ansa efferente)

Sindrome cronica dell'ansa afferente

Il **ristagno di liquido bilioduodenopancreatico** determina tensione epigastrica postprandiale seguito dopo 1-3 ore dal pasto dal rapido svuotamento gastrico responsabile di **vomito biliare** con scomparsa della sintomatologia.

Sindrome acuta dell'ansa afferente

è caratterizzata da stasi biliare e **colangite, pancreatite acuta**, necrosi e perforazione dell'ansa afferente o del duodeno con relativi quadri clinici comunque accompagnati da dolore e talvolta shock.

Sindrome cronica dell'ansa efferente

È caratterizzata dal quadro clinico della **subocclusione alta**: distensione epigastrica, senso di digestione rallentata, episodi recidivanti di vomito.

Sindrome acuta dell'ansa efferente

È caratterizzata dal quadro clinico di **occlusione alta**.

Nelle forme organiche il trattamento è chirurgico mentre nelle forme funzionali può essere risolutiva una entero-entero anastomosi tra ansa afferente ed ansa efferente (terminolaterale o leterolaterale).

Ulcera anastomotica

È una complicanza tardiva della gastrodigunostomia secondo **Billroth II**.

Si forma in preferenza sulla parete digiunale opposta all'anastomosi (a livello dell'inserzione mesenterica) o sulla linea di sutura.

Ha tutti i caratteri dell'ulcera peptica e può avere le stesse complicazioni tra cui la penetrazione in un organo vicino come il colon formando così una **fistola gastro-digiuno-colica**.

Le cause sono l'ipercloridria derivata da una resezione troppo economica o da un errore di tecnica o la sindrome di Zollinger-Ellison.

La terapia si basa sull'intervento chirurgico con ricostruzione dello stomaco e vagotomia selettiva prossimale.

GASTRITE DA REFLUSSO BILIARE

Reflusso del contenuto del duodeno nello stomaco si può avere dopo interventi o per malattie che alterano la motilità del piloro.

Si sviluppa frequentemente dopo gastrectomia a livello del moncone gastrico, soprattutto se lo stomaco è congiunto al digiuno secondo **Billroth I** ma anche della Billroth II.

La malattia, che si manifesta con **epigastralgia post prandiale**, può portare a turbe della nutrizione anche gravi, in questi casi è consigliato un intervento in cui si esegue una anastomosi gastrodigiunale ad Y di **Roux**, escludendo cioè il duodeno, cosa che protegge dal reflusso biliare.

Il duodeno viene sezionato e l'estremità digiunale del duodeno viene anastomizzato a livello digiunale più a valle in modo che la bile vada direttamente nel digiuno.

Notare che nell'anastomosi a Y c'è una confluenza fra il duodeno e un tratto che connette l'esofago distale (o il moncone gastrico) al digiuno, mentre viene interrotta la connessione lo stomaco (che finisce a fondo cieco) e il duodeno (che inizia poco sopra alla inserzione del coledoco).

Così è conservata la secrezione biliare, ma sono impedito le possibilità di reflusso.

Si associa ad una maggiore incidenza di carcinoma.

TUMORE DELLO STOMACO

Le neoplasie gastriche originano dal rivestimento mucoso o dagli strati profondi della parete.

Benigne	Maligne
Tumori di origine epiteliale	
Polipi 3-4%	Carcinoma 90%
	Carcinoide 2-3%
Tumori di origine mesenchimale GIST	
Leiomiomi 40%	Sarcoma/leiomiosarcoma/linfosarcoma 2%
Linfangiomi	Linfomi 3-4%
Lipomi	

neurofibromi	
--------------	--

GIST = gastrointestinal stromal tumor

Carcinoma gastrico

Rappresenta il 90-95% delle neoplasie maligne dello stomaco.

È una neoplasia piuttosto frequente con un'incidenza che in Italia è al terzo posto tra le neoplasie (20 casi ogni 100000) mentre in USA è al 6° posto e in Giappone è al 1° posto.

L'età di massima incidenza è tra i 50 ed i 70 anni ed il rapporto maschi/femmine è di 2:1.

Sono presenti forti variazioni geografiche di incidenza:

- zone ad alto rischio: Giappone, Cina, Finlandia, Portogallo, Cile
- zone a medio rischio: molti paesi Europei
- zone ad alto rischio: USA, Australia, Grecia, Nuova Zelanda

in Italia le regioni più colpite sono Umbria, Toscana ed Emilia.

L'istotipo intestinale ha avuto una riduzione dell'incidenza mentre quello diffuso ha una incidenza immutata: negli USA l'incidenza è passata da 28/100000 a 5 su 100000 per i maschi e da 27 su 100000 a 2.3 su 100000 per le femmine.

eziopatogenesi

Fattori genetici:

- **storia familiare di cancro** determina un incremento del rischio modesto
- **alterazioni ad oncogeni o antioncogeni** (ex. P53)
- secondo alcuni ci sarebbe anche una associazione con il gruppo sanguigno: è stata infatti osservata una aumentata incidenza in soggetti con gruppo sanguigno diverso dallo 0 probabilmente per le diverse caratteristiche secretorie gastriche dei gruppi AB0

fattori ambientali:

- **dieta povera di frutta e verdura** (ridotto apporto di vitamine A,E,C)
- **idrocarburi cancerogeni**: benzopirene, dimetilbenzoantracene, metilcolantrene
- **fattori alimentari**: pesce affumicato (Islanda), cibi fritti (Galles), riso (Giappone) cibi salati, affumicati, in salamoia che contengono elevate concentrazioni di nitriti
- **nitrosamine** (nitriti + amine) e **nitrosamidi** (nitriti + amidi) che sono considerate sostanze mutagene: i nitrati vengono trasformati in nitriti dai batteri introdotti con l'alimentazione e ciò viene inibito dalla vitamina C e dall'acidità gastrica, i nitrati possono essere utilizzati come conservanti (ex. sodio nitrito) o contaminare le acque

la riduzione dell'incidenza del carcinoma gastrico è probabilmente dovuta al miglioramento della conservazione dei cibi in particolare tramite impianti di refrigerazione.

- **asbesto**
- **irradiazioni**
- **stato chimico fisico degli alimenti**: alimenti eccessivamente caldi determinano ustione con lesione riparativa che è più facilmente suscettibile all'azione dei cancerogeni

Cause predisponenti (= malattie dello stomaco associate ad un rischio neoplastico maggiore) sono:

polipi adenomatosi

gastrite cronica e metaplasia intestinale: rischio aumentato fino a 18 volte, rischio di carcinoma del 7-10% a 10 anni

infezione da H.P.: che tramite la gastrite cronica predispone al carcinoma e tramite l'iperplasia linfoide predispone al linfoma

ulcera gastrica: rischio di carcinoma associato è del 3-4% (è stato dimostrato che l'ulcera non rappresenta una lesione precancerosa in quanto le cosiddette ulcere degenerate sono in realtà carcinomi ulcerati fin dall'inizio)

acloridria o ipocloridria: facilita la formazione di nitrosamine a causa della riduzione dell'acidità gastrica (gastroresezione, atrofia gastrica)

conseguenze di gastroresezione: ipocloridria, gastrite cronica da reflusso biliare

gastropatia ipertrofica di Menetrier

non è chiaro se l'acloridria iatrogena indotta dall'impiego protratto di anti-H2 o inibitori di pompa possa determinare un incremento di incidenza del carcinoma gastrico.

anatomia patologica

la neoplasia nasce per definizione dall'epitelio ghiandolare della mucosa gastrica e tende ad infiltrare in profondità la parete dello stomaco.

Le sedi colpite sono:

- antro pilorico 50-60%
- cardias 25%
- altre sedi 10-15%
- piccola curva 40%
- grande curva 12%

la localizzazione più frequente dunque è la **piccola curvatura** in corrispondenza della **regione antropilorica**.

In rapporto al grado di infiltrazione i carcinomi gastrici vengono distinti in:

iniziali ECG (early gastric cancer) se non superano la sottomucosa (diverso dal carcinoma in situ) associati a metastasi nel 5% dei casi

avanzati AGC (advanced gastric cancer) se superano la sottomucosa infiltrando cioè oltre la muscolare

L'EGC inoltre viene ulteriormente classificato in:

- ❖ I **esofitico o vegetante** con protrusione della massa tumorale nel lume
- ❖ II **piatto o depresso** in cui non vi è una massa tumorale chiaramente visibile
- ❖ III **escavato** in cui è presente una ulcerazione superficiale o profonda

L'EGC può essere associato a **metastasi linfonodali** perchè nello stomaco i linfatici si trovano anche a livello della sottomucosa la contrario del colon.

L'AGC viene ulteriormente classificato in:

- ❖ **Esofitico**
- ❖ **Infiltrante diffuso** (linite plasica)
- ❖ **Escavato**

Macroscopicamente si possono distinguere 3 forme:

- **Esofitico o vegetante** più frequente nel fondo e nella zona cardiale, è sessile con larga base di impianto, presenta spesso una zona necrotica centrale che da origine ad una ulcerazione
- **ulcerata o escavata** più frequente nella piccola curva e nell'antro pilorico che ha un aspetto simile all'ulcera peptica e viene definita **ulcera maligna**, si differenzia da quella peptica o benigna per alcune caratteristiche: margini rilevati, fondo irregolare e necrotico, tessuto neoplastico che si estende nella mucosa circostante e nello spessore della parete
- **Infiltrante** non mostra una sede preferenziale, si ha una infiltrazione della rete linfatica che determina una intensa reazione fibroblastica con conseguente irrigidimento della parete (tumore scirroso), quando l'infiltrazione è completa dal cardias al piloro (**linite plasica**) lo stomaco appare come un tubo rigido e ristretto "**a borraccia di cuoio**"

importante è anche la classificazione macroscopico-endoscopica di Borrmann:

classificazione macroscopica	Classificazione microscopica (endoscopica)
Polipoide o vegetante	Ben differenziato
Ulcerato	Poco differenziato
Ulcerato infiltrante	anaplastico
Diffusamente infiltrante	

La classificazione di Lauren distingue 2 istotipi:

Istotipo intestinale caratterizzato da cellule mucosecendenti coesive che formano strutture ghiandolari **ben differenziate**, crescita **espansiva**, è associato ad **aree di alto rischio** e a **gastrite cronica**, insorge

da aree di **metaplasia intestinale**, età avanzata e rapporto M:F=2:1 (prognosi migliore di quello diffuso)

Istotipo diffuso caratterizzato da assenza di strutture ghiandolari e cellule poco coese e **scarsamente differenziate** (è possibile la presenza di **cellule ad anello con castone** cioè presenza di muco che schiaccia eccentricamente il nucleo), crescita **infiltrativa** fino all'interessamento dell'intero stomaco compreso il cardias con perdita della distensibilità della parete gastrica (**linite plastica**) è associato ad **aree a basso rischio**, età giovanile ed assenza di gastrite cronica (prognosi peggiore)

Il cancro gastrico tende a diffondere per diverse vie:

- Continuità: **esofago** nel carcinoma cardiale (nell'asportazione è necessario rimuovere almeno 7-8 cm di esofago) e **duodeno** (determinando stenosi con alterazione della progressione intestinale)
- Contiguità: **pancreas** (se il tumore è posteriore), **peritoneo, fegato, diaframma, milza**
- via linfatica: **linfonodi addominali**

la metastatizzazione avviene per:

- **via transcelomatica** si verificano quando il tumore ha infiltrato la sierosa, nei casi con diffusione estesa è quasi sempre presente **ascite neoplastica**
- via ematica soprattutto al **fegato** per via portale in particolare al lobo destro

la forma di carcinoma gastrico che metastatizza all'ovaio per via transcelomatica (caduta libera di cellule neoplastiche nella cavità peritoneale) è detta **sindrome di Krukenberg** (può derivare anche dalla mammella, dal pancreas o dalla colecisti) mentre per tumore di Krukenberg si intende più propriamente la forma primitiva e non metastatica.

stadiazione:

pTis	Carcinoma preinvasivo (in situ) limitato alla mucosa senza invasione della lamina propria (?)
PT0	Assenza di tumore
PT1	Confinato alla mucosa e alla sottomucosa (EGC)
PT2	Interessamento della muscolare ma senza l'invasione della sierosa
PT3	Infiltrazione della sierosa ma senza invasione delle strutture contigue
PT4	Interessamento delle strutture contigue
PN0	Non c'è interessamento linfonodale
PN1	Interessamento di 1-6 linfonodi
PN2	Interessamento di 7-15 linfonodi
PN3	Interessamento di oltre 15 linfonodi
PM0	Nessuna metastasi a distanza
PM1	Presenza di metastasi a distanza

Vengono considerati linfonodi regionali quelli perigastrici lungo la piccola e grande curvatura e quelli situati lungo le arterie del tripode celiaco (celiaci).

Tutti gli altri linfonodi vengono considerati metastasi a distanza.

I linfonodi che possono essere interessati sono: paracardiali, della piccola e grande curva, pilorici e retropilorici, gastroduodenali, dell'arteria gastrica sinistra, dell'arteria epatica, del tripode celiaco, dell'ilo splenico, dell'arteria splenica, pericoledocici, retropancreatici, mesenterici, colici, periaortici.

I linfonodi interessati dipendono dalla sede del tumore:

- carcinoma dell'antro

linfonodi prossimali: piccola e grande curva, gastroduodenali, della gastrica destra

linfonodi intermedi: paracardiali, dell'arteria epatica, della gastrica sinistra e del tripode celiaco, paraortici

- carcinoma del corpo

linfonodi prossimali: grande e piccola curva, gastrica destra, gastroduodenale

linfonodi intermedi: paracardiali, dell'arteria splenica e dell'ilo splenico (per questo è importante la splenectomia per la stadiazione.

- Carcinoma del fondo

Linfonodi prossimali: della grande e piccola curva

linfonodi intermedi: gastroduodenali, della gastrica destra, dell'epatica, del tripode celiaco

Dai linfonodi paraortici il tumore metastatizza ad un **linfonodo sopraclaveare** che è visibile all'esame obiettivo (**linfonodo sentinella di Virchow**).

Clinica

In genere i tumori asportabili sono asintomatici.

La crescita del tumore soprattutto nella forma infiltrante determina riduzione della distensibilità, motilità e secrezione gastrica che sono responsabili della sintomatologia.

Con il crescere della massa, inizia un senso di pienezza al quadrante superiore dell'addome, fino ad un dolore marcato e persistente.

I principali sintomi sono:

- **calo ponderale e anorresia**
- **senso di ripienezza e peso epigastrico**
- **dolore** continuo gravativo epigastrico che talvolta corrisponde dietro in sede dorsale o lombare
- **vomito** che può essere legato ad una ostruzione pilorica o in altra sede o in assenza di ostruzioni ad alterazioni della motilità gastrica indotte dalla neoplasia (linite plastica)
- **disturbi dispeptici** (precoce senso di sazietà, pesantezza postprandiale, gonfiore, nausea, eruttazioni, bruciore)
- **emorragia**
- **astenia** per lo più legata all'anemizzazione che si instaura in seguito a perdite occulte di sangue a carattere cronico
- **disturbi dell'alvo**
- **sindrome paraneoplastica** che spesso precedono la scoperta del carcinoma gastrico

A seconda della porzione interessata, l'esordio della malattia cambia:

- Fondo: interessamento del n. frenico → **singhiozzo**
- Cardias: **disfagia** in sede bassa con sensazione di arresto di progressione del bolo alimentare
- Piloro: stenosi e **vomito** postprandiale
- Infiltrativo: compressione e diminuzione del volume gastrico (linite plastica) → **sazietà precoce, anoressia e calo ponderale**
- Ulcerativo: **ematemesi/melena o anemia cronica**

In caso di interessamento dei nervi addominali, le nevralgie specifiche sono molto dolorose.

Le complicanze possibili sono: stenosi, emorragia, perforazione.

Diagnosi

L'esame obiettivo è negativo.

Nei tumori in fase avanzata dell'antro è possibile a volte palpare una massa epigastrica mentre i tumori del corpo e del fondo non sono mai palpabili.

A volte il primo segno è dato dalla presenza di metastasi: epatomegalia, ascite, versamento pleurico, linfadenomegalia sopraclaveare, masse ovariche.

Gli esami di laboratorio sono normali nelle forme iniziali, nelle forme avanzate è presente anemia ipocromica e in caso di metastasi epatica possono essere alterati i test di funzionalità epatica.

CEA: di scarsa utilità nello stomaco, ma molto utile nel tumore del colon.

Non è specifico, ma è utilizzato nel follow-up dei pazienti, perché il suo elevamento può indicare la ripresa della malattia.

- **Endoscopia con biopsie** multiple delle ulcere, anche se non presentano all'esame radiologico segni di malignità. Le biopsie devono essere molto profonde, a causa della necessità di individuare anche i **linfomi** gastrici che sono localizzati nella sottomucosa.
 - **Eco-endoscopia** che permette di documentare l'infiltrazione della parete, è utile per la distinzione tra T1 e T2 e per l'individuazione dei linfonodi regionali (non quelli a distanza)
 - TAC spirale
 - Ecografia endoscopica
 - RMN
 - Rx torace
 - Video-laparoscopia
- } sono utili soprattutto per la stadiazione

La stadiazione viene fatta soprattutto attraverso la **TC** che consente la distinzione tra **T3 e T4** (importante visto che il T4 è inoperabile), l'individuazione di linfadenopatie regionali e di metastasi.

La TC distingue bene tra linfonodi reattivi e metastatici ed è in grado di evidenziare eventuale ascite.

La **TC con m.d.c.** che opacizza la lesione viene utilizzata per il riconoscimento del T:

- T1 opacizzazione della mucosa (iperdensa) gli altri strati non prendono il m.d.c.
- T2 ispessimento della parete gastrica, il grasso intorno non è opacizzato
- T3 manca il piano del grasso tra la parete e gli organi circostanti

La TC è importante anche per il follow-up.

In passato veniva utilizzato l'**esame radiologico DC**: evidenzia lesioni anche piccole, ma soprattutto mette in evidenza la presenza di diminuita distensibilità, segno abbastanza precoce e la scomparsa del normale disegno plicale.

- Carcinoma vegetante: difetto di riempimento o **minus**
- Carcinoma ulcerato: immagine di nicchia che si differenzia da quella dell'ulcera gastrica perché è più ampia, ha margini rilevati tanto da assumere l'aspetto di una perdita di sostanza su un difetto di riempimento (**plus in minus**) e le pliche gastriche invece di convergere a raggera verso di essa si fermano ad una certa distanza
- Carcinoma infiltrante: rigidità di un tratto di parete con **scomparsa delle pliche**

Si possono fare dei radiogrammi seriatati per vedere se si ha alterazione della motilità della parete.

E' importante fare una stadiazione preoperatoria con il sistema TNM, al fine di migliorare le aspettative dell'intervento.

Stadio	TNM	Caratteristiche	Sopravvivenza a 5 anni (%)
0	TsN0M0	Negatività linfonodale; limitato alla mucosa	90
IA	T1N0M0	Linfonodi negativi, invasione della lamina propria o della sottomucosa	59
IB	T2N0M0	Linfonodi negativi, invasione della tonaca muscolare	44
II	T1N2M0	Linfonodi interessati; invasione della mucosa ma all'interno della parete	29
	T2N1M0		
IIIA	T3N0M0	Linfonodi negativi, estensione attraverso la parete	15
	T2N2M0	Linfonodi interessati, invasione della tonaca muscolare o estensione attraverso la parete	
IIIB	T3N1/2M0		
IIIB	T4N1M0	Negatività linfonodale, aderenza al tessuto circostante	3
IV	T ₍₁₋₄₎ N ₍₀₋₂₎ M1	Metastasi a distanza	

La gastroscopia può essere indicata come screening in pazienti selezionati: età > 45, familiarità per neoplasia, sintomatologia, condizioni o lesioni precancerose.

Dopo l'intervento chirurgico le indagini diagnostiche per immagini hanno il compito di valutare lo stato dell'anastomosi, valutare la presenza di recidive e metastasi a distanza.

A questo scopo le metodiche utilizzate sono: esame radiografico dello stomaco, ecografia, RM, TC, colangiografia.

Terapia

La possibilità di **resezione chirurgica** dipende dallo stadio di avanzamento del tumore (in caso di T4 il tumore è inoperabile).

Nei casi inoperabili si fa palliazione con **chemioterapia**, tenendo però presente che ha poca risposta.

Il tumore gastrico **non risponde alla radioterapia**.

In genere la terapia chirurgica radicale è possibile solo in un terzo dei casi, e anche qui il risultato è sfavorevolmente influenzato da molti fattori, come:

- grado di invasione parietale
- Interessamento dei linfonodi regionali
- Invasione vascolare
- Grado di atipia cellulare

Si hanno recidive anche dopo 8 anni.

Il trattamento chirurgico si basa sulla gastrectomia parziale o totale insieme al grande e piccolo omento ed ai linfonodi regionali.

La **gastrectomia parziale** è usata per una lesione distale, mentre quella **totale** per una lesione prossimale e diffusa (infiltrante).

La gastrectomia totale è gravata da una maggiore morbilità e crea problemi di nutrizione.

Va fatta anche la **linfadenectomia** che può essere in parte effettuata anche per via laparoscopica.

Linfomi del tratto GI

Lo stomaco è il più comune sito extralinfonodale per i linfomi.

Il linfoma rappresenta il 5% delle neoplasie gastriche.

Il tipo di linfomi è generalmente **NH a cellule B, spesso di tipo MALT**, altre volte a grandi cellule.

Più del 60% di questi LnH sono associati all'infezione da HP.

L'eradicazione dell'infezione migliora notevolmente la prognosi del linfoma.

Nella mucosa gastrica normale infatti non è presente il tessuto linfatico associato alle mucose (MALT) mentre l'infezione da H.P. ne stimola la formazione.

I linfomi del tratto GI vengono classificati in:

- A basso grado di malignità
- Ad alto grado di malignità

Il linfoma associato all'H.P. è quello di tipo B non Hodgkin a basso grado di malignità.

Assomiglia molto all'adenocarcinoma, sia nella clinica, che nell'aspetto radiologico.

Spesso le biopsie rendono difficile identificarlo perché il tumore si localizza in profondità nella mucosa o nella sottomucosa.

Anche l'aspetto endoscopico è simile a quello dell'adenocarcinoma, sia nella forma vegetante ulcerativa che in quella diffusa.

La diagnosi si basa su **biopsia** con immunohistochimica.

risponde alla terapia molto meglio dell'adenocarcinoma, da qui la necessità di una diagnosi differenziale in fase precoce.

Il 50% dei pazienti va incontro a remissione del linfoma dopo **terapia antibiotica contro HP**.

Oggi la **chemioterapia** si configura come una alternativa valida alla terapia chirurgica.

Polipi gastrici

Per **polipo** si intende un nodulo o una massa che protrude al di sopra del livello della mucosa circostante e che aggetta nel lume.

Occasionalmente anche un leiomioma che insorge nella parete dello stomaco (crescita intramurale o al di sotto della sierosa) può produrre una massa che aggetta nel lume talvolta con porzione centrale ulcerata (importante la d.d. con il carcinoma).

L'uso del termine polipo è quindi limitato alle lesioni che originano dalla mucosa.

I polipi gastrici sono in genere reperti occasionali.

I polipi si osservano nel contesto di una gastrite cronica.

Vengono classificati in:

- **Iperplastici**: singoli o multipli, per lo più sessili, in genere < 1 cm raramente > 2 cm, sono costituiti da **ghiandole iperplastiche** (cellule benigne ben differenziate) e da fasci isolati di cellule muscolari lisce, circondate da un infiltrato flogistico cronico, non hanno potenziale maligno
- **Adenomatosi**: singoli a volte multipli, sessili o peduncolati, piccoli o grandi (fino a 3-4 cm) sono caratterizzati da **ghiandole con epitelio displasico**, hanno potenziale maligno in quanto nel 40% dei casi hanno un focus di carcinoma al momento della diagnosi e il rischio di carcinoma nella mucosa adiacente è del 30%
- **Polipi delle ghiandole fundiche**: sono di piccole dimensioni, costituiti da gruppi di ghiandole di tipo corpo-fondo dilatate, caratterizzati non tanto dalla proliferazione quanto dalla **dilatazione cistica** della ghiandola

Dal punto di vista istologico possiamo distinguere:

- **Tubulari** che formano ghiandole
- **Papillari** che formano papille

Sono in genere asintomatici tranne in caso di **sanguinamento** di una lesione ulcerata.

Il loro riscontro è pertanto in genere casuale in corso di gastroscopia.

Importante però è il loro significato come lesioni precancerose.

I fattori che influenzano il rischio di trasformazione neoplastica sono:

tipo istologico

- Polipi iperplastici hanno un rischio minimo

- Polipi adenomatosi sono associati ad un rischio maggiore
- Polipi amartomatosi sono associati ad un rischio minimo o nullo

Dimensioni

Il rischio è maggiore per polipi di dimensioni maggiori di 2 cm

Numero

Più sono numerosi i polipi più è aumentato il rischio.

La diagnosi viene effettuata tramite **endoscopia con biopsia**.

Il prelievo biotico va fatto a livello del **peduncolo** non in regione periferica perché è questa la zona che va più precocemente incontro a trasformazione.

Se il polipo all'esame istologico risulta benigno è sufficiente il controllo endoscopico ogni 1.5-2 anni, se invece risulta maligno è indicata la rimozione endoscopica che può essere considerata sufficiente solo se il peduncolo o la mucosa circostante non sono infiltrate da cellule neoplastiche.

Leiomioma

Rappresenta il 40% dei tumori benigni dello stomaco.

Origina dalla **tonaca muscolare** o dalla **muscularis mucosae** ed ha un sviluppo intramurale nello spessore della parete gastrica.

Nei rari casi in cui raggiunge notevoli dimensioni può svilupparsi verso il lume assumendo una forma polipoide o può sporgere sotto la sierosa.

L'aspetto macroscopico è quello di una massa solida rotondeggiante che può presentare a volte ulcerazioni superficiali responsabili del sanguinamento che può anche presentarsi sotto forma di melena o ematemesi.

Se sono presenti chiari segni di malignità il tumore viene classificato come leiomiosarcoma.

Alterazioni del transito intestinale

Il bilancio dei liquidi intestinali vede ogni giorno implicati 9 litri di acqua, come indicato nella tabella.

Il riassorbimento di acqua nell'intestino segue il riassorbimento del **sodio**, che a sua volta influenza e permette l'assorbimento dei principali nutrienti, con meccanismi differenti nei vari distretti intestinali:

Ingestione	litri	Riassorbimento	litri
Diretta di bevande	2	Tenue	5
Saliva	1	Digiuno	3
Succhi gastrici	2	Colon	0,8
Bile, secrezioni intestinali	4		
Totale	9		8,8
Giornalmente l'escrezione di acqua con le feci è di circa 200 ml.			

- **Tenue:** assieme al cloro e al glucosio. Il meccanismo di simporto con quest'ultimo è il più importante

- **Ileo terminale:** assieme ai sali biliari
- **Colon:** canali sodio dipendenti e meccanismo analogo a quello del tenue (meccanismo elettrogenico).

L'escrezione di acqua segue invece meccanismi legati al **cloro**, che viene secreto e si trascina dietro sodio, potassio e acqua.

La regolazione di questi processi di trasporto e quindi della secrezione e del riassorbimento intestinale è secondaria ad una grande quantità di neurotrasmettitori, di riflessi locali e del SNA. La normalità dell'alvo viene indicata in tabella come un range compreso fra 3 volte al giorno e una volta ogni tre giorni.

Item	valore
Frequenza	0,3 – 3/ die
Peso	< 200g
Contenuto di H ₂ O	60 – 85%

La durata normale del transito intestinale è di 24-48 ore, le feci sono formate e di colore marrone.

L'alvo ossia la defecazione può essere:

- **regolare:** da 3 volte al giorno a 3 volte a settimana
- **stitico:** rallentamento del transito intestinale
- **diarroico:** accelerazione del transito intestinale
- **irregolare:** periodi di stitichezza alternati a periodi di diarrea

FISIOLOGIA DELLA DEFECAZIONE

L'atto della defecazione ha una componente volontaria ed una involontaria.

I centri nervosi ed i meccanismi che controllano la defecazione sono analoghi a quelli della minzione.

La defecazione è un **riflesso parasimpatico** che ha il suo centro a livello **S2-S4**.

La via afferente è costituita dai **nervi pelvici** che conducono al centro midollare gli stimoli provenienti dalla parete intestinale causati dalla sovradistensione da accumulo di feci.

La via efferente è costituita dai **nervi sacrali e dal nervo pelvico** che determinano la contrazione della muscolatura liscia del colon e del retto.

Il controllo su questo riflesso viene attuato tramite le **fibre simpatiche** che partono dal centro **L1-L4** e attraverso i **nervi ipogastrici** determinano il rilasciamento della muscolatura liscia di colon e retto e la contrazione dello sfintere liscio dell'ano.

I centri soprasegmentali della defecazione sono analoghi a quelli della minzione e si trovano in particolare a livello del lobo frontale, le fibre efferenti somatiche che si dipartono a livello S2-S4 tramite i **nervi pudendi** determinano la contrazione dello sfintere esterno dell'ano, assicurando la continenza fecale.

La defecazione è un riflesso spinale che può essere controllato volontariamente:

- ✓ viene facilitato rilassando lo sfintere anale esterno e contraendo i muscoli addominali che così innescano il riflesso parasimpatico
- ✓ viene inibito contraendo lo sfintere anale esterno

alterazioni della defecazione di origine neurologica sono rappresentate da:

- **ritensione fecale** causata da lesione a livello del centro midollare della defecazione (S2-S4: lesione della cauda equina) che determina areflessia, o nella fase iniziale di shock spinale di lesioni soprasegmentali
- **incontinenza fecale** causata da lesioni soprasegmentali cioè al di sopra del centro midollare della defecazione che determinano l'abolizione del controllo corticale del riflesso che avviene automaticamente

Diarrea

La definizione di diarrea è caratterizzata da una serie di criteri oggettivi e soggettivi.

Criteri oggettivi:

- **Aumento della massa fecale (peso delle feci in 24 ore >200g)**
- **Aumento della frequenza delle evacuazioni oltre 3 in 24h**
- **Diminuzione della consistenza delle feci (liquide o poco formate)**

Criteri soggettivi:

- **Urgenza evacuativa**
- **Tenesmo rettale** = sensazione fastidiosa o dolorosa nella regione anale con senso di corpo estraneo che spinge il paziente a cercare di svuotare l'ano senza emissione di materiale

La diarrea vera deve essere distinta dalla **pseudodiarrea** che consiste nell'aumento del numero delle scariche non si accompagna un aumento complessivo della massa fecale.

Questa si verifica in malattie come la S. del colon irritabile, la proctite e l'ipertiroidismo.

L'**incontinenza fecale**, invece, è la perdita involontaria di feci dall'ano, in caso soprattutto di lesioni o anomalie della muscolatura anale.

La diarrea si definisce **acuta** se dura meno di 7-14 giorni, **cronica** se supera le tre settimane.

Dal punto di vista patogenetico, la diarrea può essere distinta in 4 tipi a seconda del meccanismo con il quale si instaura:

- **Secretoria**
- **Osmotica**
- **Essudativa**
- **Altre cause:**
 - **Alterazione della motilità intestinale**
 - **Farmaci:** diuretici, digitalici, propanololo, 6mercaptapurina, colchicina, fluorouracile, metotrexate, antibiotici, teofillina
 - **Endocrinopatie:** malattia di Addison, ipoparatiroidismo, ipertiroidismo, feocromocitoma, diabete mellito
 - **Malattie neurologiche:** tabe dorsale, sclerosi multipla, miotonia distrofica
 - Intossicazione da piombo
 - Immunodeficienza
 - Allergia
 - Mastocitosi sistemica
 - Diarrea postchirurgica (colecistectomia, gastroresezione, resezione intestinale)
 - alcol

Alcuni semplici criteri oggettivi permettono di distinguere fra questi tipi di diarrea:

Aspetto clinico	Secretoria	Osmotica	essudativa
Aspetto clinico	Acquosa	Acquosa	Emorragica
Volume fecale	>1000 ml	< 1000 ml	< 500 ml
Tenesmo rettale	-	-	+
Disidratazione	++	-	+
Anemia	-	-	+
Equilibrio acido – base	Acidosi	Normale	Alcalosi
Test del digiuno	-	+	-

Il test del digiuno consiste nel mantenere il paziente a digiuno per 24 ore. Solo nella diarrea osmotica, esaurita la carica osmotica del prodotto che si è accumulato, la diarrea passa

La **steatorrea** è un tipo di diarrea caratterizzata da feci pallide, abbondanti e lucenti, untuose ed appiccicose, con una caratteristica viscosità, schiumose e maleodoranti.

Indicano un accumulo di grassi fecali maggiore di 6-7g nelle 24 ore secondario a malassorbimento.

DIARREA ESSUDATIVA O INFIAMMATORIA

È causata da una **alterazione infiammatoria della parete intestinale**.

Il processo infiammatorio stimola la produzione di **prostaglandine** con conseguente stimolazione della secrezione e della motilità intestinale, inoltre la presenza di sangue e pus nel lume esercita un effetto osmotico.

Febbre, intenso dolore addominale, sangue e leucociti nelle feci (pus), con alterazioni infiammatorie della mucosa intestinale visibili alla biopsia.

Nei pazienti con malattie sistemiche contemporaneamente associate, il primo sospetto è di una IBD, mentre quando non siano presenti sintomi sistemici e c'è sanguinamento, si deve sospettare una enterocolite infettiva.

Altre condizioni sono la terapia radiante, la gastrite eosinofila, la malattia di Behçet e la GVHD.

DIARREA OSMOTICA

È dovuta ad un accumulo di **sostanze osmoticamente attive** quali carboidrati o ioni bivalenti (magnesio e solfato) che richiamano acqua o sodio, quando il contenuto di liquidi supera la capacità di assorbimento del colon si ha la comparsa di diarrea.

Può manifestarsi in seguito ad un carico esogeno di sostanze osmoticamente attive, oppure al malassorbimento di esse.

In questo caso, i sintomi sono caratteristicamente diversi a seconda della malattia di base.

In particolare si ha steatorrea nel deficit di assorbimento di grassi.

- **Malassorbimento dei carboidrati**

1. deficit di disaccaridasi della mucosa intestinale (primitivo o secondario a gastroenterite infettiva o ad infiammazione della mucosa intestinale)
2. assunzione di mannitolo, sorbitolo (dolci, gomme da masticare)
3. terapia con lattulosio (sindrome epatorenale)

- **malassorbimento generalizzato**

1. morbo celiaco, sprue tropicale
2. enterite da radiazioni, ischemia intestinale cronica
3. fistola gastro-colica, bypass digiuno-ileale, sindrome dell'intestino corto
4. assunzione di **solfato** di sodio, solfato di magnesio, antiacidi contenenti **magnesio**

La diarrea osmotica cessa con il digiuno o interrompendo l'assunzione delle sostanze poco assorbibili.

Normalmente gli elettroliti fecali determinano solo una parte dell'osmolarità fecale.

La differenza tra l'osmolarità dovuta agli elettroliti e quella non dovuta agli elettroliti è detta **gap anionico** ed è determinato dal rapporto:

$$|\text{osmolalità}| - 2 |(\text{Na}) + (\text{K}^+)|$$

in caso di diarrea osmotica il gap anionico aumenta a causa dell'incremento dell'osmolarità dovuta alle sostanze non assorbibili.

Il PH fecale può essere di aiuto nella diagnosi delle diarree:

- PH acido in presenza di carboidrati
- PH alcalino latte di Mg
- PH neutro solfato di Mg

DIARREA SECRETIVA

È dovuta ad un aumento della secrezione di ioni cloruro e acqua, con o senza inibizione del normale assorbimento intestinale (prototipo: colera).

È caratterizzata da:

- **Volume fecale >1 l nelle 24 ore**
- **Feci acquose**
- **Assenza di muco o pus**
- **Persistenza nonostante il digiuno**
- Assenza di gap anionico

Le cellule del piccolo intestino normalmente secernono ed assorbono elettroliti ed acqua, l'entità della secrezione normalmente è inferiore all'assorbimento in modo che il risultato finale sia rappresentato dall'assorbimento di liquidi.

Il riassorbimento idrico dipende dal riassorbimento di Na che è un processo attivo che avviene tramite una pompa APT-dipendente, la trasformazione di ATP in cAMP da parte dell'adenilatociclastasi determina abolizione dell'assorbimento di Na.

L'aumento del cAMP determina inoltre l'attivazione di un sistema di secrezione di Na, HCO₃⁻ e Cl (l'attivazione dell'adenilatociclastasi è il meccanismo di azione di alcune tossine batteriche e delle prostaglandine).

Vi è poi un terzo meccanismo trasporto che opera il riassorbimento di Na, glucosio ed aminoacidi che è indipendente dal cAMP (importante perché rende efficace la terapia orale a base di soluzioni glucosate-saline).

Nella maggior parte dei casi un evento fisiopatologico provoca la secrezione intestinale netta di liquidi stimolandone nello stesso tempo sia la **secrezione** attiva che la **inibizione del riassorbimento**.

Spesso la mucosa intestinale è integra e presenta un quadro istologico normale.

Cause:

- **Enterotossine** (in particolare la tossina colerica)
- **Secretagoghi ormonali**
 1. VIP
 2. calcitonina (carcinoma midollare della tiroide)
 3. serotonina (carcinoide)
 4. prostaglandine (malattie infiammatorie croniche intestinali, linfoma intestinale)
- **ipersecrezione gastrica**
 1. sindrome di Zollinger-Ellison
 2. sindrome dell'intestino corto
- **abuso di lassativi**
- **sali biliari e acidi grassi**

DIARREA DA DISTURBI DELLA MOTILITA'

Sia un aumento che una riduzione della motilità intestinale possono dare luogo a diarrea.

Aumento della motilità del tenue

Determina una **riduzione del tempo di contatto** del chimo con la superficie epiteliale assorbente con conseguente aumento del carico di liquidi che giunge la colon che ha come limite di assorbimento 2.5 litri nelle 24 ore.

Inoltre si ha una riduzione dell'assorbimento di acidi grassi e acidi biliari che provocano a livello del colon un aumento dell'attività secretiva.

Ex. Ipertiroidismo, sindrome da carcinoide

Diminuzione della motilità del tenue

Il rallentato transito può favorire la **sovraccrescita batterica** con conseguente alterato assorbimento di lipidi, glucidi e sali biliari che determinano una diarrea osmotica ed essudativa.

Ex. Diabete mellito, sclerodermia, ipotiroidismo

Aumento della motilità del colon

Determina un prematuro svuotamento del colon, è la principale responsabile della diarrea presente nella sindrome dell'intestino irritabile.

Disfunzione dello sfintere anale

Può dare luogo ad incontinenza fecale che il paziente può interpretare come diarrea.

DIARREA ACUTA

È caratterizzata da inizio brusco e durata < **2-3 settimane**.

Quasi sempre è di natura infettiva (virale, batterica o protozoaria) ed ha come possibili sintomi di accompagnamento:

- **Febbre**
- **Cefalea**
- **Anorresia**
- **Vomito**

Anche le IBD possono esordire sotto forma di diarrea acuta.

Nei soggetti affetti da AIDS è di frequente riscontro la presenza di alterazioni a carico dell'intestino tenue con conseguente malassorbimento e diarrea.

In alcuni casi tali alterazioni sono legate ad infezioni ed al Sarcoma di Kaposi, ma in altri casi si parla di AIDS enteropathy.

In tali soggetti la biopsia mette in evidenza la presenza di appiattimento dei villi e la presenza di un infiltrato infiammatorio a livello della lamina propria.

La diarrea acuta può essere provocata da diversi meccanismi:

- **infezione** batterica, virale, micotica o protozoaria (ameba, giardia)
- **causa tossica (tossine batteriche o farmaci)**
- **causa alimentare (latte, lassativi)**
- **cause psichiche (diarrea emotiva)**

DIARREE ACUTE IN ETA' PEDIATRICA

La diarrea è il più frequente evento patologico gastrointestinale che possa colpire il bambino.

Cause principali sono:

- **enterocoliti di natura infettiva**
- **infezioni extraintestinali** (faringo-tonsilliti, infezioni dell'apparato urinario, infezioni dell'apparato respiratorio, otomastoiditi, infezioni cutanee e meningee)
- **esordio o recidiva di diarrea cronica** (intolleranze alimentari)
- **errori alimentari** (eccessi dietetici, dieta squilibrata, tossici)
- **farmaci** (lassativi, antibiotici etc.)
- **malattie metaboliche** (intolleranza al fruttosio, galattosemia)
- **diarree di interesse chirurgico**: appendicite, invaginazione intestinale (5°-12° mese)

Enterocoliti

Sono malattie infiammatorie o ulceroinfiammatorie dell'intestino associate a sindrome diarroica.

Possono essere fatte diverse classificazioni:

criterio topografico

- diffuse
- segmentarie (appendicite, enterite regionale)

criterio patogenetico

- specifiche
- aspecifiche

criterio morfologico

- catarrale
- pseudomembranosa
- suppurativa
- granulomatosa

criterio eziologico

- da causa nota
 1. **infettiva**
 2. **non infettiva** (ischemia, radiazioni, uremia, metalli pesanti, citotossici, antibiotici)
- da causa sconosciuta (in assenza di morbo di Crohn o colite ulcerosa)

ENTEROCOLITI DI NATURA INFETTIVA

Sono dovute alla colonizzazione intestinale di batteri, virus o protozoi che possono localizzarsi prevalentemente nell'intestino tenue o nell'intestino crasso o in entrambi.

Si possono distinguere in:

invasive quando l'infiammazione si estende a tutta la parete, sono provocate da batteri **enteroinvasivi** che sono in grado di penetrare attraverso la mucosa ed alterarla producendo o meno una tossina (Clostridium Difficile, Escherichia Coli invasivo o enteroemorragico, Shigella, Salmonella, Yersinia, Stafilococcus Aureus), giardia, la **diarrea è di tipo muco-sanguinolento (diarrea essudativa), si ha**

infiammazione della mucosa intestinale e presenza di leucociti nelle feci, può essere presente **febbre** ed altri sintomi generali come cefalea e mialgie

non invasive quando l'infiammazione non coinvolge l'intera parete intestinale sono provocate da batteri non invasivi o **enterotossigeni** che agiscono mediante la produzione di una **tossina** senza invadere la parete intestinale (Vibrio Cholerae, Escherichia Coli enterotossica), la **diarrea è di tipo acquoso (diarrea secretoria)**, **non si ha infiammazione ne invasione della mucosa e non c'è presenza di leucociti nelle feci**, **non è presente febbre** ne sintomi di interessamento generale, i sintomi sono a carico del tratto GI inferiore (dolori crampiformi addominali), il periodo di incubazione è variabile (12 ore-3 giorni)

Le tossine prodotte dai batteri non invasivi agiscono con un meccanismo di diarrea secretiva agendo sui meccanismi che nell'enterocita sono predisposti alla secrezione di ioni quali K⁺ e Cl⁻.

Le tossine prodotte dai batteri invasivi invece sono citossiche cioè provocano un danno tissutale diretto mediante la necrosi delle cellule epiteliali.

La diarrea acuta infettiva può anche manifestarsi come **intossicazione alimentare** (non propriamente infezione) tramite cibo contaminato da tossine batteriche (ex. Clostridium Botulinum, Stafilococcus Aureus, Bacillus Cereus), il periodo di incubazione è breve (1-6 ore per Stafilococco Aureus, 12-36 ore per Clostridium Botulinum), sintomi sono prevalentemente quelli del tratto Gi superiore (vomito, malessere e solo dopo diarrea), manca la febbre, la guarigione è rapida in genere dopo 24 ore.

Quadri misti sono le cosiddette **tossinfezioni** in cui al danno della tossina si somma quello prodotto dai microrganismi non invasivi presenti negli alimenti contaminati che si moltiplicano a livello intestinale (Clostridium Perfringens, Bacillus Cereus, Vibrio Parahaemoliticus).

La maggior parte delle infezioni batteriche presentano un quadro istologico aspecifico: danno all'epitelio superficiale, diminuita maturazione delle cellule epiteliali, aumento del numero delle mitosi, iperemia ed edema della lamina propria, infiltrazione neutrofila di grado variabile della lamina propria e dell'epitelio.

Enterocoliti infettive in età pediatrica

I principali agenti infettivi sono:

1. virus 50%
 - **rotavirus**
 - **adenovirus, enterovirus**
2. batteri 25-30%
 - **E. Coli**
 - **Salmonella**
 - **Camphilobacter**
 - **Shigella**
 - **Yersinia**
 - **Stafilococco Aureus**
3. **giardia lamblia** 5%
4. **amebe, miceti** (candida) soprattutto in pazienti immunodepressi

	età	Stagione	Terapia
Rotavirus	Prima infanzia	Inverno	
Camphylobacter	Prima e seconda infanzia	Estate	Eritromicina ed acido nalidixico
E.Coli	Prime e seconda infanzia	Estate	amoxicillina
Salmonella	Prima e seconda infanzia	Estate-autunno	CAF o cotrimoxazolo o ciprofloxacina
Shigella	Prima e seconda infanzia		Ampicillina o cefalosporine di 3° generazione
Yersinia	< 5 anni	autunno	Gentamicina o cotrixazolo
Giardia			metronidazolo

La terapia delle diarree acute non è antibiotica per il fatto che le diarree acute sono autolimitanti e nel 50% sono di origine virale.

Ci sono delle eccezioni:

- forme con quadro settico (tifo) o localizzazioni extraintestinali
- soggetti a rischio se si tratta di forme invasive che possono dare setticemia: neonati soprattutto prematuri, immunodepressi, piccoli lattanti
- forme gravi non autolimitanti
- colera: per ridurre il tempo di eliminazione del germe e quindi la diffusione della malattia attraverso le feci contaminate
- Shigellosi: scegliendo l'antibiotico in base all'antibiogramma (la resistenza plasmidica è molto diffusa)
- Giardia: la terapia chemioantibiotica serve per prevenire una cronicizzazione (che può sfociare in un quadro di malassorbimento o di intolleranza al lattosio) o di una sensibilizzazione allergica (eosinofilia, episodi febbrili, orticaria)

Terapia

Comprende:

- Reidratazione
- Terapia dietetica
- Composti ad azione proassorbitiva, antiperistaltici

Fondamentale è **prevenire la disidratazione** (causata da vomito e diarrea) che determina ipovolemia con shock e IRA ed alterazioni elettrolitiche.

Importante è stabilire il **grado** di disidratazione:

- **Lieve** < 5% sete e lieve riduzione del turgore cutaneo
- **Media** 5-10% segni evidenti di disidratazione muco-cutanea
- **Grave** > 10% shock

Nel bambino piccolo è importante la valutazione del **peso corporeo** perché un calo acuto di peso riflette una perdita idrica.

Nei bambini più grandi è importante valutare:

- **Stato di cute e mucose**: cute ipoelastica sollevabile in pliche minute persistenti, mucose aride, lingue e bocca secche, sete intensa. **Fontanella anteriore** sempre più depressa man mano che aumenta la disidratazione. Occhi infossati, ammiccamento raro, scomparsa della secrezione lacrimale.
- **Diuresi**: si riduce fino all'anuria.
- **Apparato cardiocircolatorio**: ipotensione, tachicardia, anossia, cianosi, polso piccolo e frequente
- **Apparato respiratorio**: respiro rapido e superficiale (polipnea)
- **SNC**: agitazione seguita da apatia, convulsioni, coma, turbe della termoregolazione (febbre o ipotermia)

Importante è la valutazione del tipo di disidratazione:

- **Isotonica**: perdita di Na e acqua proporzionali (Na = 130-150 mEq/litro)
- **Iperotonica**: perdita di acqua maggiore di quella di Na (Na > 150 mEq/litro), si verifica iperosmolarità del liquido extracellulare che determina disidratazione cellulare, i segni dell'ipovolemia sono più modesti e tardivi mentre prevalgono i segni di **disidratazione cerebrale** (irrequietezza, convulsioni e meningismo)
- **Ipotonica**: perdita di Na maggiore di quella di acqua (Na < 130 mEq/litro), si ha iposmolarità del liquido extracellulare con passaggio di liquidi all'interno delle cellule, i segni di **ipovolemia** sono prevalenti

L'organismo tende a mantenere costante il comparto intracellulare e plasmatico a spese del comparto interstiziale.

Il mantenimento dell'equilibrio idro-salino nel lattante è più difficile che nell'adulto perché il ricambio del liquido extracellulare è molto più attivo, per questo motivo la disidratazione si può verificare con maggiore facilità.

Nei casi meno gravi in cui non è presente vomito la reidratazione può essere effettuata tramite la somministrazione di liquidi per os, mentre se la deplezione è grave si ricorre alla via parenterale.

Reidratazione a casa

Se la disidratazione è lieve si fa una **reidratazione orale** con una soluzione acquosa contenente **Na, Cl, glucosio ed aminoacidi** che vengono assorbiti sfruttando il meccanismo non cAMP-dipendente.

Dicodral forte + dicodral normale in parti uguali in 1 litro di acqua.

O soluzione domestica:

zucchero 50 g (5 cucchiaini da minestra)

sale da cucina 3g (3/4 di un cucchiaino da caffè)

bicarbonato di sodio 2g (mezzo cucchiaino da caffè)

succo di pompelmo o 2 arance (per il potassio)

acqua 1 litro

Casi in cui è necessario ricoverare un bambino:

- Dubbio di una forma chirurgica
- Segni di generalizzazione
- Soggetto a rischio
- Disidratazione di tipo grave
- Disidratazione ipotonica o ipertonica, nella normotonica è possibile la reidratazione a casa

reidratazione in ambiente ospedaliero

La quantità di liquidi da somministrare va calcolata sommando il fabbisogno idrico (mantenimento) la quantità di acqua già perduta e quella che verrà presumibilmente perduta nel corso della terapia (perdite) tenendo presente che in caso di febbre con sudorazione aumenta la perspiratio insensibilis.

La **soluzione di mantenimento** corrisponde al fabbisogno idrico che normalmente è 95-100 ml/Kg/die nel neonato, 42-45 ml/Kg/die nell'adulto.

Il fabbisogno idrico può essere anche calcolato fino a 18 anni con la seguente formula: $\text{ml/Kg/die} = 95 - (3 \times \text{anni di età})$.

È inoltre necessario aumentare del 5% per ogni grado oltre 37°, aumentare in caso di attività fisica accentuata, aumentare del 15-25% in caso di diarrea in atto.

La terapia reidratante deve anche ovviare alla deplezione elettrolitica e pertanto la soluzione deve contenere: Na 20 mEq/l, K 20 mEq/l, Cl 40 mEq/l in soluzione di glucosio al 5%.

Il reintegro delle perdite deve considerare prima di tutto i liquidi persi con la diarrea:

- Diarrea moderata: 50 ml/Kg
- Diarrea grave: 100 ml/Kg
- Diarrea con shock: 150 ml/Kg

Nelle prime 8 ore va utilizzata la **soluzione clorosodica** allo 0.9% **in soluzione glucosata** al 5% o una soluzione clorosodica con bicarbonato se è presente acidosi.

Nelle ore successive se la diuresi e la potassemia sono normali si utilizza una **soluzione composta da Na, K, Cl e HCO₃ in destrosio al 5%**.

Il potassio non si somministra prima per i pericoli dell'iperpotassiemia (aritmie ed arresto cardiaco).

Modalità di somministrazione:

primo giorno: 2/3 dei liquidi persi + mantenimento per 24 ore (in caso di shock si per fonde in 30-60 secondi la quantità di soluzione corrispondente ad 1/10 del quantitativo totale)

secondo giorno: 1/3 liquidi persi + mantenimento per 24 ore

3° giorno e successivi: mantenimento per 24 o alimentazione orale

Per quanti riguarda la **terapia dietetica** inizialmente va fatto **digiuno** per 24 ore (no somministrazione di zuccheri), poi graduale rialimentazione con ritorno alla normalità entro 2 settimane.

Particolare attenzione va posta al **latte** perché si può avere il passaggio attraverso la mucosa infiammata di macromolecole che possono scatenare una allergia al latte vaccino.

Non vanno somministrati cibi ricchi di fibre che aumentano la motilità intestinale.

Vanno somministrati **fermenti lattici** vivi che ristabiliscono la flora batterica intestinale.

Infezioni da rotavirus

I rotavirus sono i principali agenti eziologici delle **gastroenteriti acute virali**.

Sono virus ad RNA con struttura tipica a ruota costituita da un core centrale fatto di capsomeri che formano un capsido interno ed uno esterno.

Nel capsid interno si trovano gli antigeni di gruppo e sottogruppo, nel capsid esterno si trovano gli antigeni di sierotipo (1-2-3-4).

La diffusione è ubiquitaria e la trasmissione avviene per **via orofecale**.

Nei paesi a clima temperato l'infezione è più frequente nei mesi **invernali**.

Le infezioni sono frequenti a tutte le età, le prime infezioni nell'**infanzia** hanno una maggiore rilevanza clinica poi le reinfezioni diventano asintomatiche (in età avanzata ridiventano sintomatiche).

La maggiore incidenza si ha nella prima infanzia.

I virus colonizzano la porzione superiore dell'intestino tenue a livello degli enterociti all'apice del villo, poi si ha diffusione verso il basso con distacco della parte superiore del villo, flogosi della mucosa accorciamento del villo.

Non si ha interessamento delle cellule delle cripte.

Si verifica aumento della replica con sostituzione delle cellule lisate con cellule immature che mancano del recettore per il virus.

La flogosi determina acceleramento del transito intestinale, l'accorciamento dei villi riduzione della superficie assorbente e la sostituzione delle cellule immature determina perdita della capacità assorbente e **riduzione delle attività enzimatiche** ed in particolare della disaccaridasi con **diminuzione della digestione degli zuccheri**.

Gli zuccheri indigeriti raggiungono l'intestino crasso in cui vengono digeriti dai batteri ed inoltre determinano per effetto osmotico richiamo di liquidi con conseguente **diarrea osmotica**.

Clinica

Negli adulti sono frequenti le forme asintomatiche.

Le forme manifeste sono caratterizzate da un periodo di incubazione di 2-3 giorni, spesso con rinofaringiti e bronchiti.

La sintomatologia dura 7 giorni caratterizzata da diarrea, vomito e febbre.

Le feci sono liquide, **acide**, ricche di acido lattico ed elettroliti, non infiammatorie.

La limitazione dell'infezione avviene tramite l'immunità locale caratterizzata dalla produzione di IgA sierospecifiche.

Diagnosi

Si basa sulla ricerca del virus nelle feci tramite agglutinazione diretta o su indagini indirette sul siero.

Terapia

È sintomatica e dietetica.

È fondamentale il **digiuno** con alimentazione parenterale o una alimentazione liquida priva di zuccheri o con monosaccaridi.

Intossicazione stafilococcica

È una intossicazione alimentare che insorge dopo ingestione di alimenti contaminati con l'enterotossina termostabile che viene prodotta da numerosi ceppi di S.Aureus.

I cibi vengono contaminati tramite il contatto con le mani di persone infette o portatrici senza che i cibi vengono poi cotti o refrigerati (in genere **panna creme e mascarpone**).

Quando infatti i cibi rimangono per parecchio tempo a temperatura ambiente gli Stafilococchi tossinoproduttori possono moltiplicarsi ed elaborare la tossina.

Il periodo di incubazione è breve di **1-6 ore**.

L'esordio è brusco con **vomito, diarrea e crampi addominali**, sudorazione, scialorrea, cefalea e ipotensione arteriosa.

Il vomito è una manifestazione clinica peculiare probabilmente legata all'azione diretta dell'enterotossina a livello del SNC.

Non è presente febbre.

La diarrea non è di tipo infiammatorio.

Si ha una rapida remissione spontanea del quadro in 24-48 ore, ma nel paziente anziano e nel bambino è importante la reidratazione.

La diagnosi è resa più facile in caso di interessamento simultaneo di più individui che hanno consumato lo stesso cibo contaminato.

La diagnosi differenziale con le tossinfezioni alimentari si fa in base al periodo di incubazione che nella forma Stafilococcica è più breve.

Tossinfezioni alimentari

TOSSINFEZIONE DA BACILLUS CEREUS

Fa seguito all'ingestione di cibi contaminati dall'enterotossina del Bacillus Cereus che è un bacillo gram +, aerobio, sporigeno.

I cibi sono: **farina di cereali, riso** ed altri cibi secchi.

Il quadro è simile alla forma Stafilococcica con incubazione di 8-10 ore.

TOSSINFEZIONE DA VIBRIO PARAHAEMOLICUS

È causata dall'ingestione di cibi contaminati dall'enterotossina del Vibrio Parahaemoliticum che è un bacillo gram -.

I cibi sono: pesce crudo, frutti di mare, crostacei consumati crudi o inadeguatamente cotti.

Il quadro clinico è simile a quello dell'enterite da Salmonella.

TOSSINFEZIONE DA CLOSTRIDIUM PERFRIGENES

È causata dall'ingestione di cibi contaminati dall'enterotossina del Clostridium Perfringenes che è un bacillo gram +, sporigeno.

I cibi interessati sono: carni (di grossa pezzatura) cotte in modo inadeguato o riscaldate, in quanto con la cottura le forme vegetative vengono uccise mentre le spore sopravvivono ma se le carni vengono lasciate raffreddare e consumate successivamente si ha germinazione delle spore che formano la tossina.

Il periodo di incubazione è di 8-20 ore.

Compare quindi diarrea con dolori addominali di breve durata.

Non è presente febbre e le feci non sono infiammatorie.

La diagnosi si basa sull'isolamento di grandi quantità di Clostridium negli alimenti infetti e nelle feci.

Botulismo

È una intossicazione alimentare causata da una **neurotossina** prodotta dal Clostridium Botulinum.

Il Clostridium Botulinum è un bacillo gram +, sporigeno, mobile, anaerobio obbligato, è un saprofito del suolo e commensale dell'intestino di alcuni animali.

Ne sono presenti almeno 7 tipi dalla A alla G ciascuno dei quali produce una tossina.

La tossina botulinica è termolabile e viene prodotta in condizioni di anaerobiosi, PH alcalino e temperatura di 30°.

L'intossicazione alimentare si verifica per ingestione di cibo contaminato dalla tossina in particolare: carne in scatola, prosciutto, insaccati, vegetali sott'olio, pesce in scatola.

Sono implicate soprattutto le conserve alimentari di produzione casalinga difficilmente cibi di produzione industriale.

I caratteri organolettici dei cibi inquinati in genere non si alternano in modo evidente ma è molto caratteristico il rigonfiamento delle scatole metalliche dovuto alla formazione di gas.

Una forma particolare di botulismo è quello da ferita in cui si verifica la contaminazione di una ferita da parte delle spore con successiva germinazione e produzione di tossina da parte della forma vegetativa.

La produzione della tossina avviene lentamente (2-14 giorni) e l'azione della tossina è estremamente potente tanto che ne basta una piccola quantità per provocare la malattia (dose letale: 0.0084 mg/os).

La tossina botulinica viene assorbita a livello di stomaco ed intestino e diffonde per via ematica andando ad agire a livello delle **sinapsi colinergiche** dove inibisce a livello presinaptico la liberazione di acetilcolina.

Ciò determina **paralisi flaccida** non solo della muscolatura scheletrica ma anche della muscolatura liscia e delle ghiandole.

Clinica

Dopo un periodo di incubazione di **12-36 ore** si ha inizio della sintomatologia con nausea, vomito e dolori addominali.

Non è presente febbre né diarrea ed il sensorio è integro.

Compare quindi la **paralisi muscolare** che è di tipo **simmetrico discendente** con progressione cranio-caudale dai nervi cranici fino alle estremità.

Inizialmente si ha visione offuscata e diplopia seguite da paralisi della muscolatura intrinseca ed estrinseca dell'occhio (paralisi oculari del III-IV e VI paio di nervi cranici) con strabismo, ptosi palpebrale, midriasi, anisocoria e paralisi dell'accomodazione.

Quindi compare paralisi del IX-X e XII nervo cronico con disturbi della deglutizione, disfagia, disфония e paralisi della lingua.

Si hanno inoltre paralisi neurovegetative con xerostomia, xerofltalmia, secchezza della gola (per blocco delle ghiandole mucipare delle prime vie respiratorie), stipsi, ileo paralitico, ritenzione urinaria.

Il liquor è normale e l'EEG (?) è caratteristico.

La letalità è del 30-70% e la morte interviene per **paralisi respiratoria o bulbare**.

Diagnosi

È essenzialmente clinica, la diagnosi di conferma può essere fatta tramite l'isolamento della tossina botulinica dal cibo contaminato.

Terapia

La terapia si basa sull'impiego dell'**antitossina** con siero polivalente di cavallo, la cui efficacia dipende dalla precocità dell'assunzione.

È necessario procedere alla prova di sensibilità cutanea verso il siero di cavallo, in caso di negatività si somministrano ev 50-100 ml di **siero trivalente ABE** da sostituire con le antitossine specifiche se si giunge a tipizzazione.

La antitossina neutralizza la sola tossina circolante e quindi deve essere ripetuta.

Quando il consumo degli alimenti inquinati e recente viene fatta la lavanda gastrica altrimenti va fatto un clisma e purganti.

L'uso del cloridrato di guanidina che dovrebbe aumentare la liberazione di Ach non ha dato risultati soddisfacenti.

È necessaria inoltre terapia sintomatica e rianimatoria.

Colite Pseudomembranosa

È una lesione necrotico flogistica del colon caratterizzata dalla formazione di pseudomembrane.

È detta anche colite iatrogena poiché nella maggior parte dei casi è dovuta alla somministrazione di **antibiotici ad ampio spettro** che modificano la normale flora batterica intestinale favorendo la colonizzazione dell'intestino da parte del **Clostridium Difficilis** un normale saprofito del colon che determina danno della mucosa tramite la produzione di enterotossine.

Anche altri agenti infettivi possono essere implicati come **Shigella, Stafilococco e Candida** (anche in esofago).

La malattia può manifestarsi anche in assenza di terapia antibiotica in alcune situazioni particolari: in corso di ischemia con infezione secondaria (ex. dopo interventi chirurgici, ustioni e shock) o anche in corso di malattie croniche debilitanti.

Sono implicati diversi antibiotici, assunti per via IM fino da due settimane prima, o per via orale di recente, di cui il principale è la **clindamicina** ma anche Cefalosporine, Aminoglicosidi, Penicillina possono modificare la flora batterica intestinale aerobica, uccidendola a spese di quella anaerobica.

Anatomia patologica

La malattia colpisce il colon principalmente a livello della **flessura epatica** e del **retto-sigma**.

Raramente viene colpito il piccolo intestino.

La caratteristica della malattia è la formazione delle **pseudomembrane** che sono caratterizzate da un coagulo di detriti fibrino-purulento-necrotici e da muco che aderiscono alla mucosa colica lesa (non sono delle vere e proprie pseudomembrane in quanto non sono costituite da uno strato epiteliale).

Nella colite da Clostridium Difficilis sono presenti delle alterazioni microscopiche peculiari:

nella lamina propria è presente un infiltrato di PMN che invade le cripte determinando la distruzione della ghiandola.

Le cripte diventano ripiene di essudato purulento che fa eruzione sulla superficie epiteliale danneggiata e vi aderisce determinando la formazione delle pseudomembrane.

clinica

Clinicamente la malattia si manifesta con diarrea modesta o abbondante che può anche essere di tipo mucosanguinolenta che in genere compare dopo alcuni giorni dall'inizio del trattamento antibiotico ma che può comparire anche dopo 1-2 settimane dalla sospensione.

diagnosi

Le membrane si osservano bene alla colonscopia e ciò unito alla coprocultura è sufficiente a fare una diagnosi, fortemente indicata anche dalla sola anamnesi.

terapia

La terapia specifica non è sempre necessaria, in quanto basta spesso sospendere la terapia antibiotica per ottenere la guarigione.

L'antibiotico d'elezione contro il *Clostridium Difficile* è la **vancomicina**.

salmonellosi

La Salmonella appartiene agli **enterobatteri** che sono bacilli **gram -**.

Le Salmonelle non fermentano il lattosio e la Salmonella Typhi a differenza delle altre Salmonelle fermenta il glucosio ad acidi senza produzione di gas.

Presentano 3 tipi di antigeni di superficie:

Ag somatico O (endotossina) termostabile, resistente all'alcol ma non alla formalina

Ag flagellare H non resiste all'alcol ma resiste alla formalina

Ag di superficie K di cui il principale è il **Vi** termolabile

Si coltiva nei comuni terreni di coltura.

Resiste nelle feci per 4-18 giorni, nel terreno per 30 giorni, in acqua per 45 giorni.

Le salmonellosi sono distinte in 3 categorie fondamentali:

- ✓ Salmonellosi maggiori o batteriemiche: febbre tifoide e paratifoide (forma più mite)
- ✓ Salmonellosi minori o enterocolitiche: tossinfezioni alimentari ed enterocoliti acute
- ✓ Salmonellosi a primitiva localizzazione intestinale

ENTERITE

La trasmissione della malattia avviene per **via orofecale** attraverso cibi infetti soprattutto carne, uova, latte e derivati e cibi poco cotti o preparati su superfici contaminate o da manipolatori infetti.

Il potere infettante è legato alla carica batterica bastano anche 10-100 germi in condizioni favorevoli.

La malattia è diffusa soprattutto nei mesi caldi.

Dopo 4-6 ore dal consumo di cibo infetto si verificano i sintomi che durano da 2 giorni ad 1 settimana: nausea, vomito, diarrea senza sangue, febbre, crampi addominali, mialgia, cefalea.

La Salmonella essendo resistente al PH gastrico si localizza a livello dell'intestino tenue, penetra negli enterociti per endocitosi e sopravvive e si moltiplica all'interno della cellula.

Il microorganismo determina incremento della secrezione di liquidi tramite aumento di cAMP e rilascio di prostaglandine.

FEBBRE TIFOIDE

È una malattia infettiva acuta setticemica di tipo endemico-epidemico causata dal bacillo di Elberth o **Salmonella Typhi**.

Il serbatoio è rappresentato esclusivamente dall'uomo: malati, convalescenti e soprattutto portatori cronici (a differenza delle altre salmonellosi in cui il serbatoio è anche animale).

La trasmissione è interumana diretta o indiretta tramite gli alimenti:

- acque contaminate: problema di inquinamento fecale degli acquedotti che può determinare epidemie esplosive
- acque di mare (balneazione)
- carni, latte, creme e gelati
- mosche: vettore passivo che può infettare i cibi in cui poi i microorganismi si moltiplicano

L'incidenza della malattia è massima in estate.

In Italia l'incidenza si è ridotta e le regioni più colpite sono quelle del Sud.

eziopatogenesi

Sono state fatte diverse ipotesi sulla modalità di diffusione della Salmonella all'interno dell'organismo.

Ipotesi di Koch

Tramite gli alimenti infetti la Salmonella invade direttamente l'intestino.

Ipotesi di Santarelli

Tramite gli alimenti infetti la Salmonella raggiunge l'intestino dove viene bloccata nell'anello di Waldayer e per via ematica ricolonizza l'intestino.

Ipotesi di Shottmuller

Tramite gli alimenti infetti le Salmonella raggiungono la mucosa e sottomucosa dell'intestino tenue, si localizzano nelle **placche del Pejer** e nei **follicoli solitari** e penetrano nei linfonodi mesenterici e tramite il dotto toracico raggiungono il circolo ematico dove provocano una fugace batteriemia (**batteriemia primaria**).

Si localizzano quindi nelle **cellule reticolo-endoteliali** di linfonodi, fegato, milza e midollo osseo al cui interno si moltiplicano attivamente.

Dopo un certo periodo di tempo (che corrisponde al periodo di incubazione) raggiunta una notevole consistenza numerica passano di nuovo nel sangue provocando una **batteriemia secondaria** che persiste alcuni giorni e determina febbre.

Si ha quindi la localizzazione in diversi organi tra cui il **rene** (eliminazione con le urine) e la **colecisti** da cui attraverso la bile raggiungono l'intestino tenue provocando una **colonizzazione secondaria** della sua mucosa.

I microrganismi si localizzano di nuovo nelle placche del Pejer e nei follicoli solitari dove determinano una infiammazione del tessuto linfatico già sensibilizzato.

Le placche del Pejer vanno incontro a ulcerazione e formazione di escare il cui distacco causa emorragia ed in alcuni casi anche perforazione intestinale.

Nell'1-5% dei casi dopo un anno dalla guarigione si ha una infezione subacuta scarsamente sintomatica dovuta al fatto che la Salmonella persiste a lungo a livello della colecisti.

Questi soggetti come anche i malati eliminano la Salmonella con le feci ma essendo apparentemente sani sono tra le più pericolose sorgenti di infezione.

Anatomia patologica

Le lesioni anatomopatologiche della febbre tifoide interessano caratteristicamente l'ultima parte dell'**ileo** o il colon ascendente ed evolvono in modo caratteristico attraverso 4 stadi che corrispondono approssimativamente ai 4 settenari in cui classicamente viene suddiviso l'andamento clinico della malattia.

1° stadio

si osserva **tumefazione delle placche del Pejer e dei follicoli solitari** con aspetto encefaloide ed accumulo di monociti-macrofagi con all'interno detriti batterici (**cellule tifose**).

2° stadio

nel tessuto linfatico sono presenti aree focali di necrosi che confluiscono tra di loro a formare un **escara** (in genere di colore verdastro per la presenza della bile) che può anche cadere.

3° stadio

Si ha colliquazione che determina il **distacco dell'escara** lasciando l'**ulcera** con fondo necrotico di profondità variabile talvolta fino alla **perforazione**.

Il distacco dell'escara può anche provocare la rottura di un vaso con conseguente **enterorragia**.

Le principali complicanze di questa fase sono dunque la perforazione con peritonite e l'enterorragia.

4° stadio

si ha la formazione di tessuto di granulazione e rigenerazione epiteliale, scompare la necrosi e le ulcere appaiono detese con fondo pulito e poi lasciano il posto ad una cicatrice piana, liscia con puntini neri ("a barba rasata") che derivano dall'emorragia.

Si può avere resituito da integrum o modesti esiti cicatriziali che non determinano stenosi intestinale.

Il coinvolgimento extraintestinale determina:

- tumefazione della milza (**milza spodogena**) che appare di consistenza molle con polpa fluida (**tumore infettivo della milza**)
- **flogosi delle vie biliari e della colecisti** che possono anche fare da serbatoio dell'infezione
- nel **fegato, midollo osseo e linfonodi** sono presenti piccoli focolai sparsi di necrosi parenchimale all'interno dei quali vi sono aggregati di monociti-macrofagi detti **noduli linfoidi**
- **fenomeni degenerativi cardiaci**
- **nefrosi tossica**
- **roseola tifosa cutanea** o **tifoma** = maculo-papula di 3 mm provocata dalla localizzazione della Salmonella nei capillari cutanei, è patognomonica ed è possibile isolarvi la Salmonella
- **broncopolmonite**

clinica

il periodo di incubazione è di 10-14 giorni.

Il decorso tipico naturale (in assenza di terapia antibiotica) evolve in 4 settenari.

1° settenario o periodo di invasione

febbre con incremento a scalino fino a 40-41°, cefalea, assenza di sudorazione (mucose asciutte), bradicardia relativa, polso molle dicroto, epistassi, lingua "a dardo" (impanata al centro, margini a punta, asciutta), anorresia, disturbi dell'alvo con tendenza alla stipsi, meteorismo, dolore in fossa iliaca dx e gorgoglio ileo-cecale.

La sindrome clinica caratterizzata da febbre, cefalea, malessere, dolori addominali e **leucopenia** è legata all'effetto dell'Ag somatico O.

2° settenario o periodo di stato

febbre subcontinua a 40°, stato tifico (paziente sonnolento con sensorio depresso fino al torpore, sguardo fisso, volto amimico), cute e mucose asciutte, lingua fuliginosa “a dardo”, erosioni ed ulcere ai pilastri tonsillari (angina), addome meteorico e pastoso, diarrea “a purea di piselli”, splenomegalia molle, roseola tifica (maculo-papula di 2-3 mm in addome fianchi, basso torace, 1-3 episodi di pochi giorni), bronchite (fenomeno tossico).

3° settenario o periodo anfibolico

febbre intermittente –remittente con notevoli oscillazioni giornaliere (andamento anfibolico).

4° settenario o periodo di decremento

graduale regressione fino alla scomparsa della sintomatologia.

In caso di terapia antibiotica adeguata si verifica defervescenza e regressione della sintomatologia in 3-6 giorni.

In caso di antibiotici + steroidi la regressione si verifica in 24 ore.

Vi possono poi essere particolari forme cliniche:

forme attenuate: stato tifico assente e sintomatologia attenuate (fonti pericolose di diffusione)

forme gravi: iperpiressia e/o shock settico

forme emorragiche con CID

forma dissenterica: colon-tifo con dolore diarrea e disidratazione

possibili complicazioni sono:

- **perforazione intestinale** (ultima ansa dell'ileo) oggi rara caratterizzata da leucocitosi neutrofila e che evolve in 2 forme:
 - ✓ forma acuta: addome acuto da perforazione, paziente vigile, riduzione di T° e poi risalita a distanza di ore
 - ✓ forma subacuta: assenza di dolore e contrattura addominale, riduzione di T° e poi risalita con segni di peritonite
- **emorragia intestinale**
- epatite acuta, colecistite acuta, miocardite o endocardite, pneumopatia acuta
- complicanze nervose: encefalite tifica con prognosi severa (mielite, poliradiculonevrite, **meningite purulenta** o meningotifo)

la indagini di laboratorio evidenziano **leucopenia** con **neutropenia e eosinopenia**, VES lievemente aumentata e incremento dell'attività adenosin-deaminasica.

Diagnosi

L'emocoltura è positiva nella 1° settimana nel 90% dei casi non trattati e poi la % si abbassa rapidamente.

Alla fine della 1° settimana inoltre inizia a positivizzarsi la **sieroagglutinazione (reazione di Widal)** che rivela la comparsa di Ab (agglutinine) nei confronti degli Ag batterici O ed H:

✓ **anti-O** maggiore importanza si positivizzano entro 7 giorni e durano per 2-3 mesi

✓ **anti-H** si positivizzano entro 10-14 giorni e durano anni

non sono usati gli Ab anti-K perché il vaccino li può produrre.

La **coprocultura** diventa positiva nella 2-3° settimana, non serve quindi per la diagnosi ma per valutare lo stato di portatore.

L'isolamento della Salmonella può essere fatto anche dal cibo infetto o tramite l'urinocoltura.

Prognosi

In era preantibiotica la letalità era del 10-20%, oggi è dello 0.4%.

Una terapia adeguata porta rapidamente alla guarigione clinica.

La guarigione anatomica è più lenta.

Terapia

Riposo a letto, isolamento non assoluto (norme igieniche).

Dieta priva di scorie e riequilibrio idro-elettrolitico.

Il **cloramfenicolo** è il farmaco di prima scelta nell'adulto: 2g/die per os per 10 giorni dopo lo sfebbramento o 15 giorni totali.

Dosaggi maggiori determinano distruzione delle salmonella e liberazione dell'endotossina A che determina la sintomatologia clinica.

La sintomatologia clinica può essere bloccata in poche ore se si associano **cortisonici**: prednisone 60 mg il primo giorno e poi 40 e 20.

N.B: gli steroidi in qualunque malattia infettiva vanno dati soltanto con copertura antibiotica.

Gli effetti tossici del CAF sono la sindrome grigia del neonato, anemia aplasica e il blocco midollare reversibile.

In alternativa il **cotrimoxazolo** che non presenta resistenza crociata con il CAF ed ha azione sullo stato di portatore (2cp x 3 per 15 giorni).

Si possono utilizzare anche **ciprofloxacina o ceftriazone** 500 mg x 2 per 14 giorni.

Prognosi

Il tifo è soggetto a denuncia obbligatoria.

È necessario l'isolamento fino a che 3 coproculture prelevate dopo la sospensione degli antibiotici (a distanza di 24 ore l'una dall'altra) non sono negative.

Per i conviventi è necessaria la sorveglianza sanitaria per 20 giorni.

Profilassi generale

Igiene ambientale e ricerca dei portatori tramite coprocultura.

La bonifica dei portatori viene fatta tramite colecistectomia in caso di patologia colestasica e amoxicillina + probenecid per 6 settimane.

Profilassi specifica

Ci sono 3 tipi di vaccini:

- ✓ vaccino iniettabile con germi uccisi, iniettato sottocute in 2 dosi a distanza di 4 settimane, rivaccinazioni ogni 3-5 anni
- ✓ vaccino orale con germi uccisi (2 cp/die per 3 giorni) durata di 1 anno
- ✓ vaccino orale con germi attenuati (1 cp/die al 1° 3° e 5° giorno), controindicazioni deficit ICM, gravidanza e primi 3 mesi di vita

Colera

È una malattia infettiva acuta contagiosa a patogenesi tossinica causata dal **Vibrio Cholerae**, endemica in Asia ed epidemica in Europa.

Ci sono state 7 pandemie che hanno interessato tutto il mondo di cui l'ultima risale al 1961 (1973-74 in Italia) ed è stata causata dal biotipo "El Tor".

Da allora è endemico anche in Africa oltre che in Asia.

Nel 1991 sono stati rilevati in Italia a Bari casi sporadici.

Nel 1992 in India si è avuta la comparsa di un nuovo sierotipo correlato all'"El Tor" ma variato come struttura antigenica (quindi gli Ab non danno protezione): **Vibrio Cholerae 0139 Bengal** responsabile di epidemie.

Il **Vibrio Cholerae** un bacillo **gram** – aerobio obbligato, non resistente ad agenti psicofisici: calore, essiccamento, PH acido.

Cresce bene nei normali terreni di coltura, i terreni selettivi sono a PH alcalino 7.5-8.

I **Vibrioni** comprendono numerose specie patogene (*Cholerae*, *foetus*, *parahaemolyticus*) che si differenziano per le caratteristiche biochimiche.

Esistono 2 biotipi: **classico** ed **El Tor** che presentano diversi antigeni:

- ✓ Antigene flagellare H termostabile, non specifico (comune a patogeni e non patogeni)
- ✓ Antigene somatico O termostabile specifico, nel **Vibrio Cholerae** ci sono 3 tipi: A,B,C

In base ai quali si distinguono 3 sierotipi:

- **Ogawa** (Ag O: A,B)
- **Inaba** (Ag O: A, C)
- **Hikojma** (A,B,C)

Che vengono distinti tramite test di agglutinazione con anti-sieri anti-O.

Altri **Vibrioni** non agglutinabili da anti-Ogawa ed anti-Inaba sono definiti **NAG** (non agglutinabili) e non sono patogeni.

I fattori di virulenza sono rappresentati dall'Ag O che rappresenta l'endotossina, una neuroaminidasi che viene prodotta in coltura che scinde l'acido neuroaminico delle emazie e la tossina colerica.

Il **Vibrio Cholerae** è patogeno soltanto per l'uomo che rappresenta dunque l'unico serbatoio dell'infezione.

La fonte dell'infezione è rappresentata dai soggetti con una forma conclamata, minore, inapparente, i portatori convalescenti (1-2 settimane dopo la guarigione clinica) e i portatori cronici eliminatori discontinui (colecisti, intestino alto).

Gli ammalati eliminano una notevole carica batterica fino a 10^7 - 10^8 vibroni per ml.

Il periodo di contagiosità termina pochi giorni prima della guarigione.

L'infezione si trasmette per **via orofecale** attraverso l'acqua ed i cibi contaminati o per contatto diretto con il materiale fecale infetto, indumenti o effetti lettereschi sporchi ed anche tramite insetti.

In particolare la trasmissione avviene tramite i **frutti di mare** mangiati crudi.

La sopravvivenza del batterio nell'ambiente esterno dipende da luce, PH, ossigeno ed è al massimo di 2 settimane.

Nei pesci e frutti di mare è di 3-4 giorni a T° ambiente e 7-14 giorni in frigorifero.

Il fattore epidemiologico fondamentale è la mancanza di una fonte di approvvigionamento idrico adeguato cioè esente da inquinamento fecale per assenza di un idoneo sistema di smaltimento e depurazione delle acque.

Le acque di scarico hanno una pressione bassa mentre l'acqua corrente ha una pressione maggiore, se c'è una interruzione dell'erogazione la pressione si abbassa e ci può essere passaggio delle acque di scarico attraverso dei buchi delle condutture.

Nelle zone endemiche le età più colpite sono l'infanzia ed i giovani adulti mentre nelle regioni non endemiche possono essere colpite tutte le età.

Il *Vibrio Cholerae* non è resistente al PH acido perciò è necessaria una alta concentrazione di Vibrioni perché questi possano superare la barriera gastrica e raggiungere l'intestino tenue dove trovano le condizioni ideali per la moltiplicazione: individui con acloridria, gastrite atrofica sono maggiormente suscettibili ed anche l'ingestione di cibo o acqua a digiuno facilita la penetrazione.

I vibrioni si moltiplicano nella superficie della mucosa intestinale dell'ileo (talvolta anche del colon) senza penetrare nell'epitelio non sono cioè invasivi.

L'azione patogena viene svolta esclusivamente da una enterotossica la **tossina colerica** costituita da una subunità pesante A e 5 subunità leggere B che la circondano come una corona.

Le subunità B si legano ai recettori degli enterociti costituiti dai **gangliosidi M** permettendo alla subunità A di penetrare nel citosol.

Dalla subunità A si libera il frammento A1 che si lega alla proteina G che attiva l'adenilato ciclasi innalzando i livelli intracellulari di cAMP che determina una ipersecrezione di elettroliti da parte degli enterociti.

Gli elettroliti provocano per richiamo osmotico l'afflusso di un gran volume di acqua che determina una ingente **diarrea secretiva** senza alterazione del potere assorbente dell'intestino (comunque a livello dell'intestino tenue si ha massima capacità secretiva e minima capacità assorbente a differenza del colon).

Questo meccanismo è detto anche fuga intestinale.

La tossina inoltre determina vasodilatazione dei capillari con trasudazione di liquidi.

Le feci hanno uno scarso contenuto proteico e sono isotoniche rispetto al plasma:

	Na	K	Cl	HCO3-
adulto	126-135	15-19	95-100	45-47
bambino	98-105	25-70	90-95	30-32

Il potassio ed il bicarbonato sono in concentrazioni 4x e 2x rispetto al plasma.

Anatomia patologica

Non essendo il batterio invasivo le alterazioni della parete intestinale sono minime e rappresentate da lieve infiltrato infiammatorio della lamina propria e piccole lesioni all'apice dei villi.

clinica

Il periodo di incubazione è di **1-5 giorni**.

L'esordio è generalmente brusco, raramente preceduto da segni premonitori da iperperistalsi, epigastralgia, nausea).

Si ha **diarrea improvvisa senza dolori addominali ne tenesmo**.

Il numero di scariche è numerosissimo (50-100 die), all'inizio si ha una piccola quantità di feci liquide con caratteristico odore e colore, poi si ha l'emissione di un liquame incolore e inodore.

Le feci si presentano acquose biancastre e possono contenere fiocchi di muco assumendo l'aspetto ad **"acqua di riso"**.

Il PH è alcalino, non sono presenti leucociti o eritrociti l'odore è di salamoia.

Le perdite possono arrivare a 4-15 litri/die e in 4-5 giorni quindi possono superare il peso corporeo.

È presente **vomito** prima alimentare e poi ad acqua di riso come le feci.

Sono presenti segni di disidratazione acuta ed alterazioni elettrolitiche quali acidosi, ipokaliemia e ipocalcemia con sete intensa, crampi muscolari, ipotermia cutanea (con normale T° rettale), tachicardia, ipotensione, oligoanuria.

24 ore dopo il paziente assume il cosiddetto **aspetto algido**: cute fredda, sudore vischioso, facies caratteristica (occhi infossati, palpebre semichiusse, naso affilato, labbra secche e cianotiche attaccate ai denti).

La disidratazione comporta **ipotensione** arteriosa con polso piccolo, filiforme, tachicardico fino allo **shock**.

Nei pazienti con problemi di aterosclerosi si può avere insufficienza vascolare distrettuale (cuore, cervello, rene).

L'addome è a barca con assenza di reazione peritoneale.

Il **sensorio** è **integro** fino all'exitus.

Nel 60% dei casi non trattati di verifica la morte entro 3 giorni per shock, acidosi metabolica, uremia da necrosi tubulare acuta.

Nei casi favorevoli dopo 3 giorni si ha riduzione della perdita di liquidi, aumento della pressione, della diuresi e della T° corporea.

Nel corso delle epidemie ci possono essere numerosi casi con forme attenuate.

diagnosi

Le indagini di laboratorio evidenziano forte **emoconcentrazione** con aumento del peso specifico del plasma, leucocitosi neutrofila (?), ipokaliemia, ipocalcemia e acidosi.

La **coprocultura** permette di isolare il Vibrione.

Viene fatta la coltura del Vibrione in acqua peptonata e successivo passaggio in terreni solidi selettivi in cui è possibile distinguere i diversi sierotipi in base a prove biochimiche e agglutinazione con antisieri specifici.

La diagnosi differenziale va fatta con:

- Dissenteria bacillare: in cui sono presenti muco e sangue, c'è tenesmo e febbre
- Enterite da E.C. enterotossica (Colera nostras)
- Tossinfezioni alimentari
- Avvelenamento da arsenico e da mercurio: diarrea, dolori addominali, feci pigmentate, sapore metallico in bocca

Terapia

La terapia ha ridotto la mortalità dal 60% dei casi allo 0.5% ed è eziologica, sostitutiva e reidratante.

Se la terapia è inadeguata o iniziata in ritardo però la mortalità è alta.

Per la reidratazione la soluzione sostitutiva da impiegare deve essere equivalente ai liquidi persi ed è la Dacca solution detta anche **5-4-1** elaborata dal gruppo di ricerca sul colera.

È costituita da **5g di NaCl**, **4g di NaHCO₃**- e **1g di KCl** in 1 litro di acqua distillata che va introdotta ev o per os.

La via endovenosa è indispensabile se la diarrea ed il vomito sono incoercibili nei casi lievi e medio-gravi invece è possibile la somministrazione orale o tramite sondino naso-gastrico visto che la capacità assorbente dell'intestino non è compromessa.

Inizialmente la velocità di somministrazione dei liquidi è molto rapida 100 ml/min e va completata in 1-2 ore (impiegando le soluzioni specifiche non c'è rischio di edema polmonare).

Con le soluzioni presenti in Italia si può preparare una soluzione simile sterile ed apirogena: soluzione fisiologica 600 ml + soluzione glucosate al 33% 400 ml + KCl (fiale da 1 mEq/ml) 17 ml + NaHCO₃ (fiale da 2 mEq/ml) 25 ml.

La soluzione ottenuta contiene NaCl 89 mEq/l, KCl 16 mEq/l, NaHCO₃ 48 mEq/l, glucosio 1.3% (?) ed è adeguata anche per i bambini.

Per valutare la quantità di liquidi da somministrare è importante evidenziare il grado di disidratazione basandosi sul peso specifico del plasma (1.025).

Vanno somministrati immediatamente 4 ml di soluzione salina per Kg per ogni incremento di 0.001 del peso specifico del sangue.

In situazioni di emergenza va fatto un metodo più empirico valutando la perdita di peso:

- Paziente fortemente disidratato in shock: perdita del 10% del peso corporeo
- Pazienti meno disidratati: perdita del 2.5-5% del peso corporeo

I segni clinici da considerare per valutare il livello di disidratazione (in perdita % di peso corporeo) sono:

	0.3%	4-8%	9-12%
Polso centrale (carotide o femorale)	pieno	pieno	Piccolo
Polso periferico (radiale o pedideo)	pieno	piccolo	Assente
Turgore cutaneo*	Normale	diminuito	Scomparso
occhi	normali	Lievemente infossati	Infossati
muscoli	normali	Crampi lievi	Crampi severi
Aspetto-sensorio	Stato di allerta-vigile, lieve sete	Vigile, assetato	Agitato, fortemente assetato
Flusso urinario	normale	Ridotto	assente

* va valutato tramite la sollevabilità in pliche che poi si distendono.

È fondamentale controllare che la reidratazione avvenga correttamente tramite il monitoraggio di polso, pressione arteriosa, umidità della lingua, aspetto generale, turgore giugulare, ripresa della diuresi.

Quando il paziente è reidratato si deve mantenere un equilibrio idrosalino fino a che la diarrea non cessa e reinfondere un volume di soluzione salina pari alle perdite (vomito + feci + urine + perspiratio insensibilis = 500 ml/die) o in relazione al peso specifico del sangue (3 ml di soluzione per Kg ogni 0.001 di aumento del peso specifico).

I liquidi vengono distribuiti nelle 24 ore in relazione alle perdite per os o ev.

Il paziente va tenuto a riposo completo, appena torna l'appetito va fatta una dieta normale visto che la patologia non influenza l'assorbimento.

La terapia antibiotica serve a eliminare più rapidamente i Vibroni e quindi a ridurre la tossina prodotta.

L'antibiotico di prima scelta è rappresentato dalle **tetraciline** 2 g/die per 3-5 giorni per os (ev se c'è diarrea) o minociclina o doxiciclina.

Gli antibiotici di seconda scelta sono CAF, cotrimoxazolo, sulfamidici o fluorochinoloni.

La terapia antibiotica è fondamentale per ridurre la contagiosità.

Profilassi

Il colera è sottoposto a profilassi internazionale.

Va fatto l'isolamento di malati e sospetti e la contumacia dei contatti per 5 giorni.

I convalescenti vengono dimessi dopo che 3 coproculture prelevate a distanza di 24 ore sono negative.

Le feci emesse vanno trattate con cloruro di calce.

È disponibile un **vaccino ucciso** somministrabile con iniezione sottocute.

L'efficacia è modesta incostante (30-60%) e la durata è breve (4-6 mesi).

La chemioprofilassi ha una maggiore validità e si basa su **tetraciline** e **cotrimoxazolo** per 5 giorni.

Enterocolite stafilococcica

È una infezione conseguente alla moltiplicazione dello **Stafilococcus Aureus** a livello della mucosa intestinale.

Lo S.Aureus è un normale componente della flora batterica intestinale perciò la sintomatologia compare solo quando esso viene a costituire la parte più cospicua della flora gram+ in genere per spiazzamento della normale flora commensale a causa di un trattamento antibiotico (cloramfenicolo, tetraciline, neomicina etc.) o per riduzione dei poteri di difesa dell'ospite.

Sono più colpiti neonati e soggetti anziani.

I reperti anatomopatologici sono sovrapponibili a quelli della colite pseudomembranosa.

L'esordio si ha dopo alcune settimane dall'inizio della terapia antibiotica ed è brusco, caratterizzato da dolori addominali, febbre, nausea, vomito e diarrea.

La diarrea è di tipo essudativo e la perdita di liquidi è cospicua e porta a disidratazione e squilibri idroelettrolitici.

La terapia si basa sulla correzione degli squilibri idroelettrolitici e sull'interruzione degli antibiotici causali.

Si possono somministrare anche antibiotici attivi sullo S. Aureus come **vancomicina** e **teicoplanina**.

Enterite da Escherichia Coli

I tipi patogeni di escherichia Coli che determinano enterite sono:

- **ETEC enterotossigeni**: sono la principale causa di diarrea infantile nei paesi sottosviluppati e di diarrea del viaggiatore, devono la loro azione patogena alla produzione di 2 potenti enterotossine che determinano diarrea secretiva
- **EPEC enteropatogeni**: che determinano diarrea nei bambini, sono caratterizzati da una peculiare adesività per le membrane degli enterociti e provocano diarrea mucosanguinolenta
- **EIEC enteroinvasivi**: sono responsabili di una dissenteria simile a quella provocata da Shigella, invadono le cellule della mucosa dell'intestino crasso al cui interno si moltiplicano provocandone la lisi
- **EAEC enteroadesivi**: colonizzano l'intestino tenue provocando una diarrea persistente con vomito e disidratazione
- **EHEC enteroemorragici**: producono 2 potenti citotossine che entrano nel circolo ematico e si legano alle cellule endoteliali dove stimolano il rilascio di citochine che provocano fenomeni emorragici a livello del colon (colite emorragica) SNC e rene (**sindrome uremico-emolitica**: IRA, anemia emolitica microangiopatica e trombocitopenia)

N.B: il DNA che codifica per la tossina tremolabile attivante l'adenilato ciclasi di E.C. è situato in un plasmide che può essere trasferito ad altri E.C. o ad altri enterobatteri.

Shigellosi o dissenteria bacillare

È una infezione intestinale acuta causata da enterobatteri del genere Shigella.

Sono bacilli gram – aerobi che non fermentano il lattosio.

In base all'Ag somatico O si distinguono 4 gruppi:

Gruppo A: S. **Dysenteriae** associata a forme cliniche più complesse, rara in Italia

Gruppo B: S. **Flexneri** + frequente in Italia

Gruppo C: S. **Boydii**

Gruppo D: S. **Sonnei** presente in Italia

L'antigene O rappresenta l'endotossina termostabile.

Le Shigelle producono una potente enterotossina la **tossina di Shiga** caratterizzata da una subunità B che si lega sulla membrana dei microvilli e una subunità A che provoca la necrosi dell'epitelio del colon tramite blocco della sintesi proteica.

Essa inoltre compromette il riassorbimento di Na e quindi di liquidi e ha attività citotossica sulle cellule endoteliali determinando emolisi microangiopatica.

La S. Dysenteriae inoltre produce una tossina simile a quella di E.C. che determina la sindrome uremico-emolitica.

L'infezione è maggiormente diffusa nelle aree tropicali e subtropicali a basso tenore igienico-sanitario.

L'unico serbatoio è l'uomo.

La trasmissione è orofecale e basta una bassa carica batterica.

L'età più colpita è l'**infanzia**.

Il contagio avviene per via orofecale tramite acqua e cibi contaminati.

Le **Shigelle** vanno a localizzarsi a livello della mucosa dell'ileo e del colon penetrano negli enterociti e si riproducono all'interno dei vacuoli fagocitari.

Anatomia patologica

Inizialmente un essudato fibrino-suppurativo ricopre la mucosa a tratti e poi diffusamente producendo una **pseudomembrana**.

Si instaura quindi una reazione infiammatoria all'interno della mucosa intestinale con infiltrato linfomonocitario nella lamina propria e **ulcere** superficiali con infiltrato di PMN.

Con la remissione della malattia le ulcere guariscono con la rigenerazione dell'epitelio mucoso.

Clinica

Il periodo di incubazione va da 6 ore a 4-5 giorni.

I sintomi iniziali sono aspecifici (febbre, dolori addominali crampiformi) dopo 24-48 ore si verifica diarrea.

Le feci sono inizialmente feci poltacee ricche di muco, dopo 1-2 giorni diventano liquide ed ematiche.

Successivamente si hanno soltanto piccole scariche di **muco, pus e sangue** accompagnate da **tenesmo** rettale (**dissenteria**).

Sono presenti segni di disidratazione e compromissione generale.

La risoluzione è spontanea in 2-3 giorni.

Nei paesi in via di sviluppo si può avere morte per disidratazione e acidosi.

Negli adulti la prognosi è buona mentre negli anziani e nei lattanti e bambini si può avere letalità del 3-8%.

Nei bambini si possono avere forme gravi con meningismo, convulsioni e coma ed esito letale.

All'esame obiettivo l'addome è dolorabile senza segni di difesa.

Complicazioni:

Enterorragia, stenosi, invaginazione intestinale, megacolon tossico

Sindrome uremico-emolitica

Congiuntivite, irite e artrite

Artrite asettica delle grandi articolazioni

Sindrome di Reiter: artrite + congiuntivite + uretrite in soggetti HLA-B 27

Enteropatia protido-disperdente (sequela nei paesi in via di sviluppo)

Diagnosi

La colonscopia mette in evidenza la presenza di iperemia, ulcere, zone emorragiche e pseudomembrane.

Va fatta coprocultura e esame microscopico delle feci che evidenzia la presenza di emazie e PMN (d.d. colite amebica).

Terapia

Negli adulti **fluorochinoloni** (ciprofloxacina 500 mg x2 /die per 5 giorni) e nei bambini **cefalosporine di 3° generazione** per via parenterale.

Colite amebica

È causata da un parassita commensale dell'intestino crasso detto **Entamoeba Histolitica**.

La trasmissione dell'infezione avviene per **via orofecale** tramite acqua e cibi contaminati.

L'Entamoeba viene ingerita sotto forma di **cisti** che sotto l'azione del succo gastrico si trasforma in **trofozoita** che rappresenta la forma metabolicamente attiva la quale invade le pareti del colon e produce enzimi citolitici che determinano danno tissutale con formazione di ulcere.

I parassiti vengono eliminati con le feci sotto forma di trofozoiti nelle forme acute e di cisti nelle forme croniche e nello stato di portatore.

La capacità patogena del parassita dipende dalla sua trasformazione dalla forma minuta alla forma invasiva in seguito a diversi stimoli e situazioni dell'ospite: flora batterica intestinale, stato di nutrizione, condizioni del sistema immune.

All'infezione per tanto può far seguito:

- **Stato di portatore sano** in cui il trofozoita è presente in forma minuta, rappresenta un serbatoio dell'infezione in quanto elimina la cisti con le feci
- **Amebiasi intestinale** in cui il trofozoita è presente in forma magna invasiva che penetra nella mucosa, invade le cripte attraverso cui si apre un varco nella lamina propria e determina danno con formazione di **ulcere** (tipicamente a forma di fiasco con un collo stretto ed un'ampia base) che possono determinare anche perforazione con peritonite, clinicamente si ha diarrea mucosanguinolenta, raramente si può avere la formazione di un **ameboma** caratterizzato da un focolaio di intensa risposta granulogeggiante ai parassiti

In circa il 40% dei pazienti con dissenteria amebica i parassiti penetrano nei vasi portali ed embolizzano il fegato producendo ascessi solitari o multipli (**ascessi amebici epatici**).

La diagnosi viene fatta tramite la ricerca del parassita nelle feci.

diarrea cronica

è caratterizzata da durata superiore alle 2-3 settimane.

La frequenza delle evacuazioni cambia da soggetto a soggetto, nel lattante è di 4-6 volte al giorno.

1) patologie endocrine:

- a) ipertiroidismo
- b) insufficienza surrenalica
- c) diabete mellito
- d) sindrome da carcinoide
- e) carcinoma midollare della tiroide
- f) gastrinoma
- g) tumori pancreatici ormonesecernenti
- h) vipomi

2) sindrome da malassorbimento (caratterizzato da steatorrea = feci con contenuto di grassi > 7 g/die)

- a) resezione chirurgica
- b) deficit di disaccaridasi (intolleranza al lattosio)
- c) insufficienza pancreatica
- d) enterite ischemica
- e) contaminazione batterica del tenue
- f) fecalomi
- g) alterata motilità (sindrome del colon irritabile)
- h) farmaci ed esotossici

3) **farmaci**

- a) antibiotici
- b) lassativi
- c) antiacidi
- d) teofillina
- e) oppiacei
- f) abuso di alcol
- g) FANS

4) **Infiammazioni**

- a) Morbo di Crohn
- b) Colite ulcerosa
- c) Diverticolite
- d) Ascessi

5) Infezioni

- a) Giardia Lamblia
- b) Entamoeba Histolityca
- c) Tubercolosi
- d) Clostridium Difficile

6) Neoplasie

- a) Adenoma villosa del retto
- b) Carcinoma del colon

Principali cause di **diarrea cronica in età pediatrica** sono:

- **Enzimopatie**
- **Intolleranza alle proteine del latte vaccino**
- **Enterocoliti** (Salmonella, Shigella, Yersinia, Camphilobacter, E. Coli, Rotavirus) soprattutto in caso di scorretto trattamento della fase acuta
- **Infezioni extraintestinali**: infezioni urinarie, otiti croniche
- **Parassitosi** (ossiuriasi e giardiasi)
- **Malformazioni intestinali**
- **Sindrome dell'intestino irritabile**
- **Colite ulcerosa** (feci muco-sanguinolente) e **morbo di Crohn** (feci mucose) che raramente si manifestano prima dei 10 anni
- **Morbo celiaco**
- **Fibrosi cistica**

Nella fibrosi cistica si verifica un mancato arrivo del secreto pancreatico e biliare in duodeno (per la loro eccessiva viscosità) con conseguente **maldigestione** degli alimenti che non vengono scissi in composti semplici e quindi non possono essere assorbiti.

Si verifica aumento dell'appetito, perdita notevole di grassi (**steatorrea**) e di proteine (**azotorrea**) con le feci che appaiono lucide, molli, abbondanti e particolarmente maleodoranti, emesse con scariche frequenti.

	acquose	mucose	Grasse
Enzimopatie intestinali	+		
Intolleranza alle proteine del latte vaccino	+	+	+
Infezioni GI ed extraGI	+	+	
Parassitosi intestinali	+	+	+ giardia
Malformazioni intestinali	+	+	
Sindrome dell'intestino irritabile		+	
Colite ulcerosa e MDC		+	+
Celiachia e mucoviscidosi			+

Diagnosi

È importante una accurata anamnesi sulle caratteristiche della diarrea:

- Epoca e modalità di comparsa
 - durata
 - frequenza delle scariche
 - consistenza, volume e colore delle feci
 - eventuale presenza di muco, pus sangue o alimenti indigeriti
- vanno indagati anche:

- presenza di condizioni patologiche concomitanti
- familiarità
- eventuali modificazioni dietetiche eseguite e loro rapporto temporale con la diarrea
- presenza di malattie sistemiche
- uso di farmaci
- storia di recenti viaggi

è importante tenere in considerazione:

- diarrea da patologia del tenue: feci abbondanti, acquose o grasse eventualmente contenenti residui di cibo indigeriti
- diarrea da patologia del colon o del retto: feci scarse, molli, di colorito brunastro spesso con muco
- se la diarrea cessa con il digiuno bisogna sospettare una diarrea osmotica
- la persistenza della diarrea nelle ore notturne deve far sospettare una causa organica piuttosto che funzionale

nel bambino e nel lattante si deve accertare:

- compromissione dello stato generale ed arresto della crescita
- frequenti episodi di tosse o infezioni delle vie respiratorie o prolasso rettale (fibrosi cistica), una associazione di diarrea cronica, frequenti infezioni delle vie respiratorie e stentato accrescimento può anche essere la prima espressione di una condizione di deficit immunologico
- manifestazioni cutanee, soprattutto in regione glutea e anale
- distensione addominale e segni di malassorbimento (fibrosi cistica e morbo celiaco)
- rachitismo, tetania o ipocalcemia latente da deficit di vitamina D
- ecchimosi, petecchie e possibile ematuria per deficit di vitamina K
- edemi da disprotidemia
- estrema anelasticità della cute (nelle gravi sindromi da malassorbimento)

diagnosi

- esame emocromocitometrico, biochimico, equilibrio idroelettrolitico
- esame delle feci:
 1. **ricerca dei batteri (coprocultura)**
 2. **ricerca di parassiti e loro uova**
 3. **ricerca di tossine batteriche**
 4. **isolamento di virus**
 5. **ricerca di leucociti**
 6. **ricerca del sangue occulto**
 7. **ricerca di alimenti indigeriti**
 8. **quantizzazione del volume fecale nelle 24 ore**
 9. **quantizzazione dei lipidi** (l'esame microbiologico dopo colorazione con Sudan III evidenzia i grassi)
 10. **Ph fecale** in condizioni normali il PH delle feci è 6,5-7 con ampie variazioni in rapporto all'alimentazione, diventa acido quando si ha abbondante fermentazione da incompleta idrolisi degli zuccheri
 11. **test di tolleranza agli zuccheri**
 12. **test di assorbimento rapido dei trigliceridi (TART)** test con carico orale di trigliceridi con disaggio della trigliceridemia prima e dopo 2 ore dal carico, se i grassi vengono assorbiti si ha un aumento > 25 mg/dl
 13. **test allo xilosio:** lo xilosio è uno zucchero che viene assorbito come tale senza essere digerito, dopo somministrazione orale di una dose di carico viene rilevato dopo 1 ora nel sangue o nelle urine, nelle sindromi da malassorbimento la xilosemia e la xilosuria sono inferiori alla norma
 14. **dosaggio degli enzimi pancreatici** nel succo pancreatico dopo stimolo con secretina e pancreozimina
 15. **bilancio dei grassi:** assunzione giornaliera di 1 g/Kg di grassi per 5 giorni consecutivi con raccolta delle feci negli ultimi 3 giorni, in condizioni normali le feci contengono meno di 5 g di lipidi
 16. **gap anionico osmolale**
- **esame endoscopico** (gastroduodenoscopia e colonscopia) con eventuale prelievo biotico

- **esami radiologici** (Rx digerente con pasto baritato, clisma opaco)

Terapia

In caso di disidratazione o compromissione generale viene somministrata una terapia di sostegno con soluzioni reidratanti orali a base di Na⁺ e zucchero (in quanto il glucosio facilita il riassorbimento del sodio). Gli oppiacei vengono somministrati per ridurre il volume e la frequenza delle scariche diarroiche, gli anticolinergici agiscono riducendo la peristalsi intestinale (?).

La terapia delle forme parassitarie si basa sul metronidazolo e di quelle batteriche sui **probiotici** (fermenti lattici).

La forme enterocolitica della Salmonellosi viene trattata con ciprofloxacina tranne che nei bambini, nei vecchi, nei pazienti immunodepressi o con batteriemia cronica o infezione extraintestinale.

SINDROME DELL'INTESTINO IRRITABILE PEDIATRICA

È il più frequente disturbo intestinale del bambino.

Si verifica tra i **6 mesi-2 anni**, si attenua e scompare verso i 3-4 anni.

È causata dall'aumentata velocità di transito intestinale con aumento dell'attività delle ghiandole mucipare attribuita a meccanismi psicosomatici.

Il numero delle scariche diarroiche non è mai elevato (1-3 al giorno) e queste non sono mai notturne.

La diarrea inizia dopo il risveglio e presenta aspetti caratteristici: inizialmente le feci sono compatte per poi ridursi gradualmente di consistenza.

Le feci sono liquide con presenza di muco ma mai di sangue, possono contenere alimenti indigeriti soprattutto vegetali (l'iperomotilità riduce il tempo a disposizione per la digestione della cellulosa).

Le condizioni generali del bambino sono normali.

Questa patologia non influisce sfavorevolmente con l'accrescimento del bambino.

Vi è un aumentata incidenza di intolleranza alle proteine del latte.

Non richiede terapia.

sindrome da malassorbimento

È una sindrome in cui il passaggio dei normali prodotti della digestione dal lume intestinale al circolo sistemico risulta ostacolato.

Si verifica un alterato assorbimento dei principi nutritivi quali:

- Grassi
- Proteine
- Carboidrati
- Elettroliti
- Vitamine soprattutto liposolubili (A,C,E,K)

L'assorbimento è un processo multifasico che richiede il corretto funzionamento di molti organi ed apparati.

La digestione a livello intestinale si basa su diverse tappe:

- **Digestione intraluminale** in cui attraverso l'azione di numerosi enzimi le molecole complesse vengono scisse in molecole semplici facilmente assimilabili
- **Digestione terminale** che comprende l'idrolisi di peptidi e di disaccaridi ad opera di peptidasi e disaccaridasi presenti sull'orletto a spazzola degli enterociti
- **Trasporto transepiteliale** in cui le sostanze nutrienti vengono trasportate dagli enterociti ai capillari intestinali (fatta eccezione per i lipidi che vengono incorporati nei chilomicroni e assorbiti tramite il circolo linfatico)

Il malassorbimento va distinto dalla **maldigestione** che si verifica in caso di **deficit degli enzimi** predisposti alla digestione.

Il malassorbimento invece è dovuto a **alterazioni dell'epitelio** della mucosa che ne alterano le capacità di captazione o trasporto dei prodotti della digestione o da una **ostruzione linfatica** in grado di ostacolare il trasporto alla circolazione sistemica delle sostanze processate dalla mucosa intestinale.

Eziopatogenesi

- Difetto intraluminale di idrolisi o solubilizzazione:
 1. **riduzione di enzimi pancreatici** (fibrosi cistica e pancreatite cronica)
 2. **inattivazione degli enzimi pancreatici** (sindrome di Zollinger-Ellison a causa dell'aumento del PH intestinale da aumentata secrezione di HCl)

3. **riduzione di sali biliari per colestasi o deconiugazione batterica** in condizioni di sovraccrescita batterica (ex. Diverticolosi o ansa cieca)
 - alterazioni della mucosa o inadeguatezza della superficie mucosa assorbente
1. **deficit di enzimi dell'orletto a spazzola** (ex. Deficit di disaccaridasi)
2. **alterazioni strutturali della mucosa** (morbo celiaco, malattia di Wipple, morbo di Crohn)
3. **ostruzione linfatica** (tumori, linfangectasie, morbo di Crohn, TBC intestinale)
4. **infezioni intestinali** (Sprue, parassiti)

clinica

i sintomi possono essere suddivisi in:

1. **manifestazioni intestinali** dovute alla persistenza di sostanze indigerite a livello del lume intestinale
 1. **diarrea di tipo osmotico** dovuta al fatto che le sostanze indigerite esercitano un effetto osmotico
 2. **steatorrea** (feci con aumentato contenuto di grassi > 6 g/die caratteristicamente lucide, grasse appiccicose, schiumose, maleodoranti che lasciano macchie tipiche sulla carta igienica o striature grasse sul water e che galleggiano sull'acqua)
 3. **calo ponderale**
 4. **meteorismo, distensione addominale e flatulenza** dovute alla fermentazione dei carboidrati indigeriti da parte della flora batterica intestinale con abnorme produzione di gas
 5. **dolore addominale**
- **manifestazioni extraintestinali** dovute a carenza tissutale di principi nutritizi
 1. **anemia** microcitica se da deficit di Fe e macrocitica se da deficit di acido folico o vitamina B12
 2. **alterazioni della coagulazione** per deficit di assorbimento di vitamina K (aumento del PT e presenza di petecchie emorragiche)
 3. **alterazioni elettrolitiche** in particolare **ipomagnesemia** che determina atrofia muscolare e astenia diffusa e determina un ipoparatiroidismo funzionale che aggrava l'ipocalcemia
 4. **ipocalcemia** e manifestazioni di tetania osteomalacia e osteoporosi da deficit di assorbimento della vitamina D
 5. **ipoalbuminemia** soprattutto in caso di enteropatia protidodisperdente che determina edema discrasico
 6. **iperparatiridismo** secondario da ipocalcemia
 7. **amenorrea, infertilità ed impotenza**
 8. xeroftalmia e cecità notturna da deficit di vitamina A
 9. **manifestazioni neurologiche** da deficit di vitamina B12 e tiamina
 10. **manifestazioni cutanee** come iperpigmentazione cutanea e dermatite diffusa da deficit di vitamina A e di minerali come lo zinco

diagnosi

si basa su indagini di laboratorio che evidenziano lo stato di malnutrizione e su test di assorbimento.

Importante è la quantificazione del grasso nelle feci.

Esami strumentali possono individuare o meno alterazioni morfologiche.

Morbo celiaco

È una enteropatia cronica in cui il malassorbimento è sostenuto da lesioni della mucosa dell'intestino tenue.

Viene detta anche enteropatia da glutine in quanto la causa è una ipersensibilità al glutine.

Il **glutine** è una sostanza contenuta nel **frumento** costituita da una diverse componenti proteiche di cui quella tossica è rappresentata dalla **gliadina** che è in grado di innescare il processo lesivo alla mucosa.

Una analoga azione può essere svolta anche da altre graminacee quali **orzo, segala e avena** in relazione al loro contenuto in prolamine proteine clinicamente correlate la glutine.

Non sono implicati invece riso e mais.

La malattia celiaca colpisce con maggiore frequenza il **sexso femminile**.

L'incidenza è di 1:3000.

Presenta una spiccata propensione a manifestarsi all'interno di una stessa famiglia a dimostrazione del ruolo fondamentale svolto dalla **predisposizione genetica**.

Eziopatogenesi

Secondo l'ipotesi tossico-enzimatica la **mancanza di peptidasi** determinerebbe una mancata idrolisi del glutine con la persistenza nel lume intestinale di **gruppi aminoacidici** che determinano un **danno tossico diretto**.

Secondo la teoria immunitaria invece in soggetti predisposti la gliadina è in grado di scatenare un meccanismo immunitario in base a diversi meccanismi:

- **reazione immunitaria** con attivazione di linfociti T citotossici e linfociti B autoreattivi che producono Ab anti-gliadina e anti-endomisio
- **cross-reazione** della gliadina con altre proteine esogene

il risultato è una aggressione autoimmunitaria contro sostanze che si trovano nelle cellule come la **transglutaminidasi** tissutale.

Il deficit quindi non sarebbe nella digestione intraluminale ma nell'assorbimento.

Perché si manifesti la malattia sono necessari oltre alla predisposizione genetica, responsabile dello sviluppo di alterazioni immunitarie, anche **fattori scatenanti** di ordine dietetico, infettivo o eventi stressanti come gravidanze o interventi chirurgici.

Dato che è presente una cross-reazione tra la proteina E1b dell'**adenovirus** tipo 12 e la gliadina è stato ipotizzato che l'esposizione a questo virus inneschi la malattia.

Anatomia patologica

Le alterazioni strutturali colpiscono soprattutto l'**intestino prossimale** (duodeno e digiuno prossimale) rispetto a quello distale poiché il duodeno ed il digiuno prossimale sono i tratti esposti alle più alte concentrazioni di glutine introdotte con la dieta.

È presente **atrofia progressiva dei microvilli e dei villi intestinali** che si presentano prima deformati, poi corti e tozzi ed infine assenti.

Le cellule superficiali cubiche presentano nuclei in posizione irregolare.

Nella lamina propria è presente un infiltrato costituito da linfociti (soprattutto CD8+) plasmacellule, macrofagi ed eosinofili.

Le lesioni sono completamente reversibili con una dieta priva di glutine.

L'atrofia dei villi determina alterazione dell'assorbimento delle sostanze nutrienti che permangono nel lume e determinano quindi una diarrea osmotica.

Il morbo celiaco si associa ad aumentata incidenza di **linfomi intestinali**.

Clinica

L'esordio si verifica dopo l'introduzione di cereali nella dieta che oggi avviene intorno agli 8 mesi e quindi dopo 1 anno.

La malattia può essere anche presente in forma subclinica con esordio subdolo, paucisintomatico tardivo, addirittura anche in età adulta.

L'esordio tipico comprende i sintomi legati al malassorbimento (diarrea, steatorrea, flatulenza, calo ponderale, astenia etc.).

Il bambino presenta un arresto dello sviluppo, aumento dell'appetito o anorressia, l'alvo è irregolare con presenza di steatorrea.

È presente notevole perdita di peso con riduzione del pannicolo cutaneo, pieghe cutanee molto sottili.

Può essere presente **ipostaturalismo** talvolta anche come unico segno della patologia.

Contrasta con la magrezza del bambino e con l'ipotrofia ed ipotonia muscolare la prominente dell'addome dovuta all'ipotonia della parete muscolare ed al meteorismo.

È presente pallore, inappetenza, disturbi del comportamento.

Caratteristica è l'iposideremia con **anemia ferrocarenziale** dovuta al fatto che il ferro viene assorbito pressoché totalmente a livello del duodeno prossimale che è il distretto costantemente interessato nel morbo celiaco anche nelle forme subcliniche in cui si verifica minore estensione distale delle lesioni.

Può essere presente anche anemia megaloblastica da deficit di acido folico o vitamina B12.

Manifestazioni extraintestinali possono essere rappresentate dalla **stomatite aftosa** e dalla **dermatite erpetiforme (eritemato-vescicolo-bollosa)**.

In casi gravi possono essere presenti rachitismo da deficit di assorbimento della vitamina D e malattie emorragiche da deficit di assorbimento della vitamina K.

Diagnosi

La ricerca degli **anticorpi anti-gliadina, anti-transglutaminidasi e anti-endomisio** rappresenta l'indagine di screening della malattia ed è importante anche nel monitoraggio della terapia dietetica, in quanto nei

pazienti che seguono una dieta priva di glutine il tasso anticorpale si riduce progressivamente fino a scomparire.

Importante è anche il dosaggio delle IgA.

Le IgG trasmesse per via transplacentare dalla madre sono elevate alla nascita e si riducono lentamente fino al 6° mese, le IgM sono assenti alla nascita (a meno che non vi sia stata una infezione in utero) e successivamente aumentano, sono le prime a svilupparsi mentre le IgG proprie si sviluppano dopo le IgM e prima del 6° mese.

Le IgA sono le ultime a svilupparsi entro l'anno ed hanno valori sempre bassi (valori simili all'adulto si hanno solo a 12-14 anni).

Se le IgA sono basse (< 30 mg) il test va considerato con riserva e ripetuto.

Se le IgA sono positive è indicata la biopsia duodenale.

La diagnosi di certezza richiede l'esecuzione di **2 biopsie**: la prima in condizioni basali deve documentare una atrofia completa o parziale dei villi, che possono essere assenti corti e tozzi, la seconda eseguita dopo 8-10 mesi di dieta priva di glutine è indispensabile per confermare la diagnosi e deve dimostrare la ricrescita dei villi intestinali.

L'esame radiologico dell'intestino tenue dimostra la dilatazione del lume con distorsione dell'architettura della mucosa.

La **duodenoscopia** rivela una riduzione delle pliche.

Terapia

Si basa su una **dieta priva di glutine** che deve essere rigorosa e continuata indefinitamente.

Se non si verifica la remissione del quadro entro 8 settimane deve essere ricercata l'inavvertita e persistente ingestione di glutine da parte del paziente.

In caso di refrattarietà alla terapia dietetica viene fatta una terapia con steroidi e immunosoppressori.

Sprue tropicale

È detta anche sprue postinfettiva malassorbimento postinfettivo tropicale.

È una malattia di origine presumibilmente infettiva poiché compare esclusivamente in soggetti che hanno vissuto o soggiornato in aree tropicali, anche se nessun agente eziologico microbico è stato identificato.

La diffusione è talvolta di tipo epidemico.

Il danno è causato da enterotossine batteriche o metaboliti batterici tossici.

L'esordio clinico è caratterizzato da diarrea acuta violenta che si attenua progressivamente a cui subentra dopo qualche settimana o qualche mese il quadro del malassorbimento.

L'esame istologico mostra lesioni simili ma meno gravi rispetto a quelle del morbo celiaco: infiltrazione linfoplasmocitaria della lamina propria ed ipotrofia dei villi.

A differenza del morbo celiaco però le alterazioni si possono trovare a qualsiasi livello dell'intestino tenue.

Il trattamento di elezione sono gli antibiotici ad ampio spettro il che supporta l'ipotesi infettiva.

Enzimopatie intestinali

Sono patologie causate dal deficit degli enzimi deputati alla digestione a livello intestinale.

Comprendono:

- **deficit di disaccaridasi o lattasi**
- **deficit di saccaridasi-isomaltasi**
- **malassorbimento di glucosio-galattosio congenito**
- **deficit di enterochinasi congenito**

i principali carboidrati della dieta sono rappresentati dai polisaccaridi (amido, glicogeno e cellulosa) e i disaccaridi (maltosio = glucosio + glucosio, lattosio = glucosio + galattosio, saccarosio = glucosio + fruttosio) ed in minor misura monosaccaridi (glucosio e fruttosio).

L'amido viene digerito dall'amilasi salivare e pancreatica che per idrolisi formano maltosio ed oligosaccaridi.

I disaccaridi derivati dalla digestione dell'amilasi e derivati dalla dieta vengono scissi dalle disaccaridasi che comprendono la maltasi e la lattasi.

I monosaccaridi così ottenuti vengono assorbiti dai trasportatori specifici.

Deficit di lattasi o intolleranza al lattosio

La **lattasi** è un enzima dell'orletto a spazzola dei villi intestinali che si occupa della scissione del lattosio nei 2 zuccheri semplici costituenti: glucosio e galattosio.

Comprende:

- **maturazione ritardata della lattasi**, nei prematuri
- **deficit congenito della lattasi** caratterizzato da assenza dell'enzima, si manifesta nella prima settimana di vita, raro
- **intolleranza familiare al lattosio**, forma più frequente, difetto enzimatico familiare, nel lattante vi è una quantità sufficiente di enzima perciò si manifesta dopo gli 8 mesi
- **tipo adulto acquisito** in seguito ad infezioni batteriche o virali

Il lattosio non essendo idrolizzato non viene assorbito e permane a livello del lume intestinale dove esercita un effetto osmotico di richiamo di liquidi che determina **diarrea osmotica**.

Inoltre il lattosio in eccesso viene fermentato dai batteri intestinali (**fermentazione lattica**) con produzione di acido lattico e ioni H⁺ e con abnorme produzione di gas responsabile del meteorismo e della flatulenza, la fermentazione lattica è inoltre responsabile dell'aspetto schiumoso delle feci e della loro acidità che ha una azione fortemente irritante (irritazione della mucosa anale e perianale dopo un breve contatto).

clinica

Nella forma congenita la sindrome da malassorbimento si rende subito evidente con l'inizio dell'alimentazione latte: i neonati sviluppano una diarrea acquosa con feci schiumose e distensione addominale.

La diarrea è più grave nei bambini allattati con latte materno rispetto a quelli che prendono il latte vaccino per il fatto che il latte materno è più ricco di lattosio.

Nell'adulto la sintomatologia insorge dopo infezioni gastrointestinali e si manifesta con meteorismo, flatulenza, **dolori addominali prima della defecazione** e diarrea che insorgono tipicamente dopo l'assunzione di latte o prodotti caseari.

diagnosi

La diagnosi viene fatta in base al dato anamnesico di intolleranza al latte e viene confermata dai test di assorbimento come il **test di tolleranza orale al lattosio** (dosaggio della glicemia e valutazione delle feci dopo carico di lattosio, in caso di intolleranza l'incremento glicemico sarà basso) e il **lattosio breath test** (H⁺).

Inoltre può essere fatto il dosaggio del lattosio nelle feci e la valutazione della loro acidità (PH 5.5).

Il test per la ricerca degli zuccheri nelle feci (**clini-test**) viene utilizzato per la diagnosi delle enzimopatie con deficit di disaccaridasi: i disaccaridi indigeriti possono essere evidenziati come sostanze riducenti mettendo a contatto una soluzione acquosa di materiale fecale con una pasticca di clini-test e comparando il colore che ne risulta con i vari campioni di colori previsti per il test delle sostanze riducenti nelle urine.

La biopsia non rivela alterazioni specifiche della mucosa.

Intolleranza alle proteine del latte vaccino

È una delle forme più frequenti di diarrea cronica nel bambino.

Può verificarsi anche per le **proteine del riso e della soja**.

Nei primi mesi di vita il difetto non si manifesta perché la mucosa è impermeabile alle macromolecole.

L'intolleranza può verificarsi verso le diverse frazioni proteiche del latte tra cui soprattutto la **β-lattoglobulina** che è assente nel latte umano mentre è contenuta nel latte vaccino.

Si può verificare anche in corso di allattamento materno se la madre assume grandi quantità di latte vaccino le cui proteine possono passare nel latte materno e scatenare l'ipersensibilità.

L'allergia può essere indotta attraverso 3 diversi meccanismi immunitari I, III e IV da cui dipende la gravità della malattia.

Nei tipi III e IV si arriva a gradi marcati di atrofia della mucosa che determina malassorbimento che è responsabile della diarrea.

clinica

La malattia ha un periodo di latenza di 2-6 settimane dall'inizio dell'alimentazione a base di latte vaccino.

Sintomi gastrointestinali sono:

- **vomito**
- **rifiuto della suzione**

- **coliche gassose**
- **diarrea** (acquosa o muco-ematica) o steatorrea

possono associarsi:

- manifestazioni cutanee: **dermatite atopica** (manifestazione più frequente), **orticaria**
- manifestazioni respiratorie: **rinite cronica, asma bronchiale**
- manifestazioni cardiocircolatorie: shock

In alcuni casi l'unico segno è dato da una anemia ferrocarenziale provocata dal danno a carico della mucosa.

Diagnosi

Possono essere effettuate **RAST, prick test** che sono in grado di diagnosticare solo le forme da ipersensibilità di tipo I.

La prova diagnostica più valida si basa sulla remissione della sintomatologia dopo esclusione del latte dalla dieta e ricomparsa dopo una nuova somministrazione.

La prova deve essere effettuata in modo corretto: la dieta deve essere priva non solo di latte ma anche di latticini, yogurt, formaggi ed anche alimenti contenenti piccole quantità di latte come biscotti, pastina per bambini, prosciutto cotto (che è cotto nel latte, va utilizzato quello cotto al vapore) carne bovina che contiene alcune proteine che cross-reagiscono con quelle del latte.

Il latte vaccino potrà essere sostituito con latte di soya o **latti anallergici** con idrolisi spinta delle proteine (ci sono anche latti ipoallergenici con idrolisi leggera che non possono essere utilizzati, vengono messi utilizzati nei soggetti con familiarità per atopia nell'ipotesi che dando una minore quantità di proteine si possa evitare l'allergizzazione).

Le proteine contenute nel latte di soya possono però dopo un certo periodo di tempo determinare una sintomatologia analoga e lo stesso può verificarsi con il riso.

Trascorso un certo periodo di tempo (4-6 settimane) si può eseguire una **prova di carico** che farà ricomparire la sintomatologia, la quale deve essere eseguita in ambito ospedaliero perché può determinare l'insorgenza di uno shock anafilattico.

Terapia

Si basa sull'eliminazione del latte e dei suoi derivati dalla dieta.

Per l'alimentazione dei lattanti affetti si possono utilizzare latte di soya o latti anallergenici.

Come fonte di proteine si può impiegare la carne di agnello.

Generalmente l'allergia si mantiene per tutta la vita ma nell'adulto sono necessarie meno precauzioni.

Nel bambino la mucosa è più sottile e quindi le proteine penetrano più facilmente per cui con l'aumentare dello spessore della mucosa vi è una maggiore **tolleranza** che in alcuni casi può essere totale (**allergia al latte vaccino transitoria**).

Parassitosi intestinali

OSSIURIASI

È una elmintiasi molto diffusa, ubiquitaria, che predilige l'età infantile.

La frequenza nei lattanti può arrivare al 40-70%.

Il principale veicolo dell'infezione sono le mani sporche.

Una modalità comune di mantenimento dell'infezione è il trasporto diretto con le mani delle uova delle pliche anali in bocca.

Dopo l'accoppiamento in regione ileo-cecale la femmina migra fino all'ano dove depone le uova e muore.

Le uova maturano nelle regioni anali, perianali e vulvari (optimum di temperatura ed O₂) in 4-6 ore e provocano prurito.

Il sintomo tipico e costante dell'ossiuriasi è il **prurito anale e perianale, serale e notturno** che può determinare insonnia, irritabilità e lesioni da grattamento.

Frequenti sono i **disturbi intestinali**: anorresia, dolenzia alla palpazione dell'ipocondrio destro, irregolarità dell'alvo con episodi recidivanti di diarrea.

Il test diagnostico è lo **schoth test**: una linguetta di nastro adesivo viene applicata sull'orifizio anale alle prime ore del mattino e mantenuta per 15 minuti in modo che le femmine e le loro uova vi aderiscano e possano essere visualizzate al microscopio.

Nelle infestazioni massive la diagnosi può essere fatta esclusivamente con l'esame macroscopico delle feci che sono poltacee e ricoperte di vermi che conferiscono l'aspetto a formaggio grattugiato.

La terapia si basa sul pamoato di pyrvinium (**vanquin**) per os (5 mg/Kg) in unica somministrazione che va ripetuta dopo 15-20 giorni.

GIARDIASI

È una delle più comuni parassitosi intestinali con prevalente incidenza nell'infanzia e nelle regioni con scarso tenore igienico.

L'infestazione avviene tramite l'acqua e gli alimenti inquinati, ma è possibile anche il contagio diretto interumano.

Decorre più spesso in modo asintomatico.

Nelle forme sintomatiche dopo circa 2 settimane si manifestano malessere, vaghi dolori addominali, modesto dimagrimento e **diarrea liquida ricca di muco**.

Nei bambini con **deficit di IgA secretorie** si può verificare una sindrome da malassorbimento dovuta al fatto che la giardia arriva a tappezzare tutto il lume intestinale determinando atrofia dei villi.

La diagnosi si basa sulla ricerca del parassita nelle feci generalmente sotto forma di cisti la cui eliminazione è intermittente per cui vanno esaminati almeno **4-5 campioni** di feci a distanza di 24 ore.

Anche una risposta ripetutamente negativa non permette di escludere la diagnosi.

Si utilizza quindi l'**enterotest** pediatrico costituito da una piccola capsula cui è collegato un filo che viene fatta inghiottire e quando ha raggiunto il duodeno viene ritirata in modo che sul filo aderisca il succo duodenale con i trofozoi di Giardia eventualmente presenti.

La terapia si basa su **metronidazolo** per os per 5 giorni (15-25 mg/Kg/die in 3 dosi).

Malattia di Whipple

È una malattia rara ad andamento cronico-ricidivante di tipo sistemico.

Colpisce diversi distretti:

- **intestino tenue**
- **SNC**
- **Articolazioni**

Sono i distretti più colpiti ma vengono anche colpiti:

- Linfonodi e milza
- Cuore
- Fegato
- Reni
- Polmoni
- Muscoli

Sono colpiti soprattutto maschi e l'età media è 40-50 anni.

eziopatogenesi

L'eziopatogenesi sembra essere di natura infettiva probabilmente sostenuta da un batterio gram + che fa parte della classe degli actinomiceti detto **Tropheryma whippelii**.

Anatomia patologica

La lesione caratteristica presente in tutti i distretti è la presenza di **macrofagi** con all'interno strutture granulari o a bastoncino PAS + in assenza di risposta flogistica.

L'intestino tenue macroscopicamente presenta sierosa opacata, mesentere ispessito, parete intestinale ispessita e villi ingrossati e distorti con aspetto irregolare e rugoso "**a pelle d'orso**".

Microscopicamente sono presenti **lipogranulomi** e i caratteristici macrofagi a livello della lamina propria.

Anche a livello dei linfonodi mesenterici sono presenti macrofagi e lipogranulomi.

L'alterazione dei linfatici determina un blocco del trasporto linfatico con conseguente distensione dei vasi chiliferi e rottura con fuoriuscita dei lipidi.

Sia la lesione della mucosa che l'ostruzione linfatica concorrono all'instaurarsi del malassorbimento.

clinica

L'esordio clinico spesso è caratterizzato da manifestazioni extraintestinali: artralgie (asimmetriche e migranti), febbre con andamento ondulante, linfadenopatia periferica, iperpigmentazione cutanea e sintomi neurologici (cefalea, deficit di concentrazione e di memoria, alterazioni del ritmo sonno-veglia).

I disturbi legati al malassorbimento in genere compaiono in un secondo momento.

Diagnosi

La diagnosi viene fatta tramite la biopsia della mucosa a livello della giunzione duodeno-digiunale interessata sin dalle fasi precoci della malattia.

Abetalipoproteinemia

È una malattia ereditaria autosomica recessiva caratterizzata dall'incapacità di sintetizzare l'**apoproteina B** che è una componente fondamentale nella struttura dei chilomicroni.

I lipidi della dieta vengono normalmente scissi in monogliceridi ed acidi grassi liberi che penetrano nell'enterocita dove vengono riesterificati in trigliceridi i quali però non possono essere incorporati nei chilomicroni e si accumulano all'interno delle cellule sotto forma di vacuoli lipidici.

La malattia si manifesta nell'infanzia con diarrea, steatorrea e insufficiente sviluppo corporeo, nell'età adulta compaiono anche sintomi neurologici (atassia, tremori, nistagmo, disestesie e corioretinite pigmentosa).

La diagnosi si basa sulla biopsia intestinale che rivela l'accumulo di lipidi all'interno degli enterociti.

È caratteristica la completa assenza di tutte le lipoproteine contenenti la apoproteina B: chilomicroni, VLDL e LDL.

Il mancato assorbimento di alcuni acidi grassi essenziali determina un'anomalia della struttura lipidica delle membrane degli eritrociti che determina **acantocitosi**.

Non esiste una terapia specifica, questa è soltanto di supporto e si basa sulla somministrazione di supplementi di trigliceridi a media catena e di vitamine liposolubili in particolare la vitamina E che è importante per prevenire la progressione delle lesioni neurologiche.

Sindrome dell'intestino irritabile

Detta anche sindrome del colon irritabile, è una delle patologie dell'alvo più frequente, è una **condizione patologica di tipo funzionale dell'intestino**.

La malattia pur avendo del tutto benigna, può essere estremamente fastidiosa per il paziente.

Epidemiologia

F>M 2:1

Prevalenza nel 20-30% della popolazione

Età media: 20-30 anni

Stress, ansia, ereditarietà.

eziopatogenesi

Si pensa che la noxa patogena sia una **alterazione della sensibilità intestinale e del resto dell'apparato gastroenterico**, si è visto infatti che i pazienti con SCI avvertono più facilmente una distensione del colon provocata da insufflazione di aria rispetto ai soggetti sani (tipicamente, in questi soggetti, basta un catetere da 50cc con aria insufflata nell'intestino, mentre normalmente ce ne vogliono 200-250).

È presumibile pertanto che i pazienti con SCI presentino una soglia di sensibilità più bassa rispetto agli individui normali.

Esiste poi, in altri gruppi di pazienti, l'evidenza di **disturbi della motilità del colon**.

Gli stress emotivi accrescono la motilità intestinale nel soggetto normale ma soprattutto nei pazienti con SCI, sebbene lo stress in molti individui possa determinare una riacutizzazione della malattia, non c'è alcuna prova che sia la causa di essa.

Con ogni probabilità la malattia contiene una serie di disturbi sensitivi e motori che ne danno un aspetto variegato.

Il ruolo dei disturbi psichici nei pazienti con S. da intestino irritabile è controverso: molti dei malati che giungono dal medico hanno una storia di ansia, depressione, isteria e somatizzazione, mentre quelli che non vanno dal medico pur avendo la sindrome in genere non presentano disturbi psichiatrici.

Molti malati hanno una storia di una patologia remota nell'infanzia, stress emotivi e a volte anche storie di abusi sessuali.

Di sicuro la presenza di sintomi psichiatrici influenza la gravità dei sintomi intestinali e la soggettività con cui vengono vissuti e riferiti.

È frequente infine l'osservazione di più casi di SCI all'interno della stessa famiglia, pertanto sono presumibili anche fattori **genetico-familiari**.

Clinica

Principalmente, si osservano **disturbi alternati dell'alvo, diarrea e stipsi** e una bassa soglia di stimolazione intestinale.

Altri criteri per la diagnosi sono:

- **Dolore o fastidio addominale**, alleviato dalla defecazione e accentuato dal cambio di tipo di disturbo (stipsi ↔ diarrea)
- **Cambio della frequenza dell'alvo**

- **Cambio della consistenza delle feci**
- **Distensione addominale**
- **Tenesmo** e sensazione di evacuazione incompleta
- **Feci mucose**
- **I pazienti con questa malattia possono presentare altri sintomi extraintestinali**, ginecologici o della minzione, bolo isterico o difficoltà della deglutizione

Presenza dei sintomi principali descritti sopra, che in genere insorgono in maniera **progressiva**, e prevalentemente in età giovanile.

I sintomi sono costanti in tipo e gravità, e un cambio improvviso ed importante della sintomatologia deve essere indagato.

I sintomi durano per più di 2 anni, e sono **assenti durante il sonno notturno**, non trattandosi di una diarrea che sveglia il paziente.

Mancano inoltre i segni di malattia sistemica (calo ponderale, febbre, sanguinamento intestinale, anemia).

Esistono 2 forme di SCI:

- ❖ **prevalente stipsi**: con frequenza di defecazione inferiore a 3 volte a settimana, feci dure o caprine, evacuazione dolorosa o incompleta
- ❖ **prevalente diarrea**: con diarrea non notturna, scariche giornaliere maggiori di 3 e feci molli
- ❖ **alternanza di stipsi e diarrea**

Diagnosi

Di solito si tratta di una diagnosi per esclusione, ma questo modo di procedere risulta dannoso perché aumenta l'ansia del paziente, invasivo e costoso.

Il primo sistema di classificazione è stato proposto da Manning che ha identificato 4 sintomi che significativamente identificano i pazienti con IBS da quelli con patologie organiche.

criteri di Manning

- **Dolore che si risolve con la defecazione**
- **Frequente emissione di feci liquide quando il dolore inizia**
- **Aumentata frequenza dell'alvo quando il dolore inizia**
- **Frequente distensione addominale**
- **Frequente sensazione incompleta di evacuazione**
- **Presenza di muco nelle feci**

Per migliorare i criteri di Manning un gruppo internazionale di esperti ha stabilito una seconda classificazione aggiungendo anche criteri temporali:

criteri di Roma

IBS = sindrome caratterizzata da dolore o fastidio addominale presente da **almeno 3 mesi**, migliorato dalla defecazione e accompagnato dalla presenza di alterazioni della frequenza e/o della consistenza delle feci.

L'anamnesi con dettagliata descrizione dei sintomi è un momento fondamentale. Si devono ricercare accuratamente le caratteristiche della stipsi e della diarrea:

Stipsi	Diarrea
<ul style="list-style-type: none">• Scariche settimanali \leq a 3 volte• Feci dure o caprine• Evacuazione dolorosa o incompleta	<ul style="list-style-type: none">• Feci molli• Scariche quotidiane \geq a 3 volte• Volume delle feci MAI $>$ 300 ml/24h• Scariche MAI notturne (non sveglia)

All'anamnesi va richiesto il consumo di farmaci, il consumo eccessivo di bevande con caffeina, di cibi o bevande con sorbitolo, fruttosio o altre sostanze che danno dolore, gonfiore e crampi addominali. Eseguire una dieta di 3 settimane priva di lattosio per escludere l'intolleranza ad esso.

Escludere fattori psicosociali che possano provocare i disturbi addominali.

Importante, per la diagnosi differenziale con il cancro del colon, la **colonscopia totale, la ricerca del sangue occulto delle feci e del CEA**.

Terapia

Sebbene non esista una cura specifica, ci sono molte possibilità di migliorare la sintomatologia, e la prognosi a lungo termine è eccellente.

Il medico deve impostare il rapporto con il paziente sulla rassicurazione e sulla fiducia.

Il miglior approccio è la **modificazione dietetica**, evitando caffeina, latte e derivati, sorbitolo e fruttosio, e di cibi che possano favorire il meteorismo come i legumi.

Si traggono benefici anche da una assunzione di fibre maggiore.

Il trattamento farmacologico deve essere mirato al sintomo che si presenta, diarrea, stipsi, gonfiore, distensione, eccetera, e non è un intervento risolutivo.

Possono essere utili anche antidepressivi e ansiolitici.

stipsi

la diagnosi dipende da una combinazione di criteri soggettivi ed oggettivi.

Oggettivi: **scariche < 2 evacuazioni alla settimana**

Soggettivi:

- **feci dure o caprine**
- **Sensazione di evacuazione incompleta**
- **Notevole sforzo evacuativo**
- **Manovre per facilitare l'evacuazione**

Eziopatogenesi

Il normale svuotamento dell'alvo avviene in funzione di 4 elementi:

1. motilità del colon (stimolata dal parasimpatico e da ormoni)
2. deposito di feci nel colon sigmoideo
3. passaggio di feci nel retto
4. evacuazione

il materiale fecale viene immagazzinato nel colon sigmoideo, il passaggio delle feci nel retto evoca il cosiddetto riflesso inibitorio retto-anoale che comporta il rilasciamento dello sfintere anale interno e la contrazione dello sfintere anale esterno.

Se lo stimolo è assecondato aumenta la pressione intraddominale e si rilascia lo sfintere anale esterno.

Stipsi cronica idiopatica: riconosce **alterazioni della motilità del colon e dell'ano-retto**. In genere si tratta di una malattia che colpisce gli adulti (8-20% della popolazione) e ha una prevalenza nelle donne F>M 4:1. Nei bambini, invece, M>F 2:1. E' favorita da fattori come sedentarietà, sindromi depressive, scarsa assunzione di liquidi e/o fibre durante i pasti, eccessiva inibizione o differimento dello stimolo defecatorio.

Molti farmaci poi sono indicati come concause:

- ✓ preparati contenenti Fe⁺⁺ o Ca⁺⁺
- ✓ anticolinergici
- ✓ Levodopa e antiparkinsoniani in generale
- ✓ Antidepressivi e antipsicotici

Stipsi secondaria a numerose cause:

- **Disturbo motorio primitivo**
- **Ostruzione del colon – retto**
- **Malattie sistemiche**
- **Malattie muscolari**
- **Lesioni neurologiche**
- **Farmaci**
- **Disturbi psichici**
- **Neoplasie**
- **Stenosi postischemiche**
- **Spasmo dello sfintere anale dovuto a ragadi o emorroidi**
- **Sindrome dell'intestino irritabile**

• **Cause endocrine:** Ipertiroidismo, diabete, ipercalcemia, gravidanza

• **Cause metaboliche:** Disidratazione, cachessia, porfiria acuta intermittente

Diagnosi

- Periodo di insorgenza: se è l'infanzia probabilmente è una stipsi congenita. L'insorgenza improvvisa va indagata alla ricerca di una neoplasia
- Domandare l'eventuale uso di farmaci e lassativi
- Valutazione della presenza di stress emotivi e fattori psichici

- Esame neurologico con la valutazione delle funzioni vegetative
- Esame addominale e rettale per evidenziare cicatrici chirurgiche e malformazioni congenite
- Colonscopia e sigmoidoscopia, possono evidenziare melanosi colica da uso di lassativi antrachinonici, ostruzioni e alterazioni della mucosa
- Clisma opaco
- Studio del transito colico, con pezzetti di plastica o markers radioattivi. Il tempo di eliminazione dell'80% di essi deve essere al massimo di 70 ore.

Diagnosi differenziale: con la pseudodiarrea, in cui il paziente pur andando di intestino fino a 10 volte al giorno non riesce ad eliminare una massa fecale normale, perché elimina sangue e muco, e con il Soiring, un grosso fecaloma che dilata lo sfintere anale.

Terapia

La migliore è la terapia dietetica, con modificazione delle abitudini alimentari. Introduzione di 10-30g di fibre alimentari (crusca) con abbondanti liquidi.

La crusca è più efficace della frutta fresca e della verdura nell'aumentare il peso fecale.

I lassativi consigliati sono quelli osmotici, e quelli formanti massa.

L'unica indicazione alla terapia chirurgica è la **malattia Hirschsprung**, cioè l'assenza congenita di gangli nel SNA e del plesso mioenterico in un segmento del colon.

Esiste anche il **biofeedback**, che è una rieducazione dell'atto evacuativo.

Lassativi formanti massa: azione simile alle fibre, polisaccaridi sintetici o naturali, derivati della cellulosa.

Emollienti: oli minerali, sali di docusato, surfattanti anionici

Agenti iperosmolari: sorbitolo, lattulosio, magnesio, glicole polietilenico, sale inglese.

Agenti stimolanti: olio di ricino, antrachinonici, difenilmetani.

di

INSUFFICIENZA CELIACO-MESEENTERICA

Si definisce così una sindrome variegata legata alla presenza di un disturbo acuto o cronico della circolazione a livello del tripode celiaco o della mesenterica superiore o inferiore.

In genere le forma acute hanno una frequenza molto maggiore delle forme croniche.

Le conseguenze dell'ischemia dipendono da diverse variabili:

- Situazione vasale: lesioni aterosclerotiche e possibilità di anastomosi
- Rapidità di insorgenza della stenosi o dell'occlusione
- Adeguatezza del circolo sistemico (l'ipoperfusione è un fattore aggravante)
- PO2 ematica
- Variazioni delle esigenze metaboliche (incrementate dopo il pasto)

Il circolo intestinale possiede connessioni interne:

- fra il tripode e la mesenterica superiore: **arcata pancreatica** = anastomosi tra la pancreaticoduodenale superiore (ramo della gastroduodenale) e inferiore (ramo della mesenterica superiore)
- fra la mesenterica superiore e l'inferiore: **arcata di Riolano** = anastomosi tra la colica media (ramo della mesenterica superiore) e la colica sinistra (ramo della mesenterica inferiore)
- fra la mesenterica inferiore e la ipogastrica: **plesso emorroidario** = anastomosi tra la rettale superiore (ramo della mesenterica superiore) e la media (ramo della iliaca interna)

Questo spiega anche come mai la patologia cronica è così poco frequente, perché quando la stenosi si instaura progressivamente, si attivano con efficacia i numerosi circoli collaterali.

Anche nella patologia acuta queste arterie hanno molta importanza, se non altro a fini diagnostici, perché la loro perfusione maggiore del normale indica una ostruzione.

La mesenterica inferiore può essere bypassata con una certa efficacia dall'arcata di Riolano, mentre la mesenterica superiore pur ricevendo sangue dalle collaterali della epatica e dalla inferiore, non ha possibilità di recupero e l'occlusione di essa si accompagna sempre a lesioni ischemiche molto gravi.

Nella mesenterica superiore è presente un segmento, detto **segmento critico di Reiner** che corrisponde all'origine dell'arteria ileocolica colica destra e colica media che presenta il massimo rischio di conseguenze ischemiche in seguito ad una ostruzione, mentre l'occlusione a monte o a valle è molto meno rischiosa.

Anche nel colon corrispondenza delle flessure e di altre deviazioni, esistono dei punti critici dove l'occlusione ha conseguenze molto più gravi.

eziopatogenesi

I fattori eziologici principalmente coinvolti sono:

1. embolia

- infarto del miocardio
- fibrillazione atriale
- endocardite vegetante
- miocardite
- anomalie congenite
- chirurgia cardiaca
- aneurismi
- ateromasia dell'aorta toracica

2. trombosi

- aterosclerosi
- ipercoagulabilità sanguigna
- tumori intestinali ulcerati
- diverticolite
- trombosi venosa ascendente dagli arti
- traumi chirurgici
- appendicite acuta

3. arteropatie rare

- luetica
- asettica
- PAN
- Arteriti

Sedi più frequenti di embolizzazione:

18% subito dopo l'emergenza della mesenterica superiore

55% tripode celiaco

16% mesenterica inferiore

7% sotto le arterie renali

1. occlusione della mesenterica superiore 30-40%

- **Embolia** da cardiopatie ed endocarditi o da aneurismi/placche dell'aorta addominale (gli emboli più difficilmente vanno nella mesenterica inferiore perché questa si distacca in modo più obliquo)
- **Trombosi su placca ateromasica**
- **Trombi secondari ad arterite**
- **Aneurisma dissecante dell'aorta**
- **Frammentazione di trombi atriali**

2. occlusione della mesenterica inferiore 15%

3. occlusione venosa mesenterica 25%

- Emopatie
- Trombosi (spesso complicanza di ipertensione portale)
- Congestione venosa locale
- Parassitosi
- Traumi addominali
- Compressione venosa di un sacco erniario o aderenze peritoneali
- Cause iatrogene

• Ischemia mesenterica non occlusiva da ridotta perfusione

- Shock con vasocostrizione (fase iniziale)
- Ipotensione
- Farmaci vasocostrittori
- Iperplasia dell'intima e della media

Un quadro particolare è quello della **colite ischemica cronica** frequente negli anziani e nei cardiopatici conseguente ad ipoperfusione intestinale su base prevalentemente emodinamica.

Cause di ischemia funzionale

è la conseguenza di deficit di flusso a seguito di una vasocostrizione mesenterica che si verifica a seguito di:

- deficit di pompa cardiaca
- shock
- emoconcentrazione
- farmaci o sostanze che hanno azione vasocostrittrice (digitale, cocaina)
- intervento cardiocirurgici

Conseguenze:

occlusione dell'arteria mesenterica superiore: infarto esteso a tutto l'intestino e del colon destro fino alla metà del trasverso, oltre il quale è vascolarizzato dalla arteria colica sinistra (arcata di Riolano), è risparmiata anche la prima ansa digiunale perchè si instaurano dei circoli di compenso.

Occlusione di una arteria intestinale: infarto parcellare perchè le arcate anastomotiche intestinali sono già occluse da processi ateromasici o da trombosi poststenotica o vasospasmo (basta fare una piccola resezione dell'intestino e quindi una anastomosi termino-terminale).

Occlusione segmentaria di mesenterica superiore: infarti intestinali la cui estensione è funzione della funzionalità dell'anastomosi tra vasi a monte ed a valle della stenosi, se il circolo di compenso non funziona si ha sofferenza ischemica a livello digiunale e del colon ascendente.

Anatomia patologica

In base alla severità del danno nella forma **acuta** si può avere:

- **Infarto transmurale**

che coinvolge tutti gli strati della parete intestinale.

Indipendentemente dal fatto che si sia occluso un vaso di tipo arterioso o venoso l'infarto è sempre di tipo **emorragico** poichè il sangue refluisce all'interno dell'area danneggiata.

L'area infartuata ha limiti netti nell'ostruzione arteriosa e sfumati in quella venosa.

Negli stadi precoci il tratto infartuato è congesto, di colore brunastro o rosso porpora con focolai ecchimotici sottomucosi e sottosierosi.

Con il tempo la parete diventa edematosa, ispessita, rossastra ed emorragica, le anse si presentano ispessite e anelastiche ed è presente stratificazione di fibrina sulla superficie della sierosa.

Si verifica quindi necrosi e sfaldamento della mucosa.

Entro 1-4 giorni i batteri intestinali determinano **gangrena e perforazione**.

- **Infarto murale**

che coinvolge soltanto la mucosa e la sotomucosa.

Le lesioni sono ampiamente distribuite in modo multifocale o continuo.

I segmenti colpiti possono apparire rosso scuro o purpurei.

L'emorragia e l'essudato sono assenti al livello della sierosa.

Al taglio la mucosa appare edematosa ed emorragica.

Possono essere presenti ulcerazioni superficiali.

Nell'insufficienza vascolare **cronica** l'ischemia cronica può determinare una infiammazione della tonaca mucosa con ulcerazione che è tipicamente segmentale a chiazze.

L'infiammazione cronica e la fibrosi della sotomucosa possono portare alla formazione di stenosi.

Conseguenze dell'ischemia intestinale, si possono distinguere in:

- 1. locali**

il processo patologico inizia nelle zone maggiormente ossigeno-dipendenti cioè dalla mucosae poi alla tonaca muscolare.

La tonaca mucosa perde le sue capacità di secrezione, perde la funzione di barriera contro gli enzimi digestivi e batteri, quando si arriva alla necrosi si verifica il coinvolgimento della muscolare.

Inizialmente la muscolare reagisce con iperperistalsi (come ad uno stimolo irritativo) quindi si verifica la fase atonica e la necrosi transmurale.

- 2. sistemiche**

Perdita dal circolo sistemico nella parete e nel lume di sangue e soprattutto plasma con emoconcentrazione ed ipovolemia, ipoperfusione tissutale.

La penetrazione nel circolo sistemico di sostanze vasoattive, cardioinibenti, enzimi proteolitici e tossine batteriche con conseguente tossiemia, batteriemia e CID.

La situazione finale è lo **shock con MOF**.

Clinica

Si susseguono 3 fasi che sono l'espressione delle modificazioni istopatologiche e fisiologiche.

1. fase spastica

caratterizzata da **iperperistaltismo** come difesa dall'azione irritativa esercitata sulla mucosa, ciò determina dolore crampiforme che aumenta fino a raggiungere un acme e poi decresce.

Il **dolore** insorge violentemente è acuto e carattere subcontinuo, localizzato in sede mesogastrica o diffuso.

È associato a nausea e vomito e diarrea.

L'E.O. è negativo.

Quadro dell'addome acuto senza addome acuto.

2. fase paralitica

al **dolore** dell'iperperistaltismo si sostituisce gradualmente quello dell'**ischemia**, che è un dolore continuo.

A questo punto il processo è irreversibile e non risponde ad alcuna terapia.

Il dolore è intollerabile, prostrante, continuo senza remissione, diffuso a tutti i quadranti addominali, non risponde ad alcun farmaco.

Si associa a chiusura dell'alvo.

La chiusura dell'alvo a feci e gas non è precoce ma in genere preceduta da **diarrea ematica** dovuta alla congestione e al passaggio di sangue nel lume intestinale.

È presente **vomito** riflesso che non attenua il dolore al contrario di quanto accade nell'occlusione

E.O. addome disteso per meteorismo, diffusamente dolente alla palpazione profonda, timpanismo plessico, con zone di ottusità diffusa, peristalsi torpida.

All'esplorazione rettale il dito esploratore è sporco di sangue, ma non sempre.

3. fase peritonitica

è presente un quadro locale di **peritonite** e un quadro generale di shock.

Addome piatto, ipomobile agli atti del respiro, contrattura di difesa (addome a tavola), la dolorabilità è diffusa, Blumberg positivo, peristalsi assente.

Segni di shock: cute pallida, tachicardia, sudorazione algida, ipotensione, disidratazione, oliguria fino all'anuria, occhi infossati, lingua asciutta, obnubilamento del sensorio, relativamente precoci rispetto all'ostruzione intestinale.

Si può avere addirittura ipereccitabilità e riduzione della frequenza del polso che in realtà denuncia un peggioramento.

In conclusione ciò che deve orientare verso il quadro di infarto intestinale è il contrasto nelle prime fasi tra un dolore vivo e l'assenza di segni di peritonismo che compaiono solo successivamente.

Diagnosi

Quadro laboratoristico:

- Leucocitosi
- Acidosi metabolica da ipossia tessutale e conseguente liberazione di acido lattico
- Aumento dell'ematocrito per emoconcentrazione
- Riduzione di albuminemia per perdita di proteine
- Aumento di fosfati sierici liberati dalle cellule necrotiche
- Aumento delle amilasi, CPK, LDH, fosfatasi alcalina

All'esame obiettivo l'addome non presenta segni di difesa, talvolta è palpabile una tumefazione molliccia in corrispondenza della zona di massimo dolore, mentre se c'è trombosi venosa si sviluppa quasi sempre ascite.

Le modificazioni delle indagini di laboratorio sono tardive e aspecifiche: spiccata leucocitosi neutrofila (40-50 mila), emoconcentrazione, acidosi metabolica, incremento di LDH e CPK.

Importante l'anamnesi: si tratta spesso di pazienti oltre i 50 anni, con storia di cardiopatia e/o aterosclerosi che presentano vivo dolore addominale da oltre 3 ore.

Indagini strumentali sono:

• Rx diretta addome

Segni caratteristici delle **anse infarcite** (non si vedono le valvole conniventi e ispessimento della parete), sulla parete possono essere presenti delle impronte multiple ogivali dovute alla presenza di raccolte emorragiche nella sottomucosa che sollevano la mucosa (**impronta di pollice**).

Sono segni di necrosi la **pneumatosi intestinale** (gas nel contesto della parete intestinale) e l'embolia della vena porta.

Eventualmente calcificazioni a livello dell'aorta addominale.

• TC

Identificazione della **trombosi** vasale.

Ispessimento della parete intestinale del mesentere.

Dilatazione intestinale intesa come un diametro maggiore di 2.5 cm per le anse del tenue e superiore a 8 cm per il colon.

Pneumatosi intestinale (immagini di trasparenza nel contesto della parete a forma di piccole bolle).

Ridotto enhancement diffuso o focale della parete ispessita.

Ascite.

Gas portale.

- **Ecocolor-doppler**

Fa vedere il grado di stenosi del tronco celiaco sospettato in presenza di un picco di velocità sistolica all'ostio dei vasi o il grado di stenosi della mesenterica superiore o l'occlusione dei vasi splancnici.

È poco utilizzabile per la frequente presenza di meteorismo o pneumatosi.

- **Angiografia**

in più posizioni estesa all'aorta e all'origine delle mesenteriche consente di diagnosticare l'ostruzione.

In caso di ostruzione arteriosa c'è arresto del mezzo di contrasto nel punto di occlusione immagine a menisco indica la presenza di embolia.

Nell'ischemia funzionale ci possono essere restringimenti.

Nella trombosi venosa prolungamento della fase arteriosa con accumulo di contrasto e ispessimento delle parete intestinali, mancata visualizzazione della vena mesenterica inferiore.

- **Angio-RM**

Diagnosi differenziale:

infarto del miocardio	Assenza di sintomi addominali ECG
Occlusioni intestinali	Iperimpanismo addominale Iperperistalsi con predominanza del dolore colico Alvo chiuso Modesto collasso-cardiocircolatorio
Pancreatite acuta	Sede ed irradiazione del dolore Assenza di diarrea-chiusura dell'alvo Amilasemia
Perforazione gastroduodenale	Presenza di peritonismo RX diretta addome

Terapia

Prima ancora della diagnosi, eventuali cause extraintestinali di ipotensione, fibrillazione atriale o trombosi dell'aorta devono essere trattate e risolte (soprattutto lo shock).

Successivamente, stabilizzato il paziente, si procede alla **laparotomia esplorativa** per l'osservazione delle anse intestinali, e dei vasi.

Se le anse non sono compromesse, si procede alla **ricanalizzazione del vaso ostruito**, con catetere di Fogarty sotto guida ecografica.

Di solito queste procedure non sono risolutive e nella maggior parte dei casi si deve procedere alla resezione intestinale.

Ben diverso il caso delle ischemie funzionali da vasospasmo, trattabili con l'instillazione di vasodilatatori nella sede della lesione, e della trombosi venosa che si tratta con eparina.

Ancora diversa la situazione della colite ischemica, dove in genere la conservazione del colon è possibile con procedure mediche, come l'intubazione, la decompressione, il trattamento con antibiotici, la perfusione di liquidi o sangue.

Terapia angiocardiológica:

infusione loco-regionale di farmaci (trombolitici nell'embolia, tolazolina e papaverina nella funzionale).

Terapia chirurgica:

1. rivascolarizzazione

diretta:

- Embolectomia con catetere di Fogarty
- Tromboendarteriectomia TEA
- Angioplastica transluminale

- By-pass, reimpianto

Indiretta (inutile):

- Splancnicectomia
- Avventiziectomia

2. Resezione intestinale

Prognosi

Ischemia venosa mortalità del 50%

Ischemia da embolia mortalità dell'80%

Ischemia non occlusiva mortalità del 100%

Ischemia trombotica arteriosa mortalità dell'80-100%

Forma cronica

La terapia della ischemia cronica si basa sulla **rivascolarizzazione** tramite **bypass**, **endoarteriectomia**, reimpianto o sostituzione del segmento arterioso interessato.

Colite ischemica cronica

La terapia è medica con analgesici, antibiotici e antinfiammatori.

ISCHEMIA CRONICA

Insufficienza vascolare del circolo viscerale splancnico che si verifica quando almeno 2 delle 3 arterie sono occluse.

eziopatogenesi

È sempre l'**aterosclerosi** che colpisce in genere i primi centimetri dei 3 vasi splancnici.

La presenza di più ostruzioni croniche a carico di almeno 2 vasi crea una condizione riscontrabile anche a livello di anche altri distretti (angina, claudicatio).

Il flusso è sufficiente solo in condizioni di riposo mentre in condizioni di maggiore richiesta diventa insufficiente.

Clinica

- ✓ **Dolore crampiforme**, insorge tipicamente **dopo i pasti** ed è **mesogastrico**
- ✓ **Disturbi della canalizzazione**: meteorismo, stipsi e diarrea
- ✓ **Dimagrimento**: causata dalla volontaria riduzione del cibo e dal malassorbimento

Nelle forme croniche infatti la sintomatologia intestinale è caratterizzata da:

- **Angina abdominis** = dolore epimesogastrico in fase postprandiale (in cui si verifica un incremento delle richieste metaboliche) crampiforme, ad insorgenza progressiva, che scompare dopo qualche ora e che insorge da 15 minuti ad 1 ora dopo il pasto. Inizialmente compare con i pasti pesanti, dopo anche con quelli leggeri.
- **Calo ponderale** da ridotta introduzione di cibo se il paziente lo riconosce come causa scatenante il dolore e da malassorbimento
- **Diarrea** da malassorbimento
- Alterazioni dell'alvo: **stipsi, meteorismo**

La colite ischemica cronica si manifesta con:

- Dolori intestinali di media intensità
- Vomito, febbre e leucocitosi
- Feci diarroiche ed emorragiche

Diagnosi

Importanti sono i dati anamnestici: sono in genere pazienti anziani.

Fondamentale è l'E.O. perchè l'aterosclerosi è una patologia sistemica: valutazione dei polsi (ex. indurimento della radiale, femorali).

Può essere presente un **soffio sistolico epimesogastrico** da stenosi di un tronco arterioso.

La **colonscopia** evidenzia edema ulcerazioni, friabilità della mucosa facilmente sanguinante.

Il **clisma opaco** evidenzia rigidità parietali, pseudopolipi o superficie mucosa ad acciottolato.

Eco-doppler arterioso che da informazioni sul flusso in altri distretti per valutare il coinvolgimento aterosclerotico di altri distretti.

Per i vasi splancnici non possiamo utilizzare il doppler visto che i vasi sono profondi, pertanto va fatta una indagine più invasiva quale l'**angiografia**.

Responsabile della riduzione del flusso splancnico può essere anche un trombo aortico a livello dell'origine del tripode celiaco.

Diverticolosi del colon

Un **diverticolo** è una estroflessione della parete intestinale che forma una canale a fondo cieco, lungo da pochi mm a diversi cm.

Si distinguono due forme di diverticoli:

- **Veri o congeniti**, in cui la protrusione è di tutta la parete
- **Falsi o acquisiti** in cui la protrusione interessa solo la mucosa e la sottomucosa che si fanno strada attraverso un orifizio nella tonaca muscolare (detti anche **pseudodiverticoli**)

Con il termine **diverticolosi** si intende la semplice presenza di diverticoli (aspetto anatomico), mentre con **malattia diverticolare** si intende l'affezione sintomatica che può presentarsi in forma più o meno complicata (aspetto clinico).

La prevalenza aumenta con l'età raggiungendo a 70 anni il 50% e ad 80 il 70%.

Eziopatogenesi

I fattori responsabili della formazione dei diverticoli sono:

- **Aumento della pressione transmurale** (press. Endoluminale – press. cavità peritoneale)
- **Riduzione della resistenza della parete intestinale** a causa di un processo di fibrosi o di elastosi che aumenta la lassità della parete

L'attività motoria del colon si basa sui movimenti di **austrazione** che consistono in contrazioni della parete muscolare circolare che interessa successivi tratti colici e che li divide in camere di segmentazione definite austre al cui interno si ha un aumento della pressione endoluminale che si estrinseca in modo radiale.

La patogenesi è legata ad un alterazione della motilità con formazione di onde non propulsive che generano camere ad alta pressione.

Studi manometrici hanno dimostrato che in pazienti con diverticolosi la l'attività segmentale è aumentata rispetto alla norma egli anelli circolari si presentano ipertrofici.

La pressione si scarica dunque nei luoghi di minore resistenza dando luogo alla formazione di diverticoli.

Inoltre si può avere aumento di pressione endoluminale a monte di una stenosi o di un ostacolo.

La diverticolosi è inoltre un processo di senescenza, legato alla debolezza progressiva della parete intestinale.

la genesi del diverticolo è legata a fattori come:

- **Età** in quanto con l'invecchiamento si verifica una maggiore lassità del connettivo
- **Predisposizione individuale**
- **Dieta povera di fibre**
- **Sedentarietà**

In base alla legge di Laplace la pressione all'interno di un cilindro è inversamente proporzionale al suo raggio da ciò si comprende come:

1. **sigma e colon discendente** che hanno un raggio minore sono i segmenti più colpiti
2. un aumentato volume fecale che distende la parete intestinale determina una riduzione della pressione intraluminal

Una dieta povera di fibre aumenta la predisposizione all'insorgenza di diverticoli in quanto riduce il volume fecale e determina un incremento dei movimenti peristaltici apulsivi rispetto a quelli propulsivi.

I diverticoli tendono a formarsi a livello delle **tenie** poichè è a questo livello che i nervi ed i vasi penetrano nella tonaca muscolare determinando una zona di lassità muscolare.

Il diverticolo si forma nelle regioni comprese fra il mesentere e il margine libero: le tenie coliche sono tre, una mesenterica, cioè dal lato del meso, una antimesenterica, ossia nel lato libero, e una intermedia.

Nello spazio fra la tenia mesenterica e quella antimesenterica, ossia nella porzione di colon a lato del legame mesenterico, i vasi provenienti dall'arteria marginale entrano nella parete colica per nutrirla, e rendono la parete più debole (zona di minore resistenza).

In questa zona si formano i diverticoli, nel lato del colon, e sono spesso coperti dalle appendici epiploiche che qui sono presenti.

I diverticoli sono di solito **asintomatici**, nel 60% dei casi vengono scoperti accidentalmente durante un altro esame intestinale.

La **diverticolite** invece riconosce come causa il ristagno di materiale fecale nel lume del diverticolo che mancando di una tonaca muscolare svuota il suo contenuto solo passivamente.

L'infiammazione del diverticolo produce una **microperforazione** su base ischemica della parete, che provoca una fuoriuscita di materiale e infiammazione dei tessuti pericolici (**peridiverticolite**); questo processo determina una flogosi che viene limitata dai meccanismi di difesa addominale se è circoscritta, mentre produce una peritonite o un ascesso se è maggiore.

L'evoluzione è verso la guarigione (tempi di guarigione: 3-6 mesi) o verso gli altri tipi di complicanze.

Anatomia patologica

La maggior parte dei diverticoli sono estroflessioni sacciformi, a fiasca o sferiche con diametro di 0.5-1 cm localizzate prevalentemente a livello del sigma.

Sono elastici, compressibili e facilmente svuotabili del materiale fecale in essi contenuto.

Istologicamente la parete del diverticolo è costituita da mucosa appiattita o atrofica, da una componente sottomucosa compressa e sono rivestiti da sierosa.

Al loro interno è contenuto un coprolita.

Clinica

La **diverticolosi non complicata** in genere è asintomatica.

I segni e sintomi sono dovuti non alla presenza dei diverticoli ma all'alterazione della motilità colica associata:

- **alterazioni dell'alvo**: stipsi alternata a diarrea
- **dolori in fossa iliaca sinistra** di lieve entità e che regrediscono con l'emissione di gas e feci

mancano i segni dell'infiammazione.

I sintomi sono sovrapponibili a quelli del colon irritabile.

Si parla di **malattia diverticolare complicata** in caso di diverticolite, perforazione, stenosi, fistolizzazione, emorragia.

La **diverticolite** è manifestata da **dolore continuo**, non a colica, in regione della **fossa iliaca sinistra** o soprapubica, che dura alcuni giorni e poi scompare fino ad una successiva esacerbazione della malattia.

Il dolore è un dolore somatico simile a quello dell'appendicite localizzato in fossa iliaca sinistra, refrattario agli antispastici solitamente assunti dal paziente per la malattia diverticolare.

Frequente la diarrea è alternata con la stipsi: quest'ultima diventa predominante se si ha una ostruzione o una stenosi cicatriziale.

Di solito c'è anche modesta **febbre e leucitosi**, che diventa elevato se si forma peritonite o ascesso, e la compressione del colon infiammato produce **disturbi urinari** anche importanti, da attribuire alla compressione esercitata dal colon infiammato sulla parete della vescica o al coinvolgimento di questa nel processo infettivo (pollachiuria, disuria).

Manifestazioni extraddominali della diverticolite:

- dermatologiche: Pioderma Gangrenosum
- urinarie: ostruzione ureterale, fistola colo-ureterale
- tessuti molli: artriti settiche, fascite necrotizzante
- perianali: gangrena di Fournier, fistole anali
- ginecologiche: fistola colo-uterina, annessite
- genitali: epididimite, pneumoscroto
- neurologiche: fistola colo-epidurale, ascessi cerebrali
- vascolare: trombosi della vena femorale, trombosi mesenterica, fistola colo-venosa

Diagnosi

Il **clisma opaco** consente di differenziare la diverticolosi da disturbi di motilità intestinale, che possono ovviamente predisporre alla diverticolosi stessa.

- ✓ **Prediverticolosi**: l'ipertrofia della muscolatura circolare produce un aspetto frastagliato dei margini colici **a denti di sega**
- ✓ **Diverticolosi**: i diverticoli visti di profilo hanno un aspetto di **plus**, visti di faccia hanno l'aspetto di **anelli a margini netti sul versante esterno** e sfumati su quello interno (opposto dei polipi), nel loro contesto ci possono essere difetti di riempimento dovuti a residui fecali

Il lume può essere ristretto per l'ipertrofia sia della muscolatura circolare che longitudinale che accorcia in lunghezza il tratto interessato ed induce un sollevamento **a fisarmonica** della mucosa.

Il problema maggiore è la diagnosi differenziale con il carcinoma, che viene sciolta bene con l'**endoscopia**, ma non è trascurabile il rischio di perforazione del diverticolo.

L'endoscopia evidenzia anche la tipica ipertrofia degli anelli muscolari.

Diverticolite

Rx diretta addome: livelli idroaerei da ileo paralitico

Clisma opaco a bassa pressione con gastrografin: può evidenziare le microperforazioni causa della diverticolite, non va fatto in fase acuta

Ecografia: può evidenziare raccolte asessuali pericoliche

TC addome e pelvi: mette in evidenza l'ispessimento della parete colica e del grasso pericolico ed eventualmente la presenza di ascessi, peritonite diffusa o saccata, fistole.

La colonscopia va eseguita 3-4 settimane dall'evento acuto.

COMPLICANZE

- **Perforazione:** infrequente ma grave, insorge spontaneamente oppure viene provocata da una manovra endoscopica. Dolore acuto inizialmente localizzato, in seguito diffuso a tutti i quadranti addominali, con segni di **peritonite**. L'esame radiologico rivela spesso pneumoperitoneo. La perforazione coperta da luogo all'ascesso pericolico o pelvico, la peritonite libera può essere purulenta o fecaloide. E.O: contrattura di difesa dell'addome sinistro, Blumberg positivo, la palpazione di una massa mobile e dolente in fossa iliaca sinistra indica lo sviluppo di un piastrione perisigmoideo. Alla percussione è presente timpanismo. All'ascoltazione la peristalsi è torpida o assente. L'esplorazione rettale evidenzia una alterazione flogistica del pavimento pelvico o una massa pelvica infiammatoria (il dito esploratore avverte una massa pastosa).
- **Ascesso peridiverticolare:** complicanza più frequente, legata ad una perforazione anche molto piccola che si raccoglie nel mesentere oppure in associazione a preesistenti aderenze peritoneali che limitano la flogosi. Spesso la massa è palpabile finché non intervengono i segni di flogosi addominale. Sono presenti febbre e leucocitosi, non raramente nausea e vomito.
- **Fistolizzazione:** drenaggio di un ascesso in un viscere circostante, oppure all'esterno attraverso la parete addominale. Le più frequenti sono quelle **colico-vescicali** che si manifestano con pneumaturia (fuoriuscita di gas) e fecaluria preceduti da un quadro di diverticolite. Meno comuni le fistole colovaginali che si manifestano con perdite di sangue pus e materiale fecale dalla vagina. Ancor più rare le fistole fra colon e altri tratti dell'intestino con malassorbimento e diarrea intermittente, identificabili da clisma opaco.
- **Sclerosi peridiverticolare:** ripetuti episodi flogistici determinano fibrosi del tratto di colon adiacente al diverticolo, che sommandosi con l'ipertrofia della muscolare (che è alla base della formazione del diverticolo) provoca la progressiva **stenosi** del viscere che si manifesta con episodi di **occlusione o subocclusione** (importante la d.d. con una stenosi neoplastica)
- **Emorragia:** conseguente alla rottura di arteriole penetranti situate in prossimità del colletto del diverticolo si può manifestare in forma cronica (anemizzazione e positività del sangue occulto) o in forma acuta come **rettorragia cospicua** ma autolimitantesi nella maggior parte dei casi (emissione di sangue rosso vivo non accompagnato da dolore se non un lieve dolore peristaltico). Problemi di diagnosi differenziale con altre cause di sanguinamento basso intestinale, la colonscopia può non essere diagnostica per il fatto che il colon è pieno di sangue, può essere utile l'arteriografia se il sanguinamento è in atto. Difficilmente richiede intervento chirurgico, è **autolimitante** anche se non raramente è associata alle recidive. La terapia chirurgica di **resezione** del segmento interessato, trova indicazione con sanguinamenti massivi o persistenti per più di 72 ore, o con la presenza di una nuova emorragia nell'arco di 7 giorni. In alternativa si può fare una **embolizzazione superselettiva** se è controindicato l'intervento chirurgico (è gravata da un rischio di perforazione del 12% e di recidiva dell'11%)

Terapia

- **Diverticolosi:** un po' come nella sindrome dell'intestino irritabile, una dieta ricca di **fibre** aiuta particolarmente a mobilitare il colon e a ridurre la pressione al suo interno. Utili anche gli **antispastici**; a volte vengono somministrati **antibiotici** non assorbibili per ridurre la carica batterica nel colon e limitare complicazioni, ma c'è il rischio di alterazioni della flora batterica intestinale
- **Diverticolite:** trattamento medico con **digiuno** e **antibiotici** (cotrimoxazolo o ciprofloxacina + metronidazolo o piperacillina + tazobactam) spesso risolve i quadri lievi, ma alto rischio di recidive e con queste di complicazioni. In caso di recidive si effettua l'escissione in elezione, durante un intervallo di silenzio clinico dopo un episodio di sintomatologia infiammatoria, con intervento in un solo tempo. Quando il quadro si complica con ascesso o peritonite, diventa essenziale l'intervento chirurgico in urgenza che si basa su **resezione ed anastomosi** con **ileostomia di protezione** (il materiale fecale viene

drenato all'esterno e non raggiunge l'anastomosi) o intervento in 2 tempi con resezione del tratto interessato e **colostomia** della parte terminale e l'anastomosi fra i due monconi colici in un secondo momento, per evitare di porre una anastomosi in un momento di flogosi acuta. In genere viene fatta l'emicolectomia destra con anastomosi colo-rettale (procedura di Hartman)

- **Stenosi:** il segmento a monte della stenosi si dilata e questo crea problemi per l'anastomosi, inoltre vi è una elevata carica batterica a monte dell'anastomosi, quindi ci sono diverse possibilità terapeutiche: procedura di Hartman, colectomia totale con ileo-retto anastomosi, resezione ed anastomosi con ileostomia di protezione

-

Malattie infiammatorie intestinali (IBD)

Con questa dizione ci si riferisce a due malattie infiammatorie croniche dell'intestino ad eziologia ignota, la **colite ulcerosa e il morbo di Crohn**, accomunate da una serie di ipotesi patogenetiche comuni e distinte da poche ma specifiche differenze di comportamento clinico.

Esistono nel 10-20% dei casi anche forme con aspetti morfologici ed istologici intermedi tra le 2 forme.

Nei pazienti affetti da IBD il rischio di carcinoma è aumentato rispetto alla popolazione normale soprattutto per la RCU.

È importante pertanto il monitoraggio dei pazienti tramite:

- **Coloscopia almeno ogni 6 mesi con prelievi biotici multipli**
- **Clisma opaco**
- **Determinazione dei livelli ematici di CEA**

La reale eziologia della malattia è sconosciuta ma sono state proposte diverse teorie eziologiche:

- **Infettiva batterica:** correlata all'aumentato titolo di Ab che può essere però un fenomeno primitivo o un epifenomeno (infezione batterica secondaria ad una lesione di base)
- **Infettiva virale:** prendendo un ultrafiltrato di tessuto leso e iniettandolo in un topo si sviluppa un granuloma (ma ciò potrebbe essere anche dovuto alla presenza di Ag)
- **Immunologica:** dovuta alla presenza di anomalie immunologiche umorali (Ab citotossici) o cellulomediata (linfociti T citotossici) infatti l'associazione della colite ulcerativa a **uveite, eritema nodoso, artrite reumatoide** e ad **anemia autoimmune** suggerisce un meccanismo patogenetico di tipo autoimmune
- **Alimentare**
- **vascolare:** legata all'incremento delle prostaglandine
- **allergica**
- **psicologica:** legata allo stress emotivo

è inoltre presente una predisposizione genetica in quanto il 15% dei parenti di primo grado dei pazienti affetti presenta una IBD.

Probabilmente le IBD hanno origine da una **suscettibilità immunologica geneticamente determinata** nei confronti di uno o più **antigeni ambientali**.

La patogenesi della malattia si basa su una abnorme risposta immunologica ad agenti normali determinata da:

- ❖ alterazione della barriera mucosale
- ❖ alterazione dell'immunoregolazione
- ❖ risposta autoimmune causata dalla crossreazione tra antigeni esogeni (microbi o tossine) ed endogeni

Nella colite ulcerativa la risposta immunologica è prevalentemente **Th2** mediata, a differenza del morbo di Crohn in cui è **Th1** mediata.

Inoltre nella RCU il rischio epidemiologico diminuisce nei fumatori, mentre aumenta nel morbo di Crohn.

COLITE ULCEROSA

È una malattia infiammatoria cronica ricorrente.

L'incidenza è di 35-100 su 100000 ed è ultimamente in aumento.

Sono colpite prevalentemente **donne**.

La prevalenza è maggiore nei non fumatori al contrario del morbo di Crohn.

I tassi maggiori di incidenza si osservano tra i **20-30 anni**.

La colite ulcerosa può interessare soltanto il retto ed il colon e non la restante parte del tratto GI (a differenza del morbo di Crohn).

L'interessamento è continuo in senso ascendente (antiperistaltico) dal retto verso il colon fino a coinvolgere anche tutto il colon.

La **localizzazione nel retto è costante**.

Solitamente viene risparmiato l'ano e la regione perianale.

Sedi colpite:

- 25-50% **retto**
- 25-50% **retto e sigma o colon discendente**

- 30% estensione prossimale fino alla flessura splenica o interessamento dell'intero colon (**pancolite**)

Anatomia patologica

Fase acuta

L'inflammation interessa esclusivamente la mucosa e la sottomucosa.

La mucosa appare iperemica, edematosa e friabile e tende facilmente a sanguinare.

Inflammation limitata alla mucosa ed eventualmente alla sottomucosa.

La flogosi è aspecifica non granulomatosa e non si associa a fibrosi marcata.

Al contrario del morbo di Crohn non si verifica un ispessimento della parete e la sierosa è indenne.

Si ha la presenza di **ulcerazioni multiple** della mucosa (**ulcere aftoidi rotonde o ovali**), superficiali diffuse e continue, a volte confluenti.

Sono presenti infiltrati di neutrofili nella lamina propria che invadono le ghiandole criptiche dell'intestino, fino alla formazione di ascessi in loco (**ascessi criptici**) e alla distruzione della ghiandole stesse.

Non si ha formazione di pseudomembrane.

Si possono avere fenomeni vasculitici a livello dei vasi immediatamente sottostanti l'ulcera.

Residui di mucosa rigenerante protrudono dando luogo alla formazione dei cosiddetti **pseudopolipi** = residui di mucosa congesta ed infiammata che protrudono sulla mucosa danneggiata.

Fase cronica

Fibrosi meno marcata che nel morbo di Crohn, limitata alla sottomucosa e che non si associa a stenosi.

Raramente formazione di fistole e ascessi.

Possono essere presenti cellule epiteliali con **alterazioni displastiche** che predispongono all'insorgenza del carcinoma (rischio del 30% dopo 30 anni di malattia).

Caratteristiche distintive

- Distribuzione continua delle lesioni
- Interessamento infiammatorio esclusivamente della mucosa eventualmente della sottomucosa
- Manifestazioni extraintestinali più frequenti che nel MC
- Fistole ed ascessi rari

clinica

I sintomi principali della malattia sono **diarrea mucosanguinolenta** e **dolore addominale**, nei casi più gravi con febbre e calo ponderale, che si accompagnano ad un esame obiettivo di solito aspecifico ed a variabile interessamento extraintestinale.

Altri sintomi sono:

- **diarrea acquosa** dovuta alla perdita della funzione assorbente nei confronti di acqua ed elettroliti da parte della mucosa lesa, la frequenza della scariche e l'entità del fenomeno diarroico sono in rapporto all'estensione del danno e contribuiscono a quantificarne la gravità
- **ematochezia** a causa del facile sanguinamento della mucosa infiammata
- **tenesmo**
- **urgenza della defecazione**
- **febbre**

Nella RCU il decorso e la presentazione dei sintomi possono essere variabili:

- ✓ **Forma acuta fulminante**: 8% in cui i sintomi sistemici sono predominanti, c'è ipotensione acuta e perforazione intestinale
- ✓ **Cronica intermittente**: 64,4%
- ✓ **Cronica continua**: 7,2%
- ✓ **Unico attacco**: 18%

L'andamento tipico, quello **cronico intermittente**, è caratterizzato da una sintomatologia lieve sempre presente, che si riacutizza in genere ad intervalli di qualche mese-un anno.

In genere, maggiore è l'estensione della malattia, maggiore è la gravità dei sintomi.

Complessivamente, un 85% dei pazienti riesce a vivere senza la necessità di essere periodicamente ospedalizzato.

RCU severa:

- **Diarrea francamente sanguinante > 6 volte al giorno**
- **Febbre > 37,5°C che dura almeno 3-4 giorni**
- **Tachicardia > 90**

- **Anemia** $\leq 7,5$
- **VES** > 30
- **Tenesmo, anoressia, dimagrimento, affaticabilità**

RCU moderata:

- Sintomi intermedi fra le altre due forme

RCU lieve:

- **Diarrea 2-3 scariche al giorno con sangue**
- **VES** < 30
- No anemia
- No perdita di peso
- No febbre

COMPLICAZIONI

- **Emorragia massiva**
- **vasculite necrotizzante della mucosa**, e in questi casi può essere indispensabile la colectomia
- **Stenosi del colon:** è causata da **processi fibrotici di tipo riparativo** e può portare all'occlusione determinando dolore continuo indipendente dalla defecazione (in questo caso la stenosi è di tipo benigno e va differenziata da quella maligna da cancro del colon, in ogni caso però la lesione va tenuta sotto controllo poiché è precancerogena)
- **Megacolon tossico:** è causato dall'estensione del processo infiammatorio a tutta la parete del colon con **lesione della tonaca muscolare e del plesso nervoso sottomucoso** che provoca un blocco della motilità del viscere con progressiva dilatazione del viscere ed un riassorbimento di sostanze tossiche, ciò può essere agevolato dall'aerofagia o dal dismicrobismo con produzione di gas causato da terapia antibiotica che tendono ad aumentare la distensione addominale.

Il paziente spesso riferisce improvviso cambiamento dell'alvo diarroico con riduzione brusca del numero delle scariche e dolore addominale.

La radiografia dell'addome in bianco dimostra un colon di **diametro aumentato** >7 cm e talvolta con aspetto a doppio contorno della parete.

Il trattamento è di tipo intensivo per 5 giorni.

Il megacolon tossico può andare incontro a **perforazione** provocando spesso l'exitus del paziente per **peritonite fecale** estremamente grave.

il megacolon tossico può anche essere secondario a colite ischemica o pseudomembranosa.

- **Stomatite aftosa**
- **Episclerite**
- **Uveite**
- **Eritema nodoso**
- **Artropatia**
- **Pustola gangrenosa**
- **Carcinoma del colon:** il rischio di questa complicazione aumenta proporzionalmente alla durata della malattia. Le neoplasie che insorgono in corso di RCU sono spesso multifocali, piatte e difficili da diagnosticare. Inoltre metastatizzano in maniera molto rapida. Dopo un certo numero di anni, è indicato effettuare delle colonscopie preventive, anche se il paziente è asintomatico, con biopsie multiple ogni 15-20 cm
- **Pericolangite** (infiammazione degli spazi portobiliari e flogosi concentrica attorno ai dotti biliari intraepatici) con assenza di manifestazioni cliniche e innalzamento della ALP
- **Colangite sclerosante,** È caratterizzata da infiammazione a carico delle vie biliari sia intra che extraepatiche evidenziabile tramite colangiografia per via endoscopica che mostra stenosi e dilatazioni sacculari alternate.

} più caratteristiche del Crohn

Colpisce soprattutto i maschi e nel 30% dei casi va in contro a degenerazione neoplastica dando luogo al colangiocarcinoma che richiede il trapianto di fegato (i soggetti vengono successivamente seguiti con un marker rappresentato del **CA 19.9**).

Diagnosi

Si basa normalmente sulla sintomatologia e sul quadro anatomopatologico macroscopico evidenziabile tramite l'endoscopia.

All'**endoscopia** la mucosa si rivela edematosa ed iperemica.

La parete intestinale che normalmente sanguina soltanto se lesa dallo strumento endoscopico a causa di manovre molto brusche, a causa dell'iperemia e delle ulcerazioni sanguina spontaneamente o in seguito allo strofinio di un tampone.

Altri aspetti caratteristici dell'endoscopia sono la perdita della trama vascolare, l'iperemia, la friabilità della mucosa e l'essudato costituito da muco, sangue e pus.

Importante anche l'aspetto continuativo delle lesioni.

Spesso nella prima fase diagnostica della malattia si esegue la sola **sigmoidoscopia**, per evidenziare la sola natura del processo infiammatorio senza apporre eccessivo fastidio al paziente.

Per avere ulteriori informazioni importanti per la diagnosi differenziale vengono fatti prelievi di tipo biotico.

Anche se sono un reperto costante gli pseudopolipi infiammatori non sono lesioni pre-cancerose: queste ultime interessano la mucosa ulcerata.

L'**Rx diretta addome** è l'indagine fondamentale per la diagnosi del **megacolon tossico** in cui si ha la presenza di gas all'interno della parete con aspetto a doppio contorno, permette inoltre la visualizzazione del fronte di avanzamento della patologia: dove c'è infiammazione infatti non ci sono feci.

Va fatta prima del clisma opaco per escludere il megacolon tossico che è una controindicazione all'utilizzo di m.d.c.

Il **clisma opaco con doppio mezzo di contrasto** è importante come prima indagine perchè da un'idea della sottigliezza della mucosa (l'endoscopia può determinare perforazione).

- ✓ Stadio preerosivo: aspetto finemente granulare a vetro smerigliato (edema ed iperemia)
- ✓ Stadio erosivo: punteggiature baritate
- ✓ Stadio ulcerativo: l'ulcera appare come chiazza baritata quando vista di faccia o immagine di plus quando vista di profilo, la penetrazione nella sottomucosa crea il tipico aspetto a bottone di camicia
- ✓ Stadio di riparazione: immagini di minus (pseudopolipi) che coesistono con aspetti ulcerativi
- ✓ Stadio di cronicizzazione: riduzione di calibro (con massima evidenza nel retto: **microretto**), perdita delle anastomosi, **aspetto tubulare**

È importante la diagnosi differenziale della forma moderata e grave con le altre cause di diarrea sanguinolenta o la altre forme che possono dare ulcerazioni:

- colite ischemica
- colite da radiazioni
- colite pseudomembranosa
- colite infettiva
- morbo di Crohn
- colite amebica

La forma lieve si può facilmente confondere con la sindrome del colon irritabile, la diagnosi differenziale si basa sulle alterazioni morfologiche rivelate dall'endoscopia.

criteri per la diagnosi differenziale con il morbo di Crohn:

	Colite ulcerosa	Morbo di Crohn
ASPETTI ANATOMO-PATOLOGICI		
Interessamento segmentario	0 (ulcere continue e piccole)	++ (ulcere a tratti non continui, grandi e scavate)
Interessamento trasmurale	+/-	++
Interessamento della mucosa	a 360°	non completo
Granulomi	0	+ / ++
Fibrosi	+	++
Fissurazioni e fistole	+/-	++
Interessamento del grasso mesenterico e dei linfonodi	0	++
MANIFESTAZIONI CLINICHE		
Diarrea	++	++

Proctorragia	++	+
Dolore addominale	+	++
Massa palpabile	0	++
Fistole	+/-	++
Granulomi	-	++
Stenosi	+	++
Interessamento del tenue	+/- (ileite da reflusso)	++ (ileite terminale)
Interessamento rettale	95%	50%
Megacolon tossico	+	+/-
Recidiva dopo colectomia	-	+
Neoplasia nelle forme di lunga durata	+	+/-
Complicanze extracoliche	+	+

La colite ulcerosa ha una maggiore frequenza a destra, nel colon sigma e nel retto, mentre il morbo di Crohn è più frequente a sinistra, nel cieco e nell'ultimo tratto dell'ileo (ileite terminale), con contemporaneo interessamento del colon.

I nomi "rettocolite ulcerosa" e "ileite terminale" aiutano a ricordare questa importante differenza clinica.

Nei soggetti affetti da RCU il rischio di **carcinoma del colon** è circa 10-20 volte maggiore ed è correlato a:

- durata della malattia
- estensione della malattia (il rischio è più alto nei soggetti affetti da pancolite)

Terapia

Sebbene il trattamento della RCU e del Crohn segua gli stessi principi generali, in genere è bene distinguere fra le due forme.

Comunque, l'approccio medico è il primo, seguito poi, se ci sono le indicazioni, da quello chirurgico.

Il primo approccio è di solito la **terapia alimentare**: il paziente arriva a ricoverarsi spesso per gli esiti di una fase acuta, quando qualsiasi alimento provoca l'irritazione del colon e spesso si osservano quadri di disidratazione e scompenso elettrolitico.

Il primo passo è in genere la ricompensazione idroelettrolitica, poi si può instaurare uno specifico regime dietetico e se non è possibile la nutrizione per os, ricorrere alla NPT.

Questo procedimento può anche essere applicato a quei pazienti che sopportano l'alimentazione per bocca, allo scopo di mantenere minimo il volume fecale.

Durante le riacutizzazioni va fatta una dieta elementare priva di scorie che riduce lo stimolo all'evacuazione.

La **terapia farmacologica** indicata è quella con agenti come la **mesalazina e i glucocorticoidi**.

La **mesalazina** o **5-amino-salicilato 5-ASA** è un composto con attività antinfiammatoria che interferisce nella cascata dell'acido arachidonico inibendo la sintesi delle PG e anche dei leucotrieni.

Il farmaco inoltre può anche agire come uno scavenger dei radicali liberi.

La mesalazina viene utilizzata nelle forme alte (ileite terminale) o nelle forme basse per clistere.

La mesalazina viene assunta oralmente come **sulfasalazina = 5-aminosalicilato + sulfapiridina** che è una sulfonamide che non viene assorbita dal tratto GI ma serve a veicolare il salicilato.

La **sulfasalazina** infatti viene scissa dalla flora batterica intestinale liberando il salicilato che è responsabile dell'azione antinfiammatoria (tali elevate concentrazioni di salicilato non potrebbero essere raggiunte tramite somministrazione orale diretta del farmaco per la grave tossicità GI).

La sulfasalazina viene utilizzata nelle forme basse.

La terapia con questo farmaco ha molti effetti collaterali, come dispepsia, anoressia, cefalea, allergia, effetti letargici, diminuzione della fertilità maschile, varie e gravi reazioni tossiche.

È stato inoltre riportato che la sulfasalazina inibisce l'assorbimento dell'acido folico pertanto sono necessari supplementi di questa vitamina.

Sono state inoltre sviluppate altre forme di 5-amino-salicilato che diventano attive soltanto a livello intestinale: la **olsalazina** che è costituita da 2 molecole di 5-ASA legate attraverso un legame di azoico che viene scisso dalla flora batterica del colon e la **balsalazide** (sperimentale) il cui il 5-ASA è legato ad un vettore inerte mediante un legame di azoico che viene scisso a livello del colon.

Il 5-ASA inoltre è disponibile da solo in 2 forme: come clistere o in microsfere a lento rilascio per somministrazione orale (terapia topica).

I **glucocorticoidi 1 mg/Kg** sono più efficaci nella **fase acuta** per os o ev nelle forme gravi e possono essere utilizzati per un trattamento di attacco delle forme aggressive, ma sono meno indicati nella prevenzione di recidive, e una volta superata la fase acuta, il loro dosaggio deve essere ridotto progressivamente fino alla sospensione.

Una volta sospesi gli steroidi e ripresa l'alimentazione orale, può essere introdotta la sulfasalazina.

Nei casi di steroido-resistenza della malattia può essere effettuata una terapia con immunosoppressori come l'**azatioprina (25-70 mg/die)** o addirittura l'**idrossiurea**, con possibilità di gravi complicazioni a livello dei comparti proliferanti (cute, mucose, midollo).

La **terapia chirurgica** viene solitamente indicata in quei pazienti che hanno una malattia grave e debilitante, e non rispondono in alcun modo alla terapia farmacologica, in quelli che presentano i segni di complicazioni derivate dalla terapia cronica con steroidi, e infine in quelli che, durante la sorveglianza endoscopica, presentano una displasia di grado elevato.

Indicazioni alla **terapia chirurgica**:

- emorragia incontrollabile
- colite fulminante
- megacolon tossico
- refrattarietà alla terapia medica
- presenza di effetti collaterali dei corticosteroidi
- rilievo di lesioni displastiche alla biopsia
- carcinoma del colon-retto

Per ottenere una guarigione completa della malattia è necessario **asportare tutto il colon ed il retto**.

L'intervento chirurgico oggi più utilizzato si basa sulla asportazione completa di tutto il colon e del retto fino a 2 cm dall'ano e della sola mucosa del retto residuo con conservazione dell'apparato sfinteriale.

Se viene fatta una **ileo-retto anastomosi** la continenza viene mantenuta ma si ha rischio di recidiva e di carcinoma.

Se viene fatta invece una **ileo-ano anastomosi** l'asportazione dell'apparato sfinteriale determina incontinenza perciò si deve intervenire tramite degli artifici per ottenere la continenza fecale: con l'ultima ansa ileale viene poi costruita una **neoampolla rettale** rappresentata da una tasca (**pouch**) a forma di J.

La tasca si può riempire fino a 200-300 cc di materiale fecale, con il tempo essa assume una certa funzione di riassorbimento così che le scariche giornaliere vanno riducendosi dalle iniziali 6 post-operatorie a 2-4.

L'unica fonte di rischio è il moncone terminale che può degenerare a carcinoma per cui è importante il follow-up.

Un complicanza possibile è la cosiddetta "**pouchite**" dovuta al ristagno di materiale fecale in un segmento non programmato a tale funzione.

Un'altra complicanza è l'**occlusione intestinale** per fenomeni di riassorbimento eccessivo con stasi.

In alternativa viene fatta una **ileostomia**.

Morbo di Crohn

È detta anche enterite regionale, ileite segmentaria o ileite terminale.

È una malattia infiammatoria cronica granulomatosa segmentaria sclerosante recidivante ed idiopatica, che può coinvolgere qualsiasi parte del tratto gastrointestinale (a differenza della colite ulcerosa che non colpisce l'intestino tenue) ma soprattutto colpisce il colon e l'intestino tenue.

- ❖ 20% **localizzazione esclusiva nel colon** (colite di Crohn) in particolare a destra (a differenza della colite ulcerosa che colpisce prevalentemente a sinistra) che può essere segmentaria o estesa a tutto il colon (**pancolite**)
- ❖ 33% **localizzazione esclusivamente ileale e digiunale (ileite terminale)**
- ❖ 45% **localizzazione ileocolica**

la localizzazione più frequente è l'ultima ansa ileale.

Il retto può essere risparmiato e ciò è un elemento distintivo rispetto alla colite ulcerosa in cui l'interessamento del retto è costante.

La prevalenza è di 10-100 su 100000 con picchi tra i **20-40 anni**.

La malattia è più frequente nel sesso **femminile** e nei fumatori.

L'incidenza è drammaticamente aumentata negli ultimi anni a differenza della colite ulcerosa la cui incidenza è rimasta sostanzialmente invariata.

La malattia di Crohn è universalmente distribuita ma colpisce prevalentemente le popolazioni occidentali e di più i bianchi rispetto ai neri.

Anatomia patologica

Caratteristiche distintive

- distribuzione segmentaria delle lesioni (**lesioni discontinue a salto**)
- presenza nel 60% dei casi di **granulomi non caseificanti** simili a quelli della sarcoidosi a livello dello strato sottomucoso e sieroso
- interessamento da parte del processo infiammatorio:
 1. **di tutta la parete**
 2. **del mesentere**
 3. **dei linfonodi regionali**
- frequente formazione di **fistole** e di **perforazione della parete**
- manifestazioni extraintestinali meno frequenti rispetto alla RCU
- frequente interessamento anale (fistole, ragadi, ascessi perineali)

fase acuta o precoce

la **mucosa** appare arrossata e ispessita a causa dell'edema e dell'iperemia.

È presente un essudato ricco di fibrina che ricopre le erosioni della mucosa che presentano intorno PMN.

Il **mesentere** appare ispessito, grasso ed edematoso e i **linfonodi** regionali sono spesso aumentati di volume.

I **granulomi** sono presenti a livello dello strato sottomucoso e sottosieroso e spesso a livello dei linfonodi regionali.

I granulomi possono trovarsi anche ad altro livello lungo il tratto intestinale indipendentemente dalla localizzazione della malattia.

Sono presenti **aggregati linfoidi** a tutti i livelli della parete intestinale soprattutto nella mucosa e nella sottomucosa.

Inoltre è presente un infiltrato cronico mononucleato sclerosante che coinvolge oltre alla parete intestinale anche il mesentere ed il tessuto adiposo pericolico.

Si ha la cosiddetta flogosi discrepante: più intensa nella sottomucosa che nella mucosa.

Fase cronica o tardiva

Sono presenti a livello della mucosa **ulcere aftoidi** che progressivamente si fondono in lunghe e serpiginose ulcere lineari che tendono ad orientarsi lungo l'asse dell'intestino.

Dato che le lesioni sono ben demarcate e la mucosa che le separa appare risparmiata la mucosa nel complesso acquista un **aspetto ad acciottolato**.

Le ulcere spesso penetrano in profondità nella parete intestinale portando alla formazione di **fistole** o perforazione libera con **ascessi** localizzati.

Le ulcere vengono anche definite stellate o "a bottone di camicia".

Si ha presenza di **pseudopolipi giganti** che si differenziano da quelli della RCU per il fatto che sono più localizzati e vicini.

L'infiltrazione da parte dei PMN delle cripte da luogo alla formazione di ascessi criptici con conseguente distruzione della cripta stessa.

La sierosa appare opacata ed ispessita e presenta aderenze.

Il mesentere appare ispessito e indurito.

È presente **fibrosi** progressiva con insorgenza di **stenosi**.

Il restringimento del lume a livello del tenue da origine all'immagine radiologica del "segno di corda", il restringimento a livello del colon è meno marcato.

Clinica

I sintomi possono variare in base alla localizzazione della malattia e alla sua gravità.

Interessamento dell'intestino tenue

- **diarrea** in genere moderata senza sangue
- **fastidio o dolenzia** a livello del **quadrante addominale inferiore di destra** fino a **dolore diffuso** di tipo colico per **crisi subocclusive o occlusive** (causate dall'insorgenza della stenosi)
- a volte la formazione di una fistola o l'occlusione rappresentano il sintomo di esordio
- **affaticabilità, malessere, astenia, calo ponderale, febbre**

interessamento del colon

- **diarrea**

- **rettorragia**
- **dolore addominale crampiforme**
- **tenesmo**

Quando la malattia interessa l'ileo la diarrea è di moderata entità e la frequenza di evacuazioni non supera le 6-7/die, le feci sono di consistenza ridotta raramente liquide.

Se la malattia interessa il colon sono frequenti incontinenza e tenesmo.

A differenza della colite ulcerativa si può avere assenza di sangue nelle feci soprattutto se l'interessamento è ileale.

Si verifica febbre e perdita di peso a causa dell'anorressia e della ridotta capacità di assorbimento intestinale provocata dalla infiammazione.

Possono realizzarsi una enteropatia protidodisperdente che determina **ipoproteinemia** ed una **anemia Fe carenziale** per stitillidio cronico di sangue o **megaloblastica** per deficit di folati.

Si può verificare anche steatorrea da **malassorbimento** (in particolare in caso di crescita batterica nel piccolo intestino conseguente a stenosi o a fistole) e **squilibri elettrolitici** (ipokaliemia e disidratazione).

Segni di compromissione sistemica

- anemizzazione
- tachicardia
- grave decremento ponderale
- ipoalbuminemia
- ipokaliemia

L'andamento clinico della malattia è tipicamente progressivo.

Il grado di attività della malattia si determina in base ai sintomi clinici e agli indici ematobiochimici (ex. Ematocrito o aumento di proteine di fase acuta) attribuendo a ciascuno un punteggio:

Classificazione clinica di attività (SCORING)

- N° di evacuazioni settimanali (2X)
- Dolore addominale 1,2,3 (5X)
- Necessità di oppiacei (30X)
- Massa addominale 0,2,5 (10X)
- Ematocrito (6X)
- Condizioni generali scadenti (20X)
- Complicazioni (20X)
 - ❖ >450 grado severo
 - ❖ <150 remissione

È importante una corretta stadiazione per un corretto approccio terapeutico.

Possiamo distinguere 3 tipi di forme:

- **stenosante** caratterizzata dal cosiddetto string sign = segno del filo, che determina spesso una sindrome occlusiva e risponde di meno alla terapia
- **ulcerativa-infiammatoria** che risponde alla terapia con corticosteroidi e recidiva frequentemente
- **fistolizzante**

diagnosi differenziale tra morbo di Crohn e Colite ulcerosa

I principali criteri di diagnosi differenziale sono:

Coinvolgimento **ascendente** dal retto in alto della colite ulcerosa e **discendente** dal colon in basso del morbo di Crohn

Coinvolgimento **continuo** della parete intestinale nella colite ulcerosa e **discontinuo** nel morbo di Crohn

Coinvolgimento **simmetrico** della parete nella colite ulcerosa e **asimmetrico** (asimmetria circolare = solo 180°) nel morbo di Crohn

Ulcere profonde e scavate nel morbo di Crohn (fattore più importante per la diagnosi differenziale)

Più frequente localizzazione nel **colon sinistro** per la colite ulcerosa e nel **colon destro** per il morbo di Crohn

Coinvolgimento del **tenue** nel morbo di Crohn

Diarrea cronica (>3 settimane) nel morbo di Crohn

Localizzazione **perianale** nel morbo di Crohn

Presenza di **granulomi** specifica del morbo di crohn

Fistolizzazione specifica del morbo di Crohn

Quando le caratteristiche sono intermedie tra le 2 forme si parla di **colite intermedia o indeterminata**.

Dopo 4 settimane quando la malattia regredisce è più difficile la diagnosi differenziale.

COMPLICAZIONI

ostruzione intestinale si ha quando la malattia coinvolge il piccolo intestino e deriva dall'infiammazione e dall'edema della parete intestinale

fistole sono specifiche del morbo di Crohn rispetto alla colite ulcerativa poichè le ulcere sono più profonde in quanto la malattia invade tutta la parete intestinale, possono essere di diverso tipo:

1. **entero-enterica** che ha come corrispettivo clinico dolori addominali che improvvisamente scompaiono poichè viene bypassata la zona colpita
2. **entero-vescicale** che determina fecaluria
3. **retroperitoneale**
4. **entero-cutanea**
5. **mesenterica** (a fondo cieco) che determina una reazione infiammatoria desmoplastica intorno
6. **entero-uterina**
7. **entero-vaginale**

complicazioni perianali: ragadi (fissurazione del margine anocutaneo) **fistole** e **stenosi anali**

lesioni devastanti dovute a localizzazioni anali e perianali

carcinoma intestinale nel 3-4 % dei pazienti

manifestazioni extraintestinali:

- artrite
- eritema nodoso
- piodermagangrenoso
- irite ed episclerite
- nefrolitiasi (30%)
- **calcolosi della colecisti** dovuta ad una riduzione del riassorbimento della bile e quindi degli acidi biliari (deficit del circolo entero-epatico) che determina l'aumento della sua litogenicità, possono anche verificarsi calcoli di ossalato, sia per disidratazione secondaria alla diarrea che per maggior riassorbimento di ossalato stesso

raramente si ha interessamento epatico a differenza della colite ulcerosa.

Diagnosi

Si avvale di numerose indagini:

- ❖ esami di laboratorio: sono aspecifici e valutano l'attività del processo infiammatorio (leucocitosi e incremento della VES e delle proteine di fase acuta), il deficit nutrizionale secondario al malassorbimento ed il coinvolgimento di altri organi

- ❖ **Rx addome**

Rivela anse intestinali dilatate a causa della subocclusione e patere intestinale con impronta di pollice, segno di infiltrazione e di edema transmurale.

- ❖ **Ecografia**

Può rivelare la presenza di ispessimento parietale delle anse colpite e la presenza di eventuali ascessi.

- ❖ **Endoscopia**

è fondamentale per valutare l'estensione del processo patologico a livello colico ed anche a livello ileale quando è possibile con l'endoscopio superare la valvola ileo-cecale, evidenzia il caratteristico aspetto ad acciottolato

- ❖ **Biopsia** intestinale fatta durante l'endoscopia

- ❖ **Clisma DC del tenue**

Nelle fasi iniziali sono evidenti difetti di riempimento multipli nodulari corrispondenti alla protrusione dei follicoli linfatici e chiazze opache (corrispondenti alle ulcere aftoidi) circondate da un alone radiotrasparente (edema).

Nelle fasi conclamate compaiono ulcere profonde serpiginoe che sembrano duplicare il contorno dell'ansa intervallate da zone di minus (corrispondenti agli pseudopolipi) che danno il tipico **aspetto ad acciottolato** o selciato romano.

Nelle fasi avanzate si ha il tipico alternarsi di tratti stenotici e tratti normali (**lesioni a salto**).

❖ **TC**

Può evidenziare la presenza di ispessimento parietale e del tessuto periintestinale, è fondamentale per la definizione di **ascessi e fistole**.

❖ **Scintigrafia con leucociti marcati**

Ha una elevata sensibilità nell'evidenziare segmenti con flogosi in atto.

Terapia

In alcuni casi è indicata la terapia operatoria.

La recidiva post-operatoria è maggiore rispetto alla colite ulcerativa che è localizzata esclusivamente a livello del colon (togliendo quello non si ha più recidiva) perciò è preferibile il trattamento farmacologico.

Il morbo di Crohn è una malattia medica, l'intervento chirurgico è l'ultima ratio, il trattamento farmacologico va continuato anche dopo l'operazione.

Il trattamento del morbo di Crohn dipende strettamente dal grado di attività della malattia.

Alimentazione enterale o parenterale

Infliximab (remicade) **Ab anti-TNF, prima va fatto uno screening per vedere se il paziente ha una TBC progressiva che potrebbe essere riattivata e per patologia autoimmune che vengono peggiorate**

Cortisonici (budesonide: steroide enterico)

Salazopiridina SAST che presenta però una tossicità legata alla dose o idiosincrasica a livello di diversi organi ed è stata sostituita dall'acido 5-aminosalicilico o **mesarazina** somministrata a dosi di 2-4 g/die in diverse preparazioni: topica cioè rettale o orale in caso di localizzazione colica-ileale (il clister arriva fino al sigma); questi 2 farmaci sono entrambi antiinfiammatori che agiscono riducendo la produzione di LT4 e prostaglandine (inibizione di lipoossigenasi e cicloossigenasi)

Azotioquina AZT

Antibiotici soprattutto in caso di localizzazione anale (**metronidazolo, ciprofloxacina**) che favoriscono la remissione della sintomatologia

La terapia chirurgica viene fatta d'urgenza in caso di gravi complicanze quali perforazione, megacolon tossico, colite fulminante o emorragia massiva.

L'intervento si basa sulla **colectomia totale** con confezionamento di una **ileostomia cutanea**, in una fase successiva si esegue una **anastomosi ricostruttiva** con il retto rimasto.

Mentre nella rettocolite ulcerosa la terapia chirurgica può essere risolutiva nel morbo di Crohn essa è riservata soltanto alle complicanze.

Le indicazioni alla chirurgia in elezione sono:

- Episodi subocclusivi recidivanti
- Fallimento della terapia medica
- Ascessi
- Fistole interne o esterne
- Complicanze urologiche
- Malattia perianale
- Ritardo di crescita e di maturazione sessuale nel bambino ed adolescente
- Malnutrizione

Le fistole sono più frequentemente a partenza ileale, esse sono entero-enteriche o entero-coliche.

In caso di fistole ileo-ileali o ileo-digiunali non è indicata la terapia chirurgica in quanto queste non comportano grossi disturbi al contrario di fistole che determinano un ampio by-pass di zone intestinali (come le fistole ileo-sigmoidea o ileo-rettale) che determinano la cosiddetta sindrome da intestino corto con conseguente malassorbimento e deficit nutrizionale.

La terapia chirurgica non è risolutiva cioè non porta a guarigione ma soltanto a remissione della sintomatologia.

La recidiva delle lesioni può avvenire a diversa distanza di tempo ma entro 30 anni è del 100%.

I pazienti che hanno una malattia molto aggressiva con recidive frequenti più volte sottoposti a resezione intestinale sviluppano la **sindrome da intestino corto**, perciò l'intervento chirurgico si basa sulla rimozione minima dell'intestino tale da migliorare la sintomatologia assicurando una buona qualità di vita.

Nelle forme stenose può essere fatto un intervento chirurgico di **stricturoplastica** che consiste nel sezionare il muscolo in modo da liberare la parete intestinale dalla costrizione cicatriziale.

Megacolon congenito

Il megacolon congenito o **malattia di Hirshsprung** è una condizione caratterizzata dall'assenza in un tratto più o meno esteso di intestino crasso dei gangli nervosi del plesso sottumucoso di Meissner, del plesso di Auerbach e del plesso di Henle (localizzato a ridosso del margine interno dello strato circolare della mucosa colica).

I plessi nervosi enterici si sviluppano a partire dalle cellule della cresta neurale (neuroblasti) le quali devono migrare in senso cranio-caudale all'interno della parete intestinale, in questa malattia la migrazione si arresta ad un qualsiasi livello prima di raggiungere l'ano.

La lunghezza del tratto agangliare è in funzione dell'epoca in cui avviene il blocco della migrazione. Tanto più questa è precoce tanto maggiore è la gravità della malattia.

L'assenza dei gangli nervosi determina la mancanza della peristalsi intestinale con conseguente ipertrofia compensatoria e quindi dilatazione del colon prossimale al segmento agangliosico.

L'eziopatogenesi è legata ad una alterazione del **protoncogene RAS**.

Il retto è sempre interessato ed in base all'estensione a monte del retto possiamo distinguere diverse forme:

- **forma ultracorta:** definita anche acalasia dello sfintere anale che colpisce solo i primi 2-3 cm di retto (5%)
- **forma classica o corta:** a localizzazione retto sigmoideo (80% dei casi)
- **forma lunga:** con interessamento parziale del colon (10%)
- **forma colica totale:** con interessamento di tutto il colon e delle ultime anse ileali (5%)

Il sesso più colpito è quello maschile.

Nel 10% dei casi il megacolon congenito si associa a **sindrome di Down** e nel 5% dei casi si associa ad altre anomalie neurologiche, facendo quindi ipotizzare che tale malattia sia una manifestazione di una anomalia di sviluppo più generalizzata della cresta neurale.

Altre patologie della motilità intestinale possono manifestarsi in modo isolato o in associazione al morbo di Hirshsprung:

- **IASA:** acalasia interna dello sfintere anale
- **Ipoganglionosi:** riduzione del 50% delle cellule gangliari con raddoppio degli spazi intercellulari
- **IND neurodisplasia intestinale**

Tipo A: iperattività del sistema parasimpatico con spasticità ed ulcerazioni del colon, episodi frequenti di stipsi e enterorragia.

Tipo B: iperattività simpatica con stipsi che simula il morbo di H.

anatomia patologica

Il tratto prossimale al segmento agangliosico va incontro ad una progressiva **ipertrofia e dilatazione** e con il tempo può divenire estremamente dilatato raggiungendo a volte anche i 10-15 cm di diametro (megacolon).

Quando la distensione supera l'ipertrofia la parete del colon diventa marcatamente assottigliata e può andare incontro a **rottura** con peritonite da perforazione.

La principale complicanza è rappresentata dall'**enterocolite** cioè la necrosi ischemica della mucosa intestinale a monte del tratto agangliare causata dalla distensione dovuta al ristagno di feci.

Clinica

Nel 90% dei casi i sintomi sono già evidenti fin dalla nascita.

Nel neonato si manifestano con:

- **occlusione intestinale** (il megacolon rappresenta il 30% di tutte le occlusioni neonatali)
- **ritardata emissione del meconio**
- **distensione addominale**
- **vomito**

In caso di enterocolite si ha **diarrea mucosanguinolenta** (feci putride ed ematiche a spruzzo) di tipo paradossale associata ad uno stato subocclusivo.

Si può avere anche shock ipovolemico e poi settico con rischio di **CID** e **perforazione intestinale**.

Nel lattante si ha graduale comparsa di un quadro di **stipsi** anche se si può anche avere un quadro di **diarrea paradossale** associata ad enterocolite.

Nel bambino l'andamento cronico della malattia se non diagnosticata porta all'instaurarsi di un quadro di **stipsi ostinata** con marcata distensione addominale.

In tutti i pazienti di qualunque età non manca mai il dato anamnesico di **ritardata emissione del meconio**.

Diagnosi

Il reperto all'esplorazione rettale è patognomonico: mancanza totale di feci nel retto (**ampolla rettale vuota**) che vengono emesse a spruzzo all'estrazione del dito.

L'Rx diretta addome mostra le anse del colon prossimale dilatate e contenenti aria e materiale fecale, il retto sempre vuoto.

Il **clisma opaco** rivela la presenza di un segmento a valle non dilatato o leggermente ristretto che corrisponde al tratto agangliare, una zona conica di transizione (ipogangliare) e un segmento dilatato a monte che corrisponde al tratto normogangliare.

In caso di enterocolite l'Rx evidenzia la pneumatosi intestinale e l'eventuale perforazione.

La **manometria anorettale** evidenzia l'assenza del riflesso di rilasciamento rettoanale (rilasciamento dello sfintere dell'ano in seguito a distensione del retto) e ciò ha particolare valore nella diagnosi della forma ultracorta.

La diagnosi di certezza viene fatta con la **biopsia** che rivela l'assenza delle cellule gangliari ed è importante durante l'intervento chirurgico per identificare il tratto patologico da resecare.

terapia

L'intervento chirurgico si può fare solo a 3-5 mesi quindi in passato si faceva la colostomia temporanea: oggi si evita la colostomia e si preferisce lo svuotamento delle anse con clisteri periodicamente fino all'epoca dell'intervento (**nursing** = irrigazioni rettali di soluzione fisiologica tramite un catetere morbido, 2-3 volte al giorno, può essere praticato anche a casa dai genitori istruiti).

Oggi le indicazioni alla stomia sono rappresentate soltanto dalle complicazioni (enterocolite e perforazione intestinale) e dalla forma totale.

Nel lattante e nel bambino invece l'intervento è possibile subito dopo la diagnosi.

La tecnica chirurgica principalmente utilizzata è la **rettosigmoidectomia extramucosa** con pull-through edoretale asettico ed **anastomosi colo- anale**.

La resezione deve comprendere sia il tratto agangliare che il tratto a monte dilatato.

Può essere effettuata tramite la tecnica di Soave per via perianale eventualmente video-assistita, metodica miniminvasiva estremamente affidabile che da ottimi risultati.

Oggi si fa anche senza il taglio addominale, preparando l'ansa intestinale per via laparoscopica.

Megacolon acquisito

È una condizione che può derivare da diverse situazioni:

- **malattia di Chagas** in cui i tripanosomi invadono la parete intestinale e distruggono i plessi nervosi enterici
- **ostruzione intestinale** secondaria a neoplasie o stenosi infiammatorie
- **megacolon tossico** che rappresenta una complicanza della colite ulcerosa o del morbo di Crohn
- **alterazioni funzionali** di origine psicosomatica

angiodisplasia

consiste in **dilatazioni anomale e tortuose dei vasi delle mucosa e della sottomucosa** che si ritrovano in genere nel cieco e nel colon ascendente soprattutto dopo i 60 anni.

Eziopatogenesi

La patogenesi è legata a fattori meccanici che agiscono sulla parete colica.

La normale distensione e contrazione del colon può occludere in modo intermittente le vene della sottomucosa nel punto in cui penetrano nella parete muscolare determinando una dilatazione dei vasi mucosi e sottomucosi sovrastanti.

Poiché a livello del cieco e del colon ascendente l'intestino raggiunge il suo massimo diametro è qui che si ha la massima tensione parietale e quindi la massima incidenza della patologia.

Anche le alterazioni degenerative legate all'invecchiamento potrebbero contribuire al determinismo di questa patologia.

Anatomia patologica

I vasi dilatati si trovano a livello della mucosa e della sottomucosa e possono essere separati dal lume intestinale esclusivamente dalla parete vascolare e dall'epitelio e ciò spiega la loro propensione al sanguinamento.

Clinica

L'angiодisplasia è responsabile del 20% delle **emorragie** del tratto intestinale inferiore, l'emorragia può essere cronica e intermittente oppure acuta e massiva.

Diagnosi

Viene effettuata tramite **angiografia**.

Tumori dell'intestino tenue

Rappresentano il 5% di tutti i tumori del tratto GI.

Tumori benigni

Sono rappresentati da:

- **Leiomiomi**
- **Lipomi**
- **adenomi singoli o multipli** (sindrome di Peuz-Jegher)
- **angiomi**
- **fibromi**

possono essere asintomatici o manifestarsi con:

- **emorragia** sia microscopica con anemia sideropenica che macroscopica con melena
- **ostruzione intestinale** che nella maggior parte delle volte è dovuta ad una **invaginazione** intestinale, ma talvolta come nel caso del leiomioma può essere dovuta ad un incremento volumetrico della neoplasia
- **volvolo**

tumori maligni

sono rappresentati da:

- **adenocarcinoma**
- **carcinoide**
- **linfoma**
- **leiomiosarcoma**

i sintomi più frequenti sono:

- dolore crampiforme
- nausea
- vomito
- anorresia con perdita di peso
- anemizzazione
- febbre

i carcinomi che insorgono nel duodeno possono determinare un ittero ostruttivo.

Adenocarcinoma del tenue

È un tumore raro.

La maggiore frequenza è intorno ai 50-60 anni soprattutto nelle donne.

I motivi della minore incidenza rispetto al colon ed al retto sono:

- rapido tempo di transito che comporta un breve contatto con i cancerogeni
- contenuto liquido
- maggiore concentrazione di IgA (maggiore immunosorveglianza)
- minore popolazione batterica e quindi trasformazione dei cancerogeni da parte dei batteri

anatomia patologica

il tumore ha un accrescimento per lo più circolare **stenosante** ad anello di tovagliolo, raramente in forma polipoide o infiltrante diffusa.

Istologicamente si tratta di un adenocarcinoma con strutture ghiandolari tipiche.

clinica

La diagnosi è per lo più tardiva poiché a causa del lume ampio e del contenuto liquido la stenosi non è sintomatica, non si manifesta cioè con i sintomi di subocclusione o occlusione.

La forma polipoide può dare luogo ad intussuscezione.

Tumori del colon

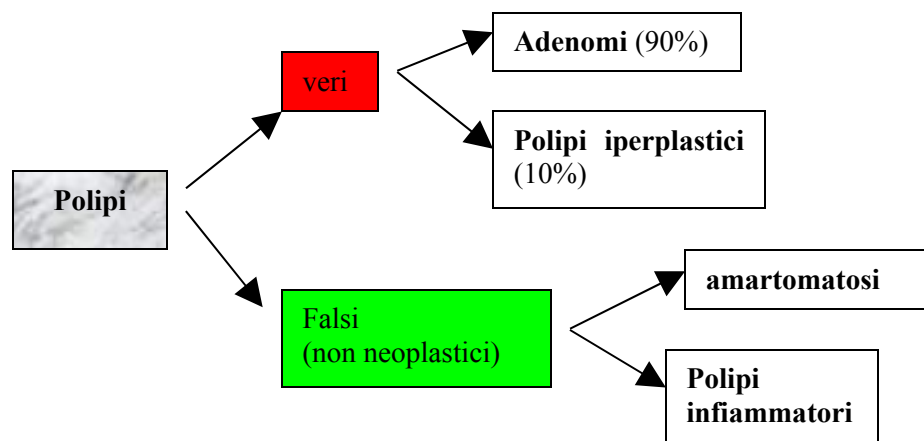
Polipi

il polipo per definizione è una massa che protrude nel lume.

Può essere:

- **Peduncolato** (asse fibrovascolare)
- **Sessile** (larga base d'impianto)

Il polipo può essere unico o multiplo (**poliposi**).



Polipi infiammatori

Sono estroflessioni di mucosa infiammata rigenerante circondate da una zona di ulcerazione, insorgono in pazienti portatori di malattie croniche intestinali di lunga durata.

Polipi amartomatosi

Sono malformazioni focali della mucosa, possono essere sporadiche o presentarsi nell'ambito di una rara sindrome poliposa giovanile (per questo vengono anche detti polipi giovanili) trasmessa in modo autosomico dominante.

In quanto lesioni amartomatosi non hanno potenzialità maligne, vi è tuttavia il rischio di sviluppare adenomi e quindi carcinoma (**sindrome di Peutz-Jeghers**).

Polipi iperplastici

Sono in genere sessili, possono essere singoli ma con maggiore frequenza sono multipli e localizzati soprattutto nel retto-sigma.

Colpiscono tutte le età ma soprattutto nella 6-7° decade.

I polipi iperplastici sono alterazioni benigne con scarsa o nulla tendenza alla trasformazione in cancro del colon, al contrario dei polipi adenomatosi.

Polipi adenomatosi

I polipi adenomatosi sono polipi neoplastici.

Possono essere:

- **Tubulari** 90% in genere di 0.5-1 cm, caratterizzati da ghiandole tubulari
- **Tubulo-villosi** 5-10% in genere di 1-2 cm
- **Villosi o papillari** 1-2% in genere di 2-10 cm, caratterizzati da protrusioni villose

La potenzialità maligna dipende dalla presenza di **displasia** che può essere lieve moderata o grave.

Il grado di displasia si valuta in base alla sdifferenziazione, posizione e dimensioni del nucleo (alla base, a bastoncello, rotondo e voluminoso).

La tendenza alla trasformazione maligna è inoltre correlata a:

- **dimensioni**
- **% di componente villosa (villosa > tubulare)**
- **Morfologia (sessile > peduncolato)**
- **Numero** (il rischio aumenta con il numero dei polipi)

Il processo che conduce dalla poliposi del colon alla trasformazione a carcinoma è ben noto, ed è schematizzabile nelle seguenti tappe:

- Mutazione puntiforme del protooncogene K-ras
- Ipometilazione del DNA, con attivazione genica anomala
- Perdita di DNA (perdita allelica di un oncosoppressore come APC, DCC, p-53)
- Iperplasia
- Displasia
- Polipi che contengono nello spessore cellule carcinomatose (carcinoma in situ)

Lo sviluppo di un carcinoma a partire da un polipo adenomatoso è definita sequenza adenoma-carcinoma ed è documentata da numerose osservazioni:

- Le popolazioni con elevata incidenza di adenomi hanno anche elevata incidenza di carcinomi
- La distribuzione degli adenomi a livello del colon-retto è simile a quella dei carcinomi
- Il picco di incidenza dei polipi adenomatosi precede di alcuni anni quello del carcinoma colon-rettale
- Piccoli focolai carcinomatosi sono relativamente frequenti nei polipi adenomatosi mentre sono rari nella mucosa circostante
- Il rischio di carcinoma è strettamente correlato al numero di adenomi
- Lo stretto follow-up dei pazienti con adenomi e l'asportazione di tutte le lesioni sospette riduce l'incidenza di carcinoma

Clinica

Nella maggior parte dei casi i polipi sono **asintomatici** e rappresentano un reperto occasionale in corso di clisma opaco o di colonscopia.

- **Rettorragia** da torsione dell'asse vascolare del polipo, facilmente confondibile con le emorroidi
- **Anemia ferrocarenziale** da sanguinamento cronico. Il sanguinamento è spesso occulto, e viene la diagnosi di poliposi viene posta solitamente durante un occasionale controllo del **sangue occulto nelle feci**
- **Ematochezia**
- Raramente, negli adenomi di grandi dimensioni, si può avere diarrea acquosa
- **Intussuscezione**, raramente nei polipi dell'intestino tenue

Diagnosi

Colonscopia totale e sorveglianza colonscopica nei soggetti predisposti.

Anche **clisma a doppio contrasto** permette l'identificazione dei polipi:

- ✓ Polipo sessile visto di faccia ha aspetto ad **anello con contorno sfumato sul versante esterno** e netto sul versante interno (opposto dei diverticoli), visto di profilo ha un aspetto di **minus**
- ✓ Polipo peduncolato visto di faccia da un'immagine a doppio cerchio simile ad un sombrero, visto di profilo da un'immagine di minus

L'endoscopia permette anche la **biopsia** delle lesioni per la diagnosi di tipo istologico o al loro asportazione in toto.

Chi ha un polipo adenomatoso ha la possibilità del 30-50% di averne un altro, e deve essere accuratamente sorvegliato.

La colonscopia di sorveglianza non ha senso se ripetuta prima di 3 anni, a causa del lento ritmo di crescita degli adenomi.

Terapia

Polipectomia endoscopica in caso di polipo adenomatoso con presenza di displasia o carcinoma.

Se il polipo è sessile, si fanno manovre per costituire un asse fittizio su cui poter operare la resezione.

Se in un polipo asportato viene riscontrato un focolaio di adenocarcinoma la polipectomia è da considerarsi curativa quando la neoplasia non ha invaso la sottomucosa.

Il polipo peduncolato va inviato al patologo che deve valutare se il peduncolo è privo di infiltrazione neoplastica, altrimenti la resezione non è sufficiente.

L'intervento chirurgico può rendersi necessario quando ci siano forme infiltranti o la parete intestinale sia in franca degenerazione.

In presenza di un polipo adenomatoso senza focolaio di carcinoma il paziente deve essere incluso in un programma di sorveglianza endoscopica.

POLIPOSI ADENOMATOSA FAMILIARE

Comprende un gruppo di sindromi familiari trasmesse con modalità autosomica dominante:

- **Poliposi adenomatoso familiare PAF**

È caratterizzata da un elevatissimo numero di polipi (< 100) che tappezzano la superficie del colon e possono essere presenti anche in altri tratti dell'apparato GI.

Il rischio di sviluppare adenocarcinoma del colon è del 100%.

La prevenzione della trasformazione carcinomatosa implica una **colectomia totale profilattica** e un esame accurato degli altri membri della famiglia per evidenziare l'eventuale presenza della malattia in fase precoce che viene in genere effettuato con la sigmoidoscopia visto che i polipi sono per lo più localizzati nel sigma-retto.

- **Sindrome di Gardner**

È una variante della PAF caratterizzata da polipi intestinali identici a quelli della PAF associati ad osteomi multipli, cisti epidermoidi e fibromatosi.

La trasmissione autosomica dominante.

- **Sindrome di Turcot**

È una variante molto rara caratterizzata dall'associazione di poliposi del colon e di tumori del SNC in particolare gliomi.

- **Sindrome di Peutz-Jeghers**

È caratterizzata da **polipi amartomatosi** sparsi in tutto il tratto GI, associata ad iperpigmentazione cutanea e mucosa.

È associata ad una aumentata incidenza di neoplasie maligne generalmente in sede extraintestinale.

Se questi pazienti sviluppano un adenocarcinoma gastrointestinale questo non origina da un polipo amartomatosi che non ha potenzialità di trasformazione maligna, ma da un polipo adenomatoso associato.

Carcinoma del colon-retto

Rappresenta il 98% delle neoplasie del colon-retto.

Rappresenta nell'uomo la terza neoplasia per incidenza (15%) secondo solo al polmone ed alla prostata, così come nella donna dove a precederlo sono il cancro del polmone e della mammella.

L'incidenza si aggira attorno a 300-400 casi /100000, tale valore cresce con l'avanzare dell'età, raggiungendo un picco di incidenza attorno a 60-70 anni.

Meno del 20% insorge prima dei 50 anni per lo più ereditari.

I maschi, andando avanti con l'età, assumono un rischio moderatamente maggiore (M:F=2:1 nel retto mentre 1:1 nel colon).

La distribuzione geografica è variabile:

- Zone ad alto rischio: Nord America, Europa Nord Occidentale, Australia
- Zone a basso rischio: Sud America, Asia, Africa, Giappone

Questa diversa distribuzione è legata soprattutto a fattori ambientali visto che i Giapponesi emigrati in America hanno assunto il rischio americano.

Eziopatogenesi

I fattori di rischio sono molteplici e tutti attentamente studiati, a causa della frequenza con cui questa patologia si presenta e della sua sfavorevole prognosi.

Dieta: Nella maggior parte dei casi è il fattore ambientale che aumenta il rischio di incidenza di questa malattia, tanto che il max di incidenza si ha nei Paesi occidentali e nelle aree urbane.

Così come accade per le patologie cardiovascolari, esiste una relazione diretta fra il cancro del colon e **numero di calorie, grassi animali, proteine nella carne e oli.**

I fattori genetici non sono in questo caso influenti, dato che i gruppi migranti acquistano il rischio delle popolazioni ospiti.

- **Grassi e proteine animali** i grassi determinano aumento dei **sali biliari** che modificano la flora batterica intestinale, i batteri agendo sul colesterolo e sugli acidi biliari stessi determinano la formazione di cancerogeni o cocancerogeni (ad una alterazione del metabolismo degli acidi biliari viene anche attribuita la associazione tra cancro del colon e colelitiasi) inoltre i grassi determinano una riduzione delle idrolasi che sono capaci di scindere i cancerogeni
- **Basso contenuto di fibre** determina una riduzione del volume fecale con aumento del tempo di transito e quindi di contatto del cancerogeno con la mucosa intestinale, inoltre cavoli, broccoli, cavolfiori e rape sono considerati inibitori dei carcinomi in quanto tramite alcuni enzimi (arilidrocarbonidrossilasi) sono in grado di degradare i cancerogeni
- scarsa introduzione di **vitamine antiossidanti come A, C, E**

Poliposi familiare del colon:

I pazienti affetti cominciano a sviluppare polipi entro il 25° anno di età e se non trattati praticamente tutti hanno un carcinoma del colon.

L'insorgenza del carcinoma in genere avviene dopo 10-15 anni.

Cancro familiare non poliposico del colon: detta anche **malattia di Lynch**, è una condizione ereditaria autosomica-recessiva, caratterizzata da un'augmentata incidenza all'interno del gruppo familiare del cancro del colon.

A differenza della poliposi, la frequenza di insorgenza del carcinoma è massima nella porzione prossimale del colon e l'età di insorgenza è più bassa che nella popolazione generale.

Spesso i pazienti hanno in associazione altre condizioni di neoplasie associate.

Malattia infiammatoria intestinale:

I pazienti con IBD presentano un aumentato rischio di insorgenza di cancro che è correlato alla estensione ed alla durata della malattia.

Il rischio è notevolmente maggiore nella RCU rispetto al MC.

Anatomia patologica

L'**80%** delle neoplasie insorge nel **sigma-retto**, molto minore è infatti l'incidenza di neoplasia nel colon.

- I carcinomi della **porzione destra** del colon o colon prossimale tendono a formare **masse polipoidi** (forma a cavolfiore)
- I carcinomi della **porzione sinistra** del colon o colon distale tendono a crescere in modo circolare intorno al viscere con precoci sintomi di ostruzione (forme **anulari stenosanti** o ad anello di tovagliolo)
- I carcinomi del **retto** si presentano come formazioni **polipoidi** per lo più sessili

Il tumore presenta una zona centrale ulcerata con margini irregolari rilevati, parete ispessita e aumentata di consistenza, al taglio appare lardacea e colloide.

Istologicamente il 95% dei tumori del colon origina dalle ghiandole mucose ed è quindi un **adenocarcinoma**.

Ci sono 3 gradi di differenziazione:

G1 ben differenziato

G2 moderatamente differenziato

G3 indifferenziato

Si possono avere anche altre varianti:

- Carcinoma mucoso o mucipare in cui la secrezione mucosa può dare origine a laghi di muco che favoriscono la disseminazione delle cellule neoplastiche
- Carcinoma ad anello con castone
- Carcinoma adenosquamoso
- Carcinoma squamoso

La metastatizzazione del tumore avviene:

- Per continuità lungo la parete intestinale interessando i tratti a monte ed a valle
- Per contiguità nel tessuto adiposo pericolico o perirettale e negli organi adiacenti (**vescica, vagina, prostata e vescichette seminali**)

- Per via linfatica ai **linfonodi peri e paracolici** e successivamente a quelli intermedi e principali (ileo-colici, colici di destra, colici medi, colici di sinistra, sigmoidei)
- Per via ematica a **fegato e polmoni**
- Per via **transperitoneale** qualora il tumore interessi un segmento intestinale rivestito da peritoneo, ex. all'ovaio (tumore di Kruckenberg)

NB. le metastasi polmonari sono molto più frequenti nel retto che drenano direttamente oltre che nel sistema portale tramite le vene emorroidarie superiori e quindi la mesenterica inferiore, anche nel territorio sistemico con le emorroidarie medie ed inferiori e quindi la vena iliaca interna.

Il retto superiore ed inferiore sono drenati dai linfonodi **emorroidali superiori** che a loro volta drenano nei linfonodi **mesenterici inferiori**, mentre il retto inferiore e parte del canale anale sono drenati dai linfonodi **emorroidali medi** che a loro volta drenano nei **linfonodi ipogastrici** (o iliaci interni) posti a livello della parete pelvica, la parte inferiore del canale anale e l'orifizio è drenato dai linfonodi **emorroidali inferiori**.

La parete del retto è costituita da: tonaca mucosa di tipo ghiandolare semplice, sottomucosa, muscolare e nel terzo superiore sierosa peritoneale.

Il rivestimento peritoneale manca nei 2/3 inferiori dove al suo posto troviamo tessuto adiposo e fibroso ricco di linfatici che circonda il retto e viene indicato con il nome di **mesoretto**.

Classificazione TMN

	Tumore primitivo
pTx	Il tumore primitivo non può essere definito
PT0	Non ci sono segni di tumore primitivo
PTis	Carcinoma in situ (intraepiteliale /invasione della lamina propria)
PT1	Invasione della sottomucosa
PT2	Invasione della muscolare
PT3	Invasione della sottosierosa (tra muscolare e sierosa) o del tessuto pericolico o perirettale non ricoperto da peritoneo
PT4	Tumore che perfora il peritoneo viscerale o che invade direttamente altri organi o strutture pelvici
	Linfonodi regionali
Nx	I linfonodi regionali non possono essere definiti
N0	Assenza di metastasi linfonodali
N1	Metastasi a 1-3 linfonodi pericolici o perirettali
N2	Metastasi in 4 o più linfonodi pericolici o perirettali
N3	Metastasi in qualunque linfonodo lungo il decorso dei tronchi vascolari
	Metastasi a distanza
Mx	La presenza di metastasi a distanza non può essere accertata
M0	Assenza di metastasi a distanza
M1	Presenza di metastasi a distanza

I tumori del colon che si limitano a mucosa e sottomucosa non sono associati a metastasi linfonodali a differenza di quelli dello stomaco (EGC).

La stadiazione TMN distingue diversi stadi:

stadio I	T1-2	N0	M0	Rimane all'interno dell'organo, no metastasi linfonodali
Stadio II	T3-4	N0	M0	Supera la parete con assenza di metastasi linfonodali
Stadio III	ogni T	N1-2-3	M0	Interessamento linfonodale in assenza di metastasi
Stadio IV	ogni T	ogni N	M1	Presenza di metastasi

E' stata inoltre costituita la **stadiazione di DUKES**, equiparata al TNM.

La maggior parte delle recidive si hanno dopo 4 anni, e la sopravvivenza a 5 anni diventa un indicatore di

Dukes	TNM	NumERICA	Descrizione	Sopravvivenza a 5 anni
A	T1N0M0	1	Neoplasia limitata alla mucosa e alla sottomucosa	>90
B1	T2N0M0	2	Neoplasia estesa alla muscolare	85
B2	T3N0M0	2	Estesa alla sierosa o oltre essa	70-80
C	TxN1M0	3	Interessamento dei linfonodi regionali	35-65
D	TxNxM1	4	Metastasi a distanza	5

Clinica

La sintomatologia dipende dalla sede e dall'estensione della malattia.

Carcinomi della porzione destra del colon

Ha lume ampio e contenuto piuttosto liquido, il tumore è vegetante e tende ad ulcerarsi facilmente andando in contro a sanguinamento:

- Spesso a lungo **asintomatici**
- Stillicidio ematico cronico con sviluppo di **anemia Fe carenziale**
- **Modificazioni dell'alvo**

Carcinomi della porzione sinistra del colon

Ha un diametro minore e contenuto di feci solide, il tumore infiltrante tende a dare ostacolo alla canalizzazione:

- **Ematochezia/rettorragia**
- Modificazioni dell'alvo (**stipsi ingravescente e falsa diarrea**)
- **Crisi subocclusive o occlusive**

Carcinoma rettale

- **rettorragia**
- **Modificazioni dell'alvo**
- **Dolore perineale**
- **Tenesmo rettale**

	Colon SX	Colon DX
Sanguinamento	rosso vivo	assente (sangue occulto)
Variazioni dell'alvo	+++ (falsa diarrea o stipsi)	-----
Ostruzione	+	+/-
Anemizzazione	+/-	++

Una variazione dell'alvo improvvisa in un paziente di mezza età deve indicare un allarme per un possibile carcinoma.

Diagnosi

- Storia clinica (importante l'anamnesi familiare)
- Esame obiettivo (importante **l'esplorazione rettale**)
- Antigene carcinoembrionario (**CEA**) è una glicoproteina dell'endoderma primitivo assente nella mucosa intestinale dell'adulto normale, non è utile per la diagnosi in quanto i tumori scarsamente differenziati non la producono ed elevati livelli si possono anche avere in individui normali, l'impiego principale è nel **post-operatorio** in pazienti che nel pre-operatorio avevano valori elevati, poichè dopo l'operazione i valori si normalizzano, l'incremento dei valori nel periodo di follow-up suggerisce la recidiva o la presenza di metastasi
- **Clisma opaco DC**
- **Colonscopia con biopsie multiple**
- **Ricerca del sangue occulto nelle feci**

Importanti per la stadiazione sono:

- **TC** soprattutto in forma di **clisma-TC**, consente di individuare lo sconfinamento del tumore oltre la sierosa (distinzione tra T3 e T4) la positività dei linfonodi regionali (distinzione tra stadio B e C di Dukes), l'invasione di organi adiacenti e la presenza di metastasi
- **RM** non offre sostanziali vantaggi rispetto alla TC tranne che nel carcinoma del retto per la possibilità di utilizzare **bobine endorettali** (si vede bene l'interessamento della fascia perirettale e del grasso perirettale)
- **ecografia endorettale** consente di valutare l'infiltrazione parietale del tumore e di vedere i linfonodi perirettali

La TC è importante per la differenziazione tra un T3 ed un T4 che è inoperabile, mentre è poco importante per la differenziazione tra un T2 ed un T3.

Nel carcinoma del retto invece è importante la differenziazione tra T2 e T3 visto che il T3 è inoperabile (va fatta una radioterapia neoadiuvante che permette di ridurre il volume della neoplasia e quindi operarla).

La distinzione viene fatta tramite ecografia endorettale o RM con bobina endorettale.

Nei pazienti non operati la diagnostica per immagini è impiegata per la valutazione dell'evoluzione del tumore e il giudizio di recidiva se è stata eseguita con successo la radioterapia.

Nei pazienti sottoposti ad intervento chirurgico la diagnostica per immagini viene utilizzata per lo studio delle **sequele post-chirurgiche o post-irradiatorie**.

È importante la diagnosi differenziale tra:

- **Recidiva** con infiltrazione del grasso pericolico e perirettale
- **Fibrosi** post-radioterapia con infiltrato infiammatorio

Più che a livello colico a livello rettale a fini chirurgici.

La **RM** è più efficace della TC nel distinguere tra fibrosi e recidive nello scavo pelvico.

La diagnosi differenziale tra queste 2 condizioni può essere fatta anche l'immunoscintigrafia con Ab monoclonali anti-CEA o con la **PET** con fluoro-deossi-glucosio in quanto nella recidiva si ha una maggiore captazione del radiocomposto.

L'identificazione di neoplasie piccole, non infiltranti e in individui asintomatici migliora di gran lunga la terapia chirurgica e questo è sufficiente a giustificare i programmi di **screening** in soggetti predisposti, ma anche nell'intera popolazione sopra i 50 anni.

Di solito si fanno sui parenti di primo grado di malati.

Inoltre più del 75% dei casi le lesioni sono localizzate nel retto-sigma, e quindi facilmente accessibili.

I protocolli per lo screening dei soggetti a rischio sono i seguenti:

Screening a 50 anni	Screening a 40 anni
Sangue occulto nelle feci	Esplorazione rettale
Esplorazione rettale	Retto-sigma-scopia
Colonscopia 4-5 anni totale	

Terapia

La terapia dipende dallo stadio, dalla sede di malattia e dalle condizioni generali del paziente.

Nello **stadio I** il trattamento elettivo è rappresentato dalla sola chirurgia che può consistere nell'**amputazione addomino-peritoneale** secondo Miles **RAP** (intervento demolitivo: asportazione retto-ano-perineo con colostomia) o nella **resezione anteriore del retto RAR** (intervento conservativo che consente il risparmio anatomico-funzionale dello sfintere anale con anastomosi colon-retto) inoltre l'intestino tenue è portato in alto tramite reti che lo trattengono in situ, perchè nello scavo pelvico va fatta la radioterapia.

Oggi grazie alla riduzione del margine di sicurezza della zona di resezione del tumore a soli 2 cm e all'introduzione delle suturatrici meccaniche la resezione anteriore del retto è sempre più comunemente eseguita includendovi così anche neoplasie del basso retto che in passato venivano trattate con la RAP.

In ogni caso l'intervento chirurgico deve essere eseguito con finalità radicale e tecnica corretta, a tal fine è fondamentale l'**asportazione completa del mesoretto** che essendo molto ricco di tessuto linfatico può essere sede di recidiva, altrimenti si verifica ripresa della malattia fino all'90% dei casi.

Se il paziente non è operabile per età o condizioni generali si fa una **radioterapia in regione pelvica** con dose radicale (50Gy).

Nello **stadio II-III** la chirurgia da sola non è sufficiente, infatti essendo la malattia localmente avanzata, con o senza coinvolgimento dei linfonodi regionali, risulta elevato il rischio di recidiva.

La frequenza di recidiva dipende oltre che dallo stadio anche da: differenziazione, invasione linfonodale, margini di resezione prossimale, ditale (2 cm recidiva 22%, > 3 cm recidiva 12%) radiale (intorno al retto, se < 1 cm la recidiva è frequente).

In presenza di recidiva la sopravvivenza è dello 0-5%, la terapia è solo sintomatico-palliativa, fondamentale pertanto è la prevenzione.

Le diverse possibilità terapeutiche sono:

- Chirurgia e radioterapia postoperatoria
- Chirurgia e radio-chemioterapia postoperatoria
- Radioterapia neoadiuvante
- Radio-chemioterapia neoadiuvante

I vantaggi del **trattamento postoperatorio** sono:

- ✓ Definizione patologica cioè sul pezzo operatorio, dello stadio di malattia che consente di apportare un programma terapeutico adeguato al suo reale livello di avanzamento evitando così di sovrastimare o sottostimare
- ✓ Nel corso dell'intervento è possibile spostare le anse verso l'alto, fissandole con una rete di materiale riassorbibile, così da ridurre la possibilità di tossicità intestinale (fibrosi del mesentere) in corso di radioterapia
- ✓ L'intervento chirurgico non viene procrastinato

Gli svantaggi sono:

- ✓ Minore efficienza nel controllo locale della patologia
- ✓ Maggiore morbilità

Il **trattamento neoadiuvante** invece presenta i seguenti vantaggi:

- ✓ Maggiore successo nel ridurre il rischio di recidiva locale con minore morbilità
- ✓ Azione della radioterapia sui tessuti più ossigenati e quindi più radiosensibili
- ✓ Riduzione della disseminazione di cellule neoplastiche nel corso dell'intervento chirurgico
- ✓ Retrostadiazione della malattia in una elevata percentuale dei casi, che consente l'operabilità di casi altrimenti inoperabili e l'esecuzione di interventi conservativi al posto di quelli demolitivi

Gli svantaggi sono i vantaggi della radioterapia postoperatoria, ma in realtà va detto che oggi l'uso dell'ecografia endorettale, della TC e della RM con bobina endorettale consente di definire una stadiazione preoperatoria che nel 90% dei casi corrisponde a quella patologica.

Inoltre sono stati messi a punto dei dispositivi e delle tecniche di irradiazione con consentono di ridurre la tossicità intestinale da radioterapia: paziente prono con l'addome appoggiato su un supporto detto "belly board" vescica piena e definizione della cornice intestinale in corso di simulazione di radioterapia opacizzando le anse con m.d.c.

Si è visto inoltre che la combinazione **radiochemioterapia** (terapia sistemica con **5-fluorouracile**) ha migliori risultati in termini di riduzione di recidiva ed aumento di sopravvivenza.

Qualora la neoplasia venga scoperta in **stadio IV** è possibile fare soltanto un trattamento palliativo, la prognosi è infausta e la sopravvivenza a 5 anni è del 5%.

Si può ricorrere alla **chemioterapia** da sola o in associazione alla chirurgia o alla **radioterapia** a scopo sintomatico (ad esempio per lenire il fastidio derivante dal tenesmo rettale o in presenza di rettorragia persistente con conseguente anemia).

In tal caso la dose di radiazioni non supera i 30 Gy.

Il **CEA** è un prezioso aiuto per la prevenzione delle recidive, e il dosaggio semestrale dell'antigene deve essere effettuato per almeno 5 anni dopo l'intervento.

Anche la periodica (ogni 3 anni) sorveglianza endoscopica e/o radiologica del colon è un elemento importante.

Terapia palliativa: laser-terapia viene utilizzata in pazienti con tumori non resecabili o con metastasi diffuse per ricanalizzare in caso di occlusione o per arrestare emorragie.

Emorroidi

Sono dilatazioni varicose dei plessi venosi anali e perianali che corrispondono al plesso emorroidario.

Il **plesso emorroidario** è un plesso venoso accolto nella sottomucosa del retto formato da:

Vena emorroidaria superiore che drena nella vena mesenterica inferiore affluente della vena porta

Vena emorroidaria media e inferiore affluenti della vena iliaca interna che fa capo al sistema della vena cava inferiore

A livello del plesso emorroidario si stabilisce così una anastomosi tra il sistema della vena porta e quello della vena cava inferiore.

Possono essere distinte in:

- **Emorroidi esterne** che interessano il plesso emorroidario inferiore e sono quindi localizzate al di sotto della linea anorettale cioè nel canale anale
- **Emorroidi interne** che interessano il plesso emorroidario superiore e sono quindi localizzate al di sopra della linea anorettale cioè nella parte terminale dell'ampolla rettale

Raramente le emorroidi esterne si presentano isolate essendo per lo più associate a quelle interne (emorroidi combinate), mentre le emorroidi interne possono anche presentarsi isolatamente anche se con il passare del tempo tendono a slittare verso il basso prolassando dall'orifizio anale, il che si associa alla comparsa delle emorroidi esterne.

In base al grado di prollasso delle emorroidi interne possiamo distinguere 4 gradi:

1. varicosità nel canale anale, assente il prollasso
2. varicosità nel canale anale, sotto ponzamento o durante la defecazione prollassano dal canale anale rientrando prontamente al termine del ponzamento o della defecazione
3. varicosità del canale anale, prollassano sotto sforzo e rimangono all'esterno del canale anale, possono essere ridotte manualmente
4. emorroidi perennemente prollassate dall'ano che non possono essere ridotte

Eziopatogenesi

Vi è indubbiamente un fattore familiare predisponente all'insorgenza delle emorroidi.

Fattori ambientali scatenanti sono:

Stipsi cronica con sforzo alla defecazione

Cattive abitudini di svuotamento dell'alvo soprattutto in assenza di stimolo

Ripetute gravidanze a causa di variazioni ormonali, incremento della pressione addominale e sforzo durante il parto

Dieta povera di scorie e di liquidi che rende le feci più dure e maggiore lo sforzo durante la defecazione

Recentemente è stata data anche importanza all'**ipertonìa dello sfintere anale**, sia attraverso l'ostacolo alla defecazione sia attraverso l'ostacolo al deflusso venoso dei plessi emorroidari.

Anatomia patologica

Istologicamente la emorroidi sono costituite da varici sottomucose dilatate a pareti sottili che protrudono al di sotto della mucosa anale o rettale.

A causa della loro sede sono soggette a traumi e tendono a trombizzare.

clinica

Si ritiene che le emorroidi colpiscano il 90% della popolazione ma nella maggior parte dei casi sono del tutto asintomatiche.

I sintomi più frequentemente accusati sono:

emorragia di solito di lieve entità, limitata a poche gocce di sangue rosso vivo al termine della defecazione o a tracce di sangue sul cilindro fecale, nelle emorroidi di II e IV grado invece il sanguinamento può essere più ingente. L'emorragia è provocata da escoriazioni o rottura dei noduli emorroidari causata dal passaggio delle feci, soprattutto se dure. Nelle emorroidi prollassate l'emorragia può essere dovuta a strozzamento da parte della contrazione dello sfintere anale con ischemia e necrosi parziale della mucosa che ricopre le varici

dolore sordo, gravativo, più o meno prolungato, può anche insorgere acutamente essendo indice di flogosi dei noduli emorroidari e in questo caso viene esacerbato dalla defecazione rendendola difficile se non impossibile

prurito anale, è frequente nelle emorroidi prollassate ed è dovuto alla difficoltà nel detergere l'ano dopo la scarica ed alla secrezione della mucosa anale prollassata e congesta che determina una dermatite, spesso il prurito determina grattamento e quindi lesioni da grattamento che aggravano il quadro

il prollasso emorroidario permanente tende a complicarsi con il prollasso della mucosa anorettale e se trascurato, soprattutto in pazienti con stipsi e con perineo discendente può provocare il prollasso completo del retto.

Complicanze frequenti sono anche la **flogosi** e la **trombosi** emorroidaria.

Diagnosi

In caso di emorroidi esterne all'ispezione si possono rilevare dei noduli intorno all'ano che aumentano di volume sotto ponzamento e che nel caso di flogosi sono arrossati.

Nel caso di trombosi la cute appare sotto tensione e bluastra, risolto il quadro acuto residuano delle pliche cutanee sovrabbondanti dette marasche.

Le emorroidi interne di I grado non offrono rilievi obiettivi.

Nel II e III grado divaricando le pliche ragiate dell'ano e invitando il paziente a ponzare si assiste al prollasso emorroidario.

Nel IV grado il prollasso è già visibile.

All'**esplorazione rettale** le emorroidi al passaggio del dito esploratore si dislocano o si svuotano e non danno alcun rilievo palpatorio.

L'**anoscopia** permette di evidenziare le emorroidi interne che appaiono come noduli di colore rosso vivo o vinoso e che sotto sforzo aumentano di volume e tendono a slittare verso l'esterno.

Esse si dispongono lungo 3 linee corrispondenti ai peduncoli vascolari principali: anteriore destra, posteriore destra e laterale sinistra.

La **manometria anorettale** permette di evidenziare quando presente l'ipertono dello sfintere anale.

Terapia

La terapia si avvale di principi dietetici tendenti alla formazione di feci morbide che vengano espulse con il minimo sforzo, creme emollienti, analgesici e che non traumatizzino il canale anale e pomate antiflogistiche (corticosteroidi) in caso di flogosi o trombosi.

Le emorroidi di I e II grado possono essere trattate con **procedure parachirurgiche**: legatura elastica, crioterapia, laserterapia, fotocoagulazione, iniezione sottomucosa di sostanze che provocano una flogosi e successiva sclerosi che ingloba le ectasia venose.

Le emorroidi di III e IV grado richiedono un **trattamento escissionale o escissionale e ricostruttivo** anche se alcuni, impuntando la gran parte della sintomatologia all'ipertonia del canale anale hanno proposto la **dilatazione o la sfinterotomia dello sfintere anale**.