



GASTROENTEROLOGIA

INDICE

ARGOMENTI INTRODUTTIVI DI GASTROENTEROLOGIA	1
ESOFAGO	5
FISIOPATOLOGIA DELL'ESOFAGO	5
DISORDINI MOTORI	7
MALATTIA DA REFLUSSO GASTROESOFAGEO.....	11
ESOFAGITI NON ASSOCIATE A MRGE	14
NEOPLASIE E LESIONI PRECANCEROSE	17
STOMACO	20
FISIOPATOLOGIA GASTRICA	20
DISPEPSIA	23
INFEZIONE DA H. PYLORI E PATOLOGIE CORRELATE	25
GASTROPATIE DA FARMACI E GASTRITE CRONICA	30
TUMORI E LESIONI PRECANCEROSE	34
INTESTINO	39
FISIOPATOLOGIA INTESTINALE	39
SINDROME DELL'INTESTINO IRRITABILE	43
STIPSI CRONICA.....	46
DIARREE	49
MALATTIA CELIACA	53
MALATTIA DIVERTICOLARE	58
NEOPLASIA DEL COLON-RETTO	61
MORBO DI CROHN	67
RETTOCOLITE ULCEROSA	72
ALTRE COLITI INFAMMATORIE	77
EMORRAGIE DIGESTIVE	80
FEGATO	88
FUNZIONE EPATICA E MECCANISMI DI DANNO EPATICO	88
EPATITI VIRALI	94
EPATOPATIA ALCOL-CORRELATA	101
STEATOSI E STEATOEPATITE NON ALCOL-CORRELATA	104
EPATITE AUTOIMMUNE	107
MALATTIE EPATICHE DA ACCUMULO	109
EPATOPATIE DA FARMACI E TOSSICI	116
CIRROSI EPATICA	119
NEOPLASIE EPATOCELLULARI E VASCOLARI	128
VIE BILIARI E PANCREAS	133
FISIOPATOLOGIA DELLA SECREZIONE BILIARE	133
ITTERO E COLESTASI	135
MALATTIE COLESTATICHE CRONICHE	140
LITIASI BILIARE E PATOLOGIA DELLA PAPILLA	143
NEOPLASIE DELLE VIE BILIARI	149
FISIOPATOLOGIA DELLA SECREZIONE PANCREATICA	152
PANCREATITE ACUTA	155
PANCREATITE CRONICA	159
NEOPLASIE E PRECANCEROSSI DEL PANCREAS	163

ARGOMENTI INTRODUTTIVI DI GASTROENTEROLOGIA

MALNUTRIZIONE

Possiamo definire la malnutrizione, detta anche sottonutrizione, come una **condizione clinica caratterizzata da carenza di introiti calorico-nutrizionali che porta ad una alterazione della composizione corporea e della massa metabolicamente attiva con conseguente riduzione dell'attività fisica e mentale del paziente.** Si distinguono tre sottotipi di malnutrizione:

- **Malnutrizione provocata da una malattia infiammatoria concomitante** → l'infiammazione può essere sia acuta che cronica; nel caso di infiammazione cronica si parla di *cachexia*, definita come una complessa sindrome metabolica associata ad una patologia e caratterizzata da perdita di massa muscolare, con o senza perdita di massa grassa, risultante in una perdita di peso.
- **Malnutrizione provocata da una patologia non infiammatoria concomitante** → esempi ne sono disfagia, sindrome dell'intestino corto, sindrome di Parkinson, patologie psichiatriche, ecc.
- **Malnutrizione senza concomitante malattia** → identifica condizioni caratterizzate da mancanza di cibo o condizioni socioeconomiche e psicologiche in cui gioca un ruolo importante la qualità del cibo, oltre all'introito calorico.

Non vi è un accordo univo sulla definizione dei criteri diagnostici di malnutrizione.

Le linee guida ASPEN considerano diagnostica la presenza di almeno due tra i seguenti fattori:

- Basso apporto energetico
- Accumulo di liquidi
- Diminuzione della forza della mano
- Diminuzione della massa muscolare o del grasso sottocutaneo
- Perdita di peso

Le linee guida ESPEN propongono due alternative diagnostiche:

- Indice di massa corporea $< 18,5 \text{ kg/m}^2$
- Perdita di peso spontanea ($> 10\%$ del peso iniziale indipendentemente dal tempo o $> 5\%$ negli ultimi tre mesi) associata alla valutazione dell'indice di massa corporea ($< 20 \text{ kg/m}^2$ se il paziente ha meno di 70 anni o $< 22 \text{ kg/m}^2$ se il paziente ha più di 70 anni) o ad un indice di massa magra ($< 15 \text{ kg/m}^2$ per le donne, $< 17 \text{ kg/m}^2$ per gli uomini)

Importante per la formulazione della diagnosi è la somministrazione di questionari validati finalizzati a quantificare il rischio nutrizionale, come Subjective Global Assessment, Mini Nutritional Assessment o Malnutrition Universal Screening Tool; questi questionari indagano sia le cause che le conseguenze della malnutrizione.

OBESITÀ/SOVRAPPESO

L'obesità è una **condizione clinica consistente nell'accumulo eccessivo di tessuto adiposo, tale da influire negativamente sullo stato di salute.**

L'obesità rappresenta la prima causa di morte modificabile in tutto il mondo ed è riconosciuta come problema di salute pubblica. Attualmente, a livello mondiale, sono sovrappeso o obesi il 50% degli adulti e il 30% di bambini/adolescenti. La gravità del problema è legata alle comorbidità che si associano a questa patologia: obesità e sovrappeso sono responsabili di molti casi di diabete mellito di tipo 2, ipertensione arteriosa e cardiopatia ischemica.

L'eziopatogenesi dell'obesità è complessa, si tratta infatti di una condizione clinica multifattoriale **causata dall'interazione tra fattori ambientali, socioculturali, fisiologici, clinici, comportamentali, genetici, epigenetici e metabolici.** L'interazione e la complessità di tali fattori giustificano la complessità nel trattamento dell'obesità e rendono inadeguato all'approccio terapeutico basato solo su restrizione calorica. Tra i fattori ambientali coinvolti estremamente importanti risultano sedentarietà ed eccessivo consumo di cibi ad alto contenuto energetico ed elevata palatabilità.

Sono stati individuati anche diversi geni che operando in maniera sinergica svolgono un ruolo patogenetico importante; tali geni non riguardano solo l'omeostasi energetica, ma coinvolgono anche i circuiti neuronali che regolano l'appetito e il meccanismo decisionale basato sulla ricompensa.

È stato dimostrato che **l'obesità rappresenta un fattore di rischio per diverse patologie**:

- Insulino-resistenza e diabete mellito di tipo 2
- Dislipidemia
- Ipertensione arteriosa
- Malattie cardiovascolari
- Epatopatia metabolica
- Litiasi biliare
- Sindrome dell'ovaio policistico
- Sindrome delle apnee ostruttive
- Neoplasie del colon-retto, del pancreas, del fegato, dell'esofago, del seno, dell'endometrio e del rene

Per ogni aumento di 5 kg/m² del BMI oltre i 25 kg/m² la mortalità complessiva aumenta del 30%.

I parametri usati per determinare il grado di sovrappeso o obesità sono:

- **Indice di massa corporea** → si calcola dividendo il peso per il quadrato dell'altezza:
 - 25-29,9 kg/m²: sovrappeso
 - 30-35 kg/m²: obesità di grado I
 - 35-40 kg/m²: obesità di grado II
 - ≥ 40 kg/m²: obesità di grado III
- Il BMI però non fornisce informazioni sulla quantità di massa grassa e sulla distribuzione del tessuto adiposo, pertanto sono necessari altri parametri.
- **Circonferenza della vita** → permette di valutare la distribuzione del tessuto adiposo e quindi di distinguere tra obesità viscerale, detta anche androide, e obesità sottocutanea, detta anche ginoide. Si parla di obesità viscerale quando il punto vita supera i 102 cm negli uomini e gli 88 cm nelle donne.
Un dato ancora più oggettivo si ottiene con il Waist to Hip Ratio, WHR, ovvero il rapporto tra la circonferenza a livello di vita e la circonferenza a livello di fianchi. Se WHR > 0,85 si ha obesità androide, se WHR < 0,79 si ha obesità ginoide.
La distinzione tra i due tipi di obesità è importante perché l'obesità androide è associata a disturbi metabolici, come diabete e patologie cardiovascolari, mentre quella ginoide no.
- **Massa grassa e massa magra**
- **Misurazione delle pliche cutanee**, per valutare lo spessore dell'adipe sottocutaneo (poco usata)

Negli ultimi anni, vista l'aumento dell'aspettativa di vita, è aumentato l'interessa per **l'obesità sarcopenica**, condizione clinico-funzionale in cui si verifica un eccesso di massa grassa e un deficit di massa muscolare, con conseguente riduzione della forza e della funzione muscolare.

Empiricamente si è visto che massa grassa e massa magra sono legate dalla One quarter rule: per qualsiasi incremento del grasso corporeo si verifica una variazione parallela della massa magra, corrispondente circa al 25%.

L'obesità sarcopenica è tipica dei pazienti anziani, ma si verifica anche in pazienti affetti da BPCO, diabete mellito di tipo 2 o patologie neoplastiche. Fattori di rischio nello sviluppo di tale patologia sembrano infatti essere invecchiamento, sedentarietà, regimi alimentari incongrui, disabilità, infiammazione cronica di basso grado, patologie ormonali e patologie metaboliche.

Le migliori strategie di trattamento dell'obesità sarcopenica sembrano essere dieta adeguata ed esercizio fisico.

L'obesità è spesso collegata a disturbi del comportamento alimentare, come binge-eating disorder e la sindrome del night-eating; in questo caso è importante la terapia cognitivo-comportamentale.

Lo scopo del trattamento dell'obesità è la riduzione di peso, che deve essere mantenuta nel lungo periodo. Il piano di intervento deve essere personalizzato sul singolo paziente e deve portare e cambiamenti dello stile di vita e del comportamento alimentare. Le strategie più usate nella gestione dell'obesità sono la restrizione calorica, l'incremento dell'attività fisica, la terapia comportamentale e l'educazione alimentare. È inoltre importante definire con il paziente obiettivi realistici, effettivamente raggiungibili.

La terapia farmacologica è indicata solo in alcuni casi, in particolare in pazienti con BMI > 30 o con BMI > 27 e fattori di rischio associati; la somministrazione del farmaco va interrotta se dopo 4-12 settimane si è raggiunto un calo del peso corporeo di almeno il 5%.

I farmaci attualmente autorizzati in Italia sono:

- Orlistat → riduce l'assorbimento dei grassi alimentari bloccando la lipasi pancreatici
- Liraglutide → analogo del glucagon-like peptide-1 che aumenta la secrezione di insulina, riduce lo svuotamento gastrico e aumenta il senso di sazietà
- Naltrexone + bupropione → il naltrexone è un antagonista del recettore degli oppiacei, il bupropione è un antagonista della dopamina e un inibitore della ricaptazione di norepinefrina; questa combinazione riduce l'appetito e aumenta il consumo energetico

In pazienti con BMI > 40 o BMI > 35 e comorbidità associate, in cui gli altri approcci terapeutici siano risultati inefficaci, si può ricorrere alla chirurgia bariatrica. Gli interventi possono essere:

- Di tipo restrittivo → riduzione del volume gastrico
- Di tipo malassorbitivo → inducono malassorbimento provocando modifiche dell'anatomia intestinale in modo tale che la capacità di assorbimento sia confinata al solo tratto immediatamente precedente la valvola ileo-cecale
- Di tipo misto

Il tipo di intervento attualmente più eseguito è il bypass gastrico.

MICROBIOTA INTESTINALE

Il microbiota intestinale è costituito da circa 10^{14} microorganismi, arrivando a pesare circa **1,5 kg**.

È composto per la maggior parte da batteri, ma sono presenti anche virus, protozoi, amebe e funghi.

La composizione del microbiota intestinale è influenzata sia da fattori fisiologici, come età, dieta e profilo genetico, sia da fattori patologici, quali infezioni, o assunzione di determinati farmaci.

Per quanto riguarda la **componente batterica** sono stati individuati **quattro phyla principali**, Firmicutes, Bacteroidetes, Proteobacteria e Actinobacteria, che insieme rappresentano il 98% del microbiota totale.

I primi due gruppi sono quelli maggiormente rappresentati e al loro interno si trovano batteri produttori di acidi grassi a catena corta, estremamente importanti per il sostentamento delle cellule epiteliali del colon.

Alcuni batteri inoltre hanno importanti proprietà anti-infiammatorie e la loro riduzione è associata alle malattie infiammatorie croniche intestinali, mentre altri giocano un ruolo immunologico importante e la loro abbondanza risulta inversamente proporzionale a condizioni come diabete di tipo 2 e obesità.

La **componente virale** del microbiota risulta invece molto variabile da individuo ad individuo, questo è anche legato al fatto che la maggior parte dei virus presenti sono batteriofagi che infettano determinate specie batteriche. Anche in questo caso si è visto che anomalie del virooma intestinale sono associate a patologie infiammatorie intestinali, come rettocolite e morbo di Crohn.

Non si sa ancora quanto sia rappresentata la **componente fungina** del microbiota, ma si è visto che i funghi sono rilevabili in tutto il tratto gastro-enterico, con un gradiente di concentrazione crescente dalla bocca all'ano.

Il microbiota intestinale svolge diverse funzioni fisiologiche fondamentali per il mantenimento dell'omeostasi dell'organismo:

- **Funzione di barriera gastroenterica** → prodotti di derivazione microbica fungono da substrato energetico per le cellule epiteliali, stimolano l'espressione delle giunzioni cellulari, regolano il metabolismo del muco intestinale e hanno azione anti-infiammatoria

- **Funzione metabolica** → il microbiota metabolizza alimenti indigeriti che arrivano al colon, in particolare fibre, polisaccaridi e oligosaccaridi vegetali e porta alla produzione di acidi grassi a catena corta, ovvero acetato, propionato e butirrato, che hanno un ruolo locale, ma anche sistematico, infatti, risultano importanti per la gluconeogenesi e la lipogenesi epatica. Il microbiota ha la capacità di produrre vitamina K e vitamine del gruppo B ed interviene, seppur in misura minore, anche nel metabolismo proteico e lipidico.
- **Funzione immunitaria** → l'organismo viene colonizzato dal microbiota intestinale durante il parto e ciò contribuisce al corretto sviluppo del sistema immunitario; si è visto che diverse specie batteriche stimolano diverse sottopopolazioni linfocitarie, in particolare TH-17 e T-regolatori.

ALIMENTAZIONE E NUTRIZIONE

L'**alimentazione** rappresenta l'atto volontario mediante il quale l'individuo assume alimenti e bevande, apporta energia e nutrienti all'organismo. È un processo complesso che comprende introduzione del cibo, masticazione, deglutizione, transito intestinale, assorbimento e metabolismo dei nutrienti.

L'equilibrio energetico viene mantenuto grazie al **circuito fame-sazietà**, che a sua volta è regolato da diversi fattori, ambientali, gastrointestinali e metabolici. I fattori ambientali sono rappresentati guidati dal sensorio: vista, odore o sentire parlare di una pietanza stimolano il senso di fame. L'appetito è stimolato anche dalla produzione di grelina da parte dell'apparato gastroenterico, dalla riduzione di glucosio cellulare e dalla riduzione dei lipidi presenti all'interno delle cellule. Il senso di sazietà è invece indotto dalla distensione gastrica, dal rilascio di colecistochina, GLP-1, serotonina e insulina e da elevati livelli ematici di glucosio, acidi grassi e amminoacidi. Ovviamente nel circuito fame-sazietà intervengono anche fattori psicologici e sociali ed esso risulta alterato nei disturbi del comportamento alimentare.

La **nutrizione** è definita come il complesso dei processi biologici che consentono o condizionano crescita, sviluppo e integrità dell'organismo in relazione alla disponibilità di energia e nutrienti.

I nutrienti sono distinti in **macronutrienti**, quali carboidrati, lipidi e proteine, e **micronutrienti**, quali vitamine e Sali minerali.

Lo stato di nutrizione è un importante determinante di salute dell'individuo e la carenza o l'eccesso di specifici nutrienti influenzano specifici processi fisiologici e la patogenesi di diverse malattie.

Lo stato di nutrizione dell'individuo viene valutato tramite esami ematochimici: colesterolo totale, HDL, trigliceridi, glicemia, insulinemia, albuminemia, immunoglobulinemia, ematocrito, emoglobina, vitamina B12, acido folico, elettroliti, transaminasi, fosfatasi alcalina, ormone tireotropo, creatininemia, creatinuria, azoto ureico, uricemia, ecc.

In condizioni particolari per compensare la carenza di alcuni nutrienti essenziali possono essere usati degli integratori, che però non possono mai sostituire una dieta sana ed equilibrata.

Gli **integratori** sono prodotti alimentari destinati ad integrare la comune dieta e costituiscono una forma concentrata di sostanze nutritive, come vitamine, minerali, amminoacidi, acidi grassi essenziali e fibre.

Sono diffusi gli integratori contenenti probiotici e prebiotici. Con il termine **probiotico** si indica un prodotto che contiene microorganismi vivi e attivi in grado di raggiungere il microbiota intestinale e moltiplicarsi, in modo da riequilibrarlo; i probiotici sono spesso usati nel trattamento delle diarree acute.

Il termine **prebiotico** indica invece una sostanza di origine alimentare non digeribile, come fibre insolubili, che favorisce selettivamente la crescita o l'attività di uno o più batteri già presenti nel microbiota; i prebiotici sono spesso usati nel trattamento della sindrome del colon irritabile.

I **nutraceutici** sono sostanze attive di origine naturale o sintetizzate e somministrate in forma farmaceutica, esempi ne sono gli acidi grassi polinsaturi e gli acidi grassi ω-3, usati nella prevenzione delle patologie cardiovascolari.

ESOFAGO

FISIOPATOLOGIA DELL'ESOFAGO E SINTOMI CORRELATI

L'esofago è un organo tubolare lungo **18-26 cm** negli adulti che permette il trasporto del bolo dalla faringe allo stomaco. È suddivisibile in tre aree:

- **Sfintere esofageo superiore** → è costituito dalle fibre distali del muscolo costrittore inferiore della faringe e dal muscolo crico-faringeo; mantiene un tono di chiusura e si apre rapidamente in caso di deglutizione, vomito o eruttazione.
- **Corpo esofageo** → in condizioni di riposo si ha una cavità virtuale, che si espande per far passare il bolo. La parete esofagea è costituita da:
 - Mucosa con epitelio pavimentoso stratificato non cheratinizzato
 - Sottomucosa con ghiandole mucipare
 - Muscolare propria, formata da uno strato interno circolare ed uno strato esterno longitudinale. Il terzo prossimale dell'esofago presenta muscolo striato, mentre nei due terzi distali si ha muscolo liscio.
- **Giunzione esofago-gastrica** → costituita da sfintere esofageo inferiore e diaframma crurale; l'esofago risulta ancorato al diaframma, ma non è ermeticamente avvolto in corrispondenza dello iato, dal momento che necessita di espandersi per accogliere il contenuto luminale. In corrispondenza della giunzione esofago-gastrica si osserva il passaggio da epitelio pavimentoso stratificato ad epitelio cilindrico.

L'esofago presenta una **innervazione simpatica e parasimpatica**. La componente parasimpatica è responsabile dell'innervazione dei muscoli esofagei e delle ghiandole mucose (tramite il vago), mentre la componente simpatica è responsabile della regolazione della vascolarizzazione dell'organo, del tono dello sfintere esofageo, del rilassamento della parete muscolare e della funzione ghiandolare.

I nervi vaghi raccolgono anche **afferenze sensitive**, in particolare risultano sensibili a distensione della muscolatura, stimoli chimici, stimoli termici e stimoli meccanici e sono responsabili della nocicezione a livello esofageo. Si è visto che nei sintomi esofagei gioca un ruolo importante *l'ipersensibilità viscerale*, legata all'up-regolazione dei recettori, in particolare dei recettori responsabili della percezione dell'acido, tanto che essa ha un ruolo importante nella malattia da reflusso gastro-esofageo.

L'apertura dello sfintere esofageo superiore permette l'ingresso del bolo in esofago e determina la contrazione della muscolatura circolare con progressione dell'onda peristaltica in senso cranio-caudale, in modo da garantire la progressione del bolo stesso. Sembra che alla peristalsi primaria contribuisca anche la contrazione della muscolatura longitudinale, che determina un accorciamento della parete esofagea, ma il suo ruolo non è del tutto chiaro.

Se l'onda peristaltica primaria fallisce nel portare allo stomaco tutto il contenuto esofageo interviene la peristalsi secondaria, innescata da un meccanismo riflesso conseguente alla ritenzione del bolo stesso e alla distensione della parete. Nel controllo della peristalsi del muscolo liscio intervengono anche meccanismi intramurali e meccanismi miogenici.

Il passaggio del bolo allo stomaco è permesso dalla apertura dello sfintere esofageo inferiore: il rilasciamento dello sfintere è garantito dal rilascio di ossido nitrico da parte delle fibre vagali.

Oltre al vago vi sono anche altri fattori in grado di ridurre la pressione dello sfintere esofageo inferiore, fattori che quindi hanno un ruolo nella malattia da reflusso gastro-esofageo; esempi ne sono pasti grassi, etanolo, cioccolato, menta, caffeina, fumo, calcio-antagonisti, diazepam, morfina.

Sintomi esofagei

Pirosi

Consiste nella sensazione di bruciore a livello retrosternale, che può irradiarsi a collo e dorso.

Presenta carattere intermittente ed è spesso scatenata da pasti, posizione supina ed incremento della pressione intra-addominale. È il sintomo più frequente nei pazienti affetti da malattia da reflusso gastro-esofageo e si ipotizza sia legato alla penetrazione di ioni H⁺ negli strati più profondi della mucosa, in seguito a compromissione delle giunzioni cellulari, anche se pare possa essere scatenato anche dalla distensione del corpo esofageo e dall'attivazione dei meccanocettori.

Rigurgito

Indica la percezione di flusso spontaneo o provocato di contenuto dallo stomaco all'esofago e all'orofaringe; indica una risalita di materiale rimasto in esofago, non necessariamente di provenienza gastrica. Compare frequentemente in clinostatico o anti-flessione del corpo; è un tipico sintomo di malattia da reflusso e uno dei quattro sintomi principali di acalasia. Il rigurgito può essere acido, debolmente acido o alcalino.

Disfagia

È un sintomo legato alla deglutizione e viene riferito come sensazione di arresto, difficoltà o rallentamento del transito del bolo nel suo percorso dallo stomaco alla bocca. La disfagia può essere causata da un ostacolo meccanico o da alterazioni neuromuscolari, nel primo caso è solitamente costante o progressivamente ingravescente, comparendo prima per cibi solidi e poi per i liquidi, mentre la disfagia legata ad alterazioni neuromuscolari risulta intermittente e indipendente dalla consistenza del bolo.

Bolo faringeo o globo

È la sensazione continua di un corpo estraneo a livello di giugulo e la deglutizione può determinare un temporaneo beneficio; è tipico di pazienti con atteggiamento psicologico ansioso e si associa spesso ad altri sintomi esofagei.

Odinofagia

Il termine indica dolore durante la deglutizione e può presentarsi come dolore sordo o trafiggente irradiato alla schiena. È il più comune sintomo di esofagite infettiva o conseguente all'ingestione di caustici, più raramente è associato a malattia da reflusso o carcinoma esofageo.

Dolore toracico di origine esofagea

Il dolore toracico di origine esofagea è difficilmente distinguibile dal dolore toracico cardiaco e la fisiopatologia sottostante non è del tutto chiara. Tra i fattori eziologici più comuni vi sono malattia da reflusso gastro-esofageo, disturbi della motilità esofagea, ipersensibilità viscerale o alterazioni della elaborazione centrale delle afferenze esofagee.

Tosse da reflusso

La tosse può rappresentare un sintomo atipico di malattia da reflusso gastroesofageo; le ipotesi fisiopatologiche alla base sono due:

- Microaspirazione di materiale gastrico refluito con conseguente irritazione del tratto respiratorio
- Stimolazione mediata dal vago

Asma da reflusso

La malattia da reflusso gastro-esofageo può portare ad asma, mediante gli stessi meccanismi con cui scatena la tosse.

Laringite da reflusso

Si tratta di una infiammazione della mucosa laringea e delle corde vocali, conseguente ad episodi di reflusso faringo-laringeo, che determina alterazione del tono di voce, necessità di schiarirsi la voce, mal di gola, sensazione di corpo estraneo e tosse.

DISORDINI MOTORI DELL'ESOFAGO

I disordini motori dell'esofago derivano da una alterata funzione dello sfintere esofageo superiore, del corpo esofageo o dello sfintere esofageo inferiore; il gold standard per la valutazione dei disordini motori dell'esofago è la manometria esofagea ad alta risoluzione.

ACALASIA ESOFAGEA

Il termine acalasia significa *incapacità di rilasciarsi*, infatti tale condizione è caratterizzata dall'**incapacità di rilasciamento della giunzione esofago-gastrica associata all'incapacità del corpo esofageo di generare l'onda peristaltica**.

Si tratta di una patologia rara, con un'incidenza di 1/100.000 abitanti, che colpisce prevalentemente soggetti tra i 30 e i 60 anni.

Ad eccezione di rari casi riscontrati in Sud-America provocati dall'infezione da *Tripansoma cruzii*, si tratta di una patologia ad **eziologia sconosciuta**.

Da un punto di vista fisiopatologico si assiste alla progressiva riduzione dei neuroni del plesso mioenterico responsabili del rilasciamento dello sfintere esofageo inferiore e si ipotizza che ciò sia dovuto ad un attacco autoimmune, probabilmente legato ad una iperreattività dell'ospite su base genetica (locus HLA). Si ha quindi uno sbilanciamento tra la componente eccitatoria e quella inibitoria a livello di sfintere esofageo inferiore, che arriva a coinvolgere anche il corpo esofageo, portando all'incapacità di generare onde peristaltiche.

Manifestazioni cliniche

Il sintomo principale è la disfagia sia per i solidi che per i liquidi, ma può essere presente anche rigurgito, costituito da cibo mai realmente sceso nello stomaco che tende a risalire con il cambio di posizione e che in alcuni casi può portare a polmonite ab ingestis. Dolore toracico, pirosi retrosternale e perdita di peso sono sintomi più rari.

La disfagia sia per i liquidi che per i solidi indica un disordine funzionale, mentre le disfagia solo per i solidi indica una lesione fisica. La disfagia paradossa, tipica dei disordini motori, insorge prima per i liquidi e poi per i solidi: i liquidi stimolano le terminazioni nervose e determinano contrazioni esofagee.

Diagnosi

I primi esami eseguiti sono RX esofago-stomaco con mdc ed endoscopia. L'RX mostra un ostacolo al deflusso di bario in cavità gastrica e accumulo di mezzo di contrasto con dilatazione del corpo esofago; è frequente il referto di giunzione gastro-esofagea *a coda di topo*. L'endoscopia permette di escludere la presenza di lesioni neoplastiche e solitamente rileva esofago dilatato con residui alimentari.

La diagnosi definitiva viene eseguita tramite manometria ad alta risoluzione, che permette di distinguere anche i tre diversi sottotipi di acalasia:

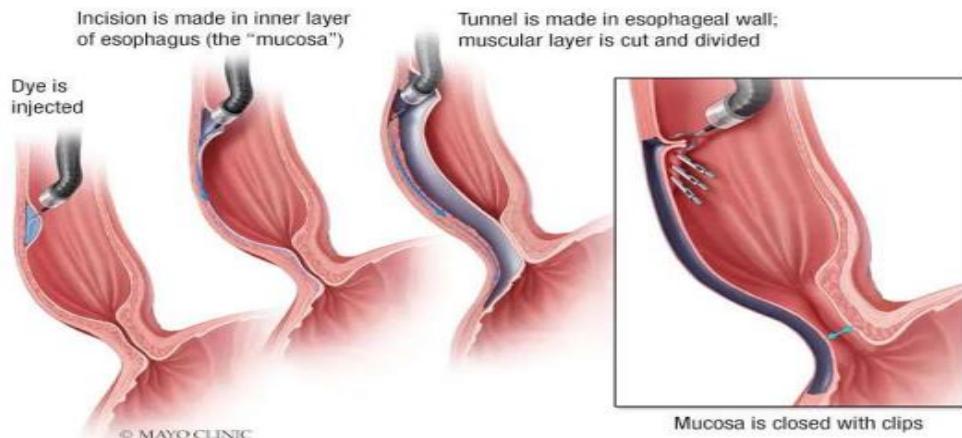
- Tipo I → mancanza di rilasciamento della giunzione gastro-esofagea e assenza di peristalsi normale con alternanza di onde fallite
- Tipo II → mancanza di rilasciamento della giunzione gastro-esofagea e assenza di onde peristaltiche in più del 20% delle deglutizioni, con la presenza di un'unica area di pressurizzazione che si estende dallo sfintere superiore a quello inferiore (pressurizzazione panesofagea)
- Tipo III → mancanza di rilasciamento della giunzione gastro-esofagea e onde fallite nel 100% dei casi; verosimilmente rappresenta uno stadio tardivo della patologia

La distinzione dei tre sottotipi risulta importante poiché le opzioni terapeutiche cambiano in base al tipo di pattern; il tipo II è quello più responsivo al trattamento e il più comune, mentre il III è il meno responsivo.

Terapia

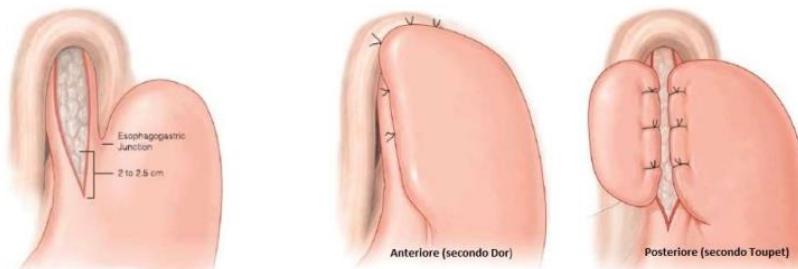
Lo scopo della terapia consiste nella palliazione dei sintomi e nella prevenzione delle complicanze, infatti, attualmente non è possibile ottenere un recupero della peristalsi esofagea. Le opzioni terapeutiche sono:

- Terapia farmacologica → basata su nitroderivati o calcio-antagonisti, risulta poco efficace nel trattamento a lungo termine pertanto è solitamente usata come terapia di passaggio (bridge to therapy)
- Dilatazione pneumatica endoscopica → tramite palloncini idrostatici si dilata lo sfintere esofageo inferiore; tale approccio è indicato soprattutto in caso di acalasia di tipo I e II
- Miotomia perorale endoscopica → suggerita quando l'approccio chirurgico fallisce, se eseguita da sola presenta un rischio maggiore di malattia da reflusso gastro-esofageo associata maggiore rispetto alla dilatazione pneumatica e alla miotomia laparoscopica. È il gold standard per il trattamento e permette di creare uno spazio virtuale eliminando la sottomucosa e quindi sezionare la parete muscolare dell'ultimo tratto di esofago e del cardias.



POEM procedure

- Miotomia laparoscopica secondo Heller con ricostruzione di una parziale plastica anti-reflusso secondo Dor (acalasia di tipo III) → eseguita solo se la miotomia perorale endoscopica fallisce, consiste nella miotomia della parete esofagea e nel ribaltamento del fondo gastrico sulla parete esofagea per ricostruire una valvola antireflusso non ostruente.



ESOPHAGO-GASTRIC JUCTION OUTFLOW OBSTRUCTION

Questa patologia, insieme all'acalasia, fa parte dei disordini dovuti ad alterata fase di rilasciamento della giunzione gastro-esofagea. Si ha una pressione di rilasciamento della giunzione esofago-gastrica aumentata, > 15 mmHg, che indica un rilasciamento incompleto, associata ad una peristalsi normale o debole e a sintomi clinici quali disfagia e dolore toracico non cardiaco.

L'anomalo rilasciamento può essere primario, ad eziologia ignota, o secondario a patologie come ernia iatale, neoplasia esofagea, stenosi esofagea, compressione esterna, miopatia mitocondriale.

La diagnosi si basa sulla clinica, sulla presenza all'RX con mdc di un anomalo arresto al passaggio di bolo liquido e su manometria ad alta risoluzione.

Il trattamento delle forme secondarie prevede la risoluzione della causa alla base, mentre per le forme primarie si può provare con calcio-antagonisti o nitroderivati, che sono attivi sullo sfintere esofageo inferiore, dilatazione pneumatica o miotomia secondo Heller-Dor, anche se non si hanno ancora dati sufficienti sull'outcome a lungo termine.

APERISTALSI

L'aperistalsi, detta anche peristalsi assente, è definita nel momento in cui **si ha un corretto rilasciamento della giunzione gastro-esofagea, con pressione < 15 mmHg, e la presenza di onde fallite nel 100% dei casi.** Solitamente è **secondaria a patologie del connettivo**, come sclerodermia, lupus eritematoso sistemico e polimiosite. L'RX esofago-stomaco con mdc evidenzia esofago aperistaltico parzialmente dilatato con possibile ritenzione di bario e qualche movimento retrogrado di bolo. Frequentemente i pazienti vengono inquadrati come affetti da una forma secondaria di reflusso gastroesofageo dal momento che presentano pirosi e rigurgito, anche notturni.

MOTILITÀ ESOFAGEA INEFFICACE

Si parla di motilità esofagea inefficace nel momento in cui si ha **almeno il 50% delle deglutizioni con peristalsi fallita o almeno il 70% delle deglutizioni inefficaci**, comprensive di quelle fallite e quelle deboli. Nella diagnosi di peristalsi inefficace rientrano anche i casi di peristalsi frammentata.

La motilità esofagea inefficace è considerata l'anomalia più comunemente osservata in ambulatorio ed è presente nel 50% dei pazienti affetti da malattia da reflusso gastro-esofageo (in questo caso determina una maggior esposizione esofagea all'acido). Si riscontra anche in caso di esofagite di Barrett, diabete con neuropatia, amiloidosi, alcolismo cronico con neuropatia, ingestione acuta di etanolo, esofagite eosinofila e malattie reumatiche con coinvolgimento del connettivo.

Si è visto che gli agenti serotonnergici migliorano la motilità esofagea, ma non è ancora chiaro il loro effetto sulla sintomatologia.

SPASMO ESOFAGEO DISTALE

La diagnosi di spasmo esofageo distale viene eseguita nel momento in cui si ha un corretto rilasciamento della giunzione esofago-gastrica associato alla **presenza di onde peristaltiche premature in almeno il 20% delle deglutizioni**. Clinicamente si manifesta con **disfagia e dolore toracico**; all'R_X con mdc si evidenzia l'assenza della normale progressione della colonna di bario e un aspetto a cavaturaccioli dell'esofago. Si tratta di un **disturbo idiopatico**, anche se si sospetta che abbia un ruolo la carenza di ossido nitrico tissutale; occasionalmente lo spasmo esofageo è presente in pazienti con malattia da reflusso.

ESOFAGO IPERCONTRATTILE

Si tratta di un disturbo in cui si ha peristalsi normale e **presenza di onde ipercontrattili**, ovvero onde caratterizzate da una forza di contrazione aumentata, **in almeno il 20% delle deglutizioni**.

Una sottocategoria dell'esofago ipercontrattile è rappresentata dall'esofago a martello pneumatico in cui si hanno onde ipercontrattili a progressione caotica, non sequenziale.

L'eziologia non è nota, ma si sospetta una alterazione dell'equilibrio tra stimolo inibitorio ed eccitatorio della componente muscolare dell'esofago. I sintomi associati sono **dolore toracico e disfagia**.

Così come per lo spasmo esofageo distale non si hanno opzioni terapeutiche valide, ma nella pratica clinica spesso si ricorre alla somministrazione di nitroderivati a rilascio costante o all'注射 tissutale di tossina botulinica.

Strumenti utili in gastroenterologia

L'**endoscopio** è costituito da:

- Cloche dotata di rotelle per controllare l'endoscopio stesso, da impugnare con la mano sinistra
- Tubo nero sottile da inserire nella bocca o nell'ano del paziente. È dotato di una piccola telecamera dotata di luce e di



dispositivi che permettono di aspirare, insufflare CO₂ e instillare acqua (operazioni regolate tramite la cloche).

- Tubo di collegamento con il videoprocessore, che si diparte dalla cloche dalla parte opposta rispetto al tubo da inserire nel paziente

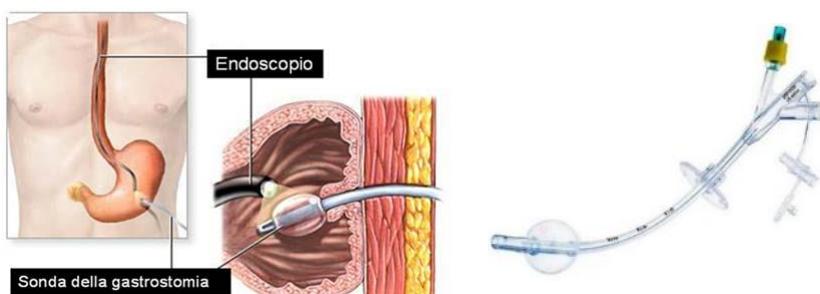
L'endoscopio è dotato anche di un condotto per l'inserimento della **pinza biotica**, ovvero di un filo metallico che termina con una pinza di 7 mm di apertura.

Il **sondino naso-gastrico** è un dispositivo semplice ed economico che permette di aspirare i succhi gastrici e di infondere nutrizione enterale. È spesso sotto-utilizzato, erroneamente, dal momento che esso risulta particolarmente fastidioso per il paziente e il medico teme di essere troppo invasivo.

Il sondino viene inserito da una narice fino a raggiungere lo stomaco; superati i 40 cm di sondino inserito si è sicuramente oltre lo sfintere esofageo inferiore, ma per sicurezza si procede inserendo altri 10 cm. Per essere sicuri di essere giunti nello stomaco si insuffla aria attraverso di esso e contemporaneamente si ausculta lo stomaco del paziente per sentire il soffio d'aria.

Se il paziente è occluso nel momento in cui si inserisce il sondino naso-gastrico esce una gran quantità di liquidi, pertanto bisogna essere pronti con buste di contenimento.

Un altro strumento importante è la **sonda per gastrotomia endoscopica percutanea**, PEG, tecnica di nutrizione enterale percutanea. La sonda presenta due ingressi per la nutrizione artificiale e un ingresso per una siringa: tramite la siringa, dopo aver posizionato la sonda nello stomaco, si insuffla aria, in modo da gonfiare il palloncino che si trova all'estremità della sonda e mantenerla in **posizione**. La PEG viene inserita sotto guida endoscopica: la luce emessa dall'endoscopio passa attraverso la parete dello stomaco e permette di capire dove fare l'incisione per inserire la sonda.



MALATTIA DA REFLUSSO GASTROESOFAGEO

La malattia da reflusso gastro-esofageo, MRGE o GERD, è una **condizione clinica che insorge quando il reflusso di contenuto gastrico in esofago determina sintomi e/o complicanze per il paziente**. Si tratta di un disturbo della motilità molto comune, infatti rappresenta il 75% delle malattie esofagee e colpisce il 15% della popolazione generale in Europa e America, caratterizzato da pirosi e rigurgito, anche se possono esservi sintomi atipici.

Il reflusso gastro-esofageo è di per sé para-fisiologico, la patologia insorge nel momento in cui l'inefficacia della barriera tra esofago e stomaco consente una risalita anomala di contenuto gastrico e quando è presente una ipersensibilità della mucosa. L'insorgenza della patologia è in primis legata ad abitudini alimentari e stili di vita incorretti ed è direttamente collegata all'obesità.

Manifestazione clinica

Sintomi tipici

La manifestazione clinica caratteristica è data da **pirosi e rigurgito**, che compare tipicamente in fase post-prandiale o dopo essersi chinati; un altro sintomo abbastanza comune è la **disfagia**.

Sintomi atipici

Sintomi meno frequenti e specifici sono odinofagia, eruttazione, singhiozzo, nausea e vomito.

La MRGE può portare anche a dolore toracico non cardiaco, asma, laringite, tosse cronica, polmoniti ricorrenti, erosioni dentali e disordini del sonno.

Fisiopatologia

La patogenesi della malattia da reflusso è sicuramente **multifattoriale**, ma sostanzialmente si ha uno squilibrio tra fattori protettivi e fattori aggressivi agenti sulla mucosa esofagea.

Tra i fattori aggressivi vanno considerati l'acidità e il volume del materiale refluito, l'attività lesiva della pepsina ed eventuale presenza di contenuto duodenale, costituito anche da secrezioni biliari e pancreatiche.

Tra i fattori protettivi ritroviamo invece il potere tamponante della saliva, l'integrità della barriera epiteliale, in particolare delle giunzioni serrate, l'attività peristaltica esofagea, la competenza dello sfintere esofageo inferiore e il corretto svuotamento gastrico.

Nella patogenesi della MRGE la problematica principale è rappresentata da **rilasciamenti transitori dello sfintere esofageo inferiore inappropriate**; tali rilasciamenti sono indotti dalla distensione del fondo dello stomaco e in condizioni fisiologiche fungono da meccanismo protettivo contro la sovradistensione gassosa dello stomaco, ma in caso di malattia da reflusso risultano molto frequenti.

Vi sono alcuni **fattori di rischio** nello sviluppo della malattia da reflusso gastroesofageo:

- Ernia iatale da scivolamento, che comporta una dissociazione tra le due componenti della giunzione esofago-gastrica
- Sovrappeso e obesità
- Fumo
- Familiarità di primo grado
- Dieta, in particolare cibi ricci di acido, bevande gassate, alcolici, caffè
- Farmaci, come le benzodiazepine

Diagnosi

In alcuni casi non è necessario procedere con esami strumentali, dal momento che la presenza di sintomi tipici, come pirosi e rigurgito acido, è sufficiente per la diagnosi.

Si può diagnosticare la MRGE anche attraverso il **test dell'inibitore di pompa protonica, PPI Test**: la regressione della sintomatologia dopo 1-2 settimane di trattamento con PPI e la ricomparsa dei sintomi alla sospensione del farmaco consentono la diagnosi.

Il prof consiglia si indagare ulteriormente con endoscopia, soprattutto se il paziente ha più di 50 anni o lamenta un dimagrimento associato.

L'**RX con pasto baritato** permette di valutare con precisione un'eventuale ernia iatale (immagine a lato).



L'**esofagogastroduodenoscopia** permette di osservare l'esofago nella sua interezza e di escludere altre cause eziologiche dei sintomi lamentati dal paziente.

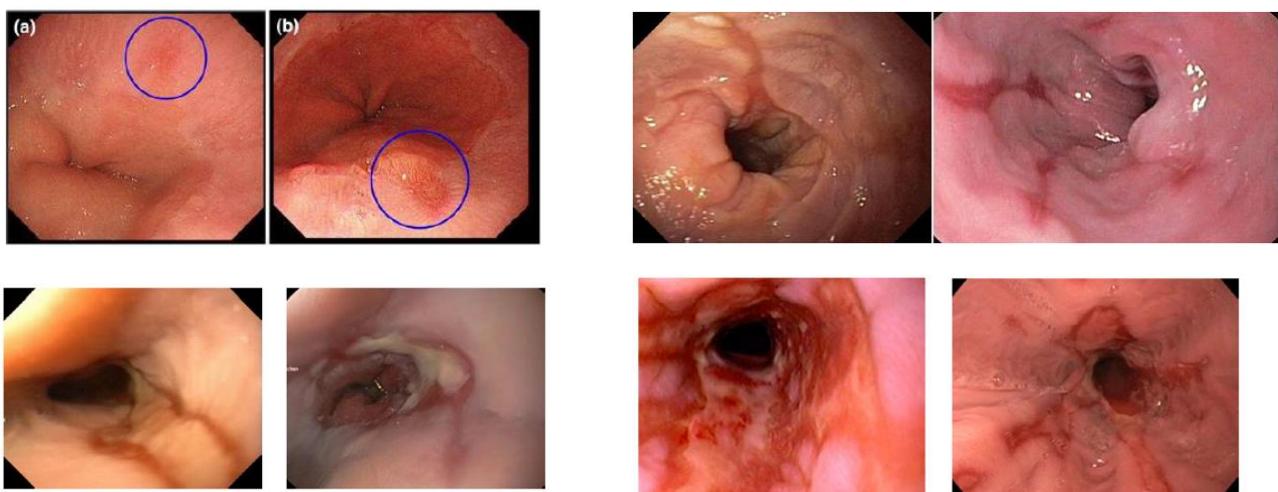
Alterazioni della mucosa sono però presenti solo nel 30-35% dei pazienti affetti da MRGE, infatti, la manifestazione più frequente della malattia è la non erosive reflux disease, NERD, pertanto la sensibilità di questo esame è limitata.

Tramite endoscopia è possibile classificare le lesioni mucosali rilevate, mediante la classificazione di Los Angeles:

- Grado A → una o più lesioni isolate ≤ 5 mm
- Grado B → una o più lesioni isolate > 5 mm
- Grado C → lesioni confluenti che interessano meno del 75% della circonferenza esofagea
- Grado D → lesioni confluenti che interessano più del 75% della circonferenza esofagea

In endoscopia digestiva è difficile stimare le dimensioni delle lesioni, una tecnica è quella di avvicinarvi una pinza biotecnica aperta, che ha una apertura massima di 7 mm.

Nelle immagini sotto sono riportati in ordine di gravità crescente i 4 gradi della classificazione LA.



La **pH-metria esofagea delle 24 ore** viene eseguita in pazienti con sintomi suggestivi di MRGE ed endoscopia negativa e in pazienti che lamentano sintomi nonostante la terapia antisecretiva. Consiste nell'introduzione per via trans nasale di un piccolo catetere dotato di elettrodo che viene posto 5 cm sopra la giunzione esofago-gastrica, in modo da monitorare il pH a livello di esofago distale. Questo esame permette di identificare diverse tipologie di pazienti:

- Pazienti con esposizione acida patologica, detti *reflussori veri*
- Pazienti con esposizione acida nella norma ma associazione sintomo-reflusso positiva, ovvero pazienti che presentano una ipersensibilità al reflusso
- Pazienti con profilo acido e indici sintomo-reflusso negativi, ovvero pazienti che soffrono di pirosi funzionale

Tramite pH-metria è possibile diagnosticare solo reflussi francamente acidi, ovvero reflussi con un pH < 4, mentre tramite pH-impedenzometria si possono valutare anche reflussi debolmente acidi, con pH

compreso tra 4 e 5. La **pH-impedenzometria esofagea delle 24 ore** oltre a valutare il pH studia anche l'impedenza, ovvero la resistenza elettrica nel lume, e fornisce informazioni sulla composizione e sulla direzione del contenuto luminale; permette quindi di capire se il reflusso è gassoso, liquido o misto. Questo esame consente anche di evidenziare i rilasciamenti dello sfintere esofageo inferiore inappropriati. È un esame molto importante anche in ambito di ricerca, poiché consente di valutare l'efficacia di un nuovo farmaco, ma risulta abbastanza fastidioso per il paziente, che deve mantenere un sondino naso-gastrico per 24 ore.

La **manometria esofagea** viene usata per studiare la motilità esofagea e la funzionalità dello sfintere esofageo inferiore; più che nella diagnosi di MRGE risulta importante nei pazienti candidati alla terapia chirurgica, dal momento che fornisce informazioni al chirurgo sull'entità della fundoplicatio da confezionare.

È necessaria anche una **diagnosi differenziale**: se presente dolore toracico è necessario eseguire un ECG per escludere cause cardiache, vanno poi esclusi acalasia, ulcera gastrica, ulcera duodenale e carcinoma esofageo

Terapia

Lo scopo della terapia è eliminare i sintomi e guarire le lesioni alla mucosa quando presenti.

In primo luogo è importante intervenire sullo stile di vita: sollevare la testata del letto, evitare di coricarsi subito dopo il pasto, perdere peso, smettere di fumare, ridurre il consumo di alcolici, ridurre l'introito di carminativi, grassi, caffè e cioccolato.

Vi è poi l'approccio farmacologico con diverse opzioni:

- **Inibitori della pompa protonica, PPI** → sono i farmaci di prima scelta nel trattamento della MRGE dal momento che sono in grado di mantenere un pH intragastrico superiore a 4 per 10-14 ore. Vanno assunti la mattina e digiuno e sembrano essere più efficaci in pazienti con esofagite moderata-severa, piuttosto che in pazienti affetti da NERD. Sono ovviamente associati a possibili effetti collaterali, come polipi iperplastici sul fondo gastrico, maggior rischio di sviluppare infezioni dell'apparato digerente e respiratorio e possibile interazione con altri farmaci, soprattutto anticoagulanti come Warfarin e clopidogrel. Esempi di PPI: lansoprazolo, pantoprazolo, esomeprazolo, omeprazolo.
- **Farmaci anti-H2** → sono stati progressivamente soppiantati dai PPI, attualmente vengono usati in combinazione con i PPI per contrastare l'aumento di acidità serale e in pazienti che devono assumere anticoagulanti, dal momento che essi hanno un rischio di interazione con altri farmaci minore rispetto agli inibitori di pompa protonica. L'unica farmaco ancora in commercio di questa categoria è la famotidina.
- **Antiacidi** → possono essere assunti al bisogno per gestire sintomatologie più lievi; esempi ne sono il Gaviscon o il Maalox
- **Procinetici** → hanno un beneficio limitato
- **Farmaci che riducono i rilasciamenti transitori dello sfintere esofageo inferiore** → teoricamente sarebbero i farmaci ideali, dal momento che agiscono sul meccanismo alla base del reflusso stesso, ma l'unica molecola rivelatasi efficace è il baclofen, antispastico agonista del GABA usato off-label, con importanti effetti collaterali.

L'approccio chirurgico consiste nella **fundoplicatio**, che permette di ricostruire l'integrità della barriera tra esofago e stomaco. L'intervento dovrebbe essere riservato a pazienti con giovani con buona risposta ai PPI, infatti, pazienti con una scarsa risposta alla terapia medica potrebbero essere in realtà affetti da una malattia diversa dalla MRGE. Sono attualmente in studio alternative endoscopiche all'intervento.

ESOFAGITI NON ASSOCIATE A MALATTIA DA REFLUSSO GASTRO-ESOFAGEO

ESOFAGITI INFETTIVE

Le esofagiti infettive sono tipiche di soggetti immunocompromessi, come pazienti HIV+ o pazienti oncologici, ma possono insorgere anche in pazienti immunocompetenti con comorbidità severe, come diabete mellito, cirrosi e sclerodermia. Si è visto che anche l'uso di alcuni farmaci, come corticosteroidi inalatori e inibitori della secrezione acida gastrica, predispone ad esofagiti infettive, in particolare ad esofagiti da Candida.

Poiché è raro si sviluppi un'esofagite infettiva in un paziente immunocompetente, nel momento in cui essa viene riscontrata durante un esame di routine è importante indagare ulteriormente per identificare la causa di immunodepressione, come ad esempio una neoplasia.

I sintomi più frequenti di esofagite infettiva sono: **disfagia, odinofagia, pirosi, nausea, dolore toracico e talvolta ematemesi.**

Esofagiti micotiche

L'agente eziologico principale è candida albicans e la diagnosi viene effettuata tramite esofagogastroduodenoscopia che evidenzia placche biancastre sulla mucosa, non rimovibili e spesso associate ad ulcera, su cui viene effettuata la biopsia.

La terapia si basa su farmaci antifungini somministrati per os o endovenosa, solitamente fluconazolo.



Esofagiti virali

La più comune è l'esofagite erpetica da herpesvirus, che si presenta con formazioni vescicolari e ulcerate che tendono a confluire e sono spesso associate a pseudomembrane. È possibile avere anche esofagiti da citomegalovirus, soprattutto i pazienti trapiantati, caratterizzate da erosioni ed ulcerate.

La terapia per HSV è basata sull'aciclovir, mentre per CMV si usa ganciclovir o valganciclovir.

Esofagi batteriche

Sono piuttosto rare; l'esofagite tubercolare si presenta con ulcere grige superficiali con bordi irregolari, ma è molto rara anche nelle aree in cui il batterio è endemico.

ESOFAGITE DA CAUSTICI

L'ingestione di sostanze con valori di pH estremi (<2 o >12) può causare gravi lesioni o ustioni. Solitamente sono coinvolti i bambini, per ingestione involontaria, ma possono essere coinvolti anche adulti con disturbi psichici e alcolisti, talvolta anche a scopo suicidario.

La gravità del danno è determinata dal tipo di sostanza, dalla quantità e dal tempo di contatto con il tessuto. Le sostanze alcaline reagiscono con proteine e grassi e provocano necrosi colligativa, mentre le sostanze acide reagiscono con le proteine, convertendole in proteine acide, e determinando necrosi coagulativa. Oltre alla necrosi si ha anche congestione emorragica secondaria alla formazione di trombi nei piccoli vasi.

Il sintomo più comune è la disfagia, ma si possono avere complicanze a lungo termine, tipicamente la perforazione, che possono risultare anche fatali; si hanno anche complicanze a lungo termine, quali stenosi, ostruzione e trasformazione neoplastica del tessuto.

La diagnosi è endoscopica. Il trattamento immediato si basa su soppressione dell'acidità gastrica e protezione della mucosa, mentre la stenosi può essere trattata con dilatazione endoscopica e, in caso essa fallisca, esofagectomia parziale o totale.

ESOFAGITE ATTINICA

L'esofago è frequentemente esposto a radiazioni durante il trattamento di neoplasie; sebbene l'esofagite da radiazioni sia solitamente autolimitante possono verificarsi complicanze quali ulcere, fistole tracheo-bronchiali, fibrosi e stenosi. Il quadro endoscopico in questo caso è aspecifico, con eritema ed ulcerazioni che non permettono una diagnosi.

ESOFAGITE EOSINOFILA

È una **malattia cronica immuno-mediata, caratterizzata da sintomi di disfunzione esofagea e, da un punto di vista istologico, da infiammazione prevalentemente eosinofila**.

Ha una prevalenza di circa 43-55/100.000 abitanti e sembra colpire maggiormente i giovani maschi adulti. Sono stati proposti alcuni fattori di rischio, tra cui la riduzione della prevalenza dell'infezione da H. Pylori, l'aumento dell'uso dei PPI e l'esposizione precoce a diversi farmaci.

Fisiopatologia

L'eziopatogenesi dell'esofagite eosinofila non è del tutto chiara, ma spesso insorge in seguito all'arresto del bolo alimentare nell'esofago; si è visto che vi è anche una forte componente di familiarità.

Questa esofagite è caratterizzata da una infiltrazione di eosinofili all'interno dell'epitelio esofageo e da risposte immunitarie di tipo T-helper 2; comunemente i pazienti che sviluppano esofagite eosinofila hanno anche altre malattie atopiche, come asma, ipersensibilità bronchiale o dermatite.

Si innesca un processo infiammatorio, basato su IL-4, IL-5, IL-9, IL-13, TNF- α , TGF- β , che porta ad un rimodellamento tissutale e a disfunzione esofagea.

Presentazione clinica

Negli **adulti** si possono avere disfagia, arresto del bolo alimentare, ipersalivazione, dolore retrosternale, pirosi e rigurgito, ma anche sintomi meno comuni come nausea, vomito, diarrea e perdita di peso.

Nei **bambini fino ai 2 anni** si riscontrano rifiuto di alimentarsi e mancato accrescimento, sintomi comuni alla celiachia, con cui è necessaria una diagnosi differenziale.

Nei **bambini fino ai 12 anni** si riscontrano prevalentemente nausea, vomito, pirosi e rigurgito.

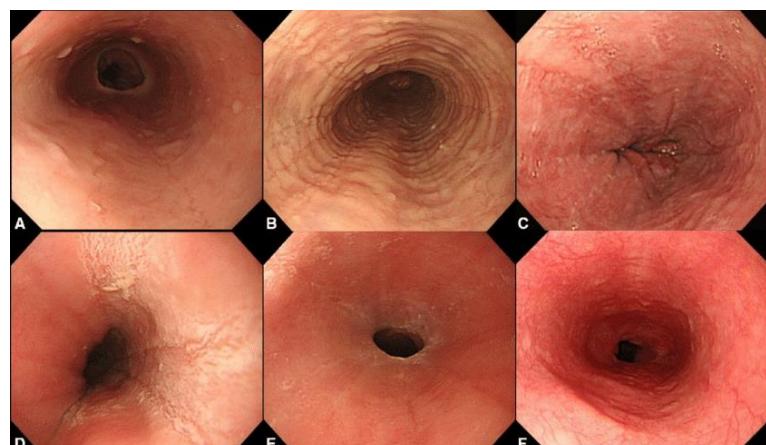
Raramente si possono avere complicanze, come la perforazione.

Diagnosi

Il primo approccio diagnostico ai pazienti con sospetta esofagite eosinofila consiste nell'**endoscopia con biopsie esofagee**. Sono stati identificati diversi pattern endoscopici compatibili con la patologia: endoscopia normale (F), essudati biancastri (A), solchi longitudinali (C e D), anelli concentrici (B), stenosi (E) e fragilità della mucosa.

Tali pattern endoscopici non sono però diagnostici ed è necessario eseguire 6-8 biopsie esofagee: affinché la diagnosi sia confermata è necessario che vi **siano più di 15 eosinofili in un campo ad alta potenza**.

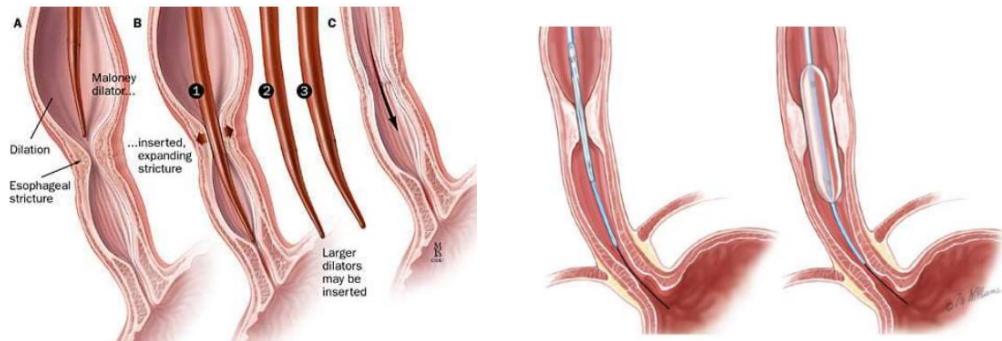
Per valutare la stenosi esofagea si può ricorrere alla **radiografia con bario**, mentre per identificare potenziali trigger della patologia si usano **test allergici cutanei e il dosaggio delle IgE sieriche**.



Terapia

Esistono diverse opzioni terapeutiche e la scelta tra esse dipende dalle caratteristiche cliniche del paziente, dalla preferenza del paziente e dalla preferenza del medico.

- **Terapia dietetica** → prevede l'eliminazione di 6 alimenti particolarmente allergeni: glutine, latte, soia, uova, frutta con guscio e frutti di mare; gli alimenti possono anche essere reintrodotti uno alla volta nella dieta, per vedere se essi scatenano la sintomatologia
- **Terapia medica** → così come la terapia dietetica, ha come bersaglio l'infiammazione associata alla patologia; la terapia di prima linea consiste nella somministrazione di inibitori di pompa protonica, se essi falliscono si procede con corticosteroidi ingeribili, come Budesonide e Fluticasone.
- **Terapia endoscopica** → punta a trattare il rimodellamento esofageo e la stenosi conseguente. Viene effettuata tramite bougie, ovvero cilindri cavi che vengono introdotti tramite filo guida e dilatano progressivamente la stenosi; durante questa procedura si usa la regola dei 3: si parte dal bougie con diametro corrispondente a quello della stenosi e successivamente si procede con due bougie di diametro maggiore (esempio: 6 mm, 8 mm, 10 mm). La dilatazione endoscopica può essere effettuata anche mediante catetere con palloncino. È importante non dilatare eccessivamente la stenosi, onde evitare perforazioni.



NEOPLASIE DELL'ESOFAGO E LESIONI PRECANCEROSE

NEOPLASIE MALIGNE

Il 95% delle neoplasie maligne dell'esofago è rappresentato da **adenocarcinoma e carcinoma squamoso**.

Il restante 5% è rappresentato da: carcinomi a piccole cellule, verrucosi, muco-epidermoidi, adenoido-cistici, sarcomi, melanomi, linfomi, gastrointestinal tumors (*corrispettivo maligno del leiomioma, neoplasia benigna; entrambi interessano il quarto strato della parete, ma sono distinguibili tramite ecoendoscopia: il GIST appare come un'area ipercontrastata, mentre il leiomioma come un'area ipocontrastata*) e sarcoma di Kaposi, tipico dei soggetti affetti da AIDS.

Le neoplasie esofagee sono tre volte più frequenti negli uomini rispetto alle donne ed insorgono tipicamente dopo la sesta decade di vita. L'incidenza presenta differenze geografiche, in particolare vi è una regione ad alto rischio, detta esophageal cancer belt, che comprende nord Iran, sud della Russia, Asia centrale e nord della Cina; per quanto riguarda l'Italia sono maggiormente colpite le regioni del Nord.

Il carcinoma squamoso è diffuso soprattutto in Asia, mentre l'adenocarcinoma nei paesi occidentali.

La sopravvivenza a 5 anni è pari al 13%; le neoplasie maligne dell'esofago hanno quindi un esito spesso infausto e pertanto negli ultimi anni si è cercato di investire nelle diagnosi precoci, nella sorveglianza delle lesioni precancerose e nell'accurato staging preoperatorio.

Fattori di rischio per lo sviluppo dell'adenocarcinoma esofageo:

- Malattia da reflusso gastro-esofageo
- Fumo
- Indice di massa corporea
- Consumo di carne rossa
- Acalasia, stenosi caustica, esofago di Barrett

Fattori protettivi nello sviluppo dell'adenocarcinoma:

- Infezione da H. Pylori
- Moderato consumo di alcol
- Attività fisica
- Consumo di frutta, verdura, folati, beta-carotene e vitamina C

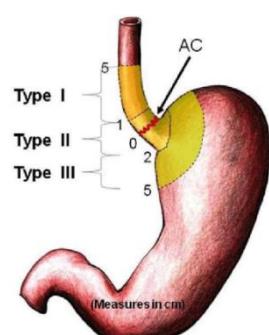
Fattori di rischio nello sviluppo del carcinoma squamoso:

- Consumo di alcol
- Bevande molto calde
- Fumo
- Consumo di carni rosse
- Ingestione di caustici
- Tilosi (sindrome genetica caratterizzata da ipercheratosi palmo-plantare ed aumentato rischio di tumore esofageo)
- Acalasia
- Infezione da papilloma virus

Fattori protettivi per il carcinoma squamoso:

- Indice di massa corporea
- Consumo di frutta, verdura, carni bianche, folati e carotenoidi

Tramite la **classificazione di Siewert** (immagine a lato) si sottolinea l'area esofagea interessata dalla neoplasia, cosa molto importante da un punto di vista chirurgico. Va tenuto presente che vi sono neoplasie del cardias che presentano sia una componente esofagea che una intragastrica.



Neoplasie di piccole dimensioni possono essere asintomatiche ed essere diagnosticate accidentalmente, mentre stadi più avanzati possono portare a **disfagia**, prima per i solidi poi per i liquidi, **cachessia, perdita di**

peso e bruciore retrosternale. Ematemesi, melena e anemia possono presentarsi se il tumore va incontro ad ulcerazione; la tosse che insorge dopo la deglutizione può indicare la presenza di fistole esofago-tracheali o esofago-bronchiali con possibile conseguente polmonite e versamento pleurico. Si può avere anche singhiozzo, che indica interessamento del nervo frenico.

Ai sintomi sopra elencati, in caso di neoplasia del terzo prossimale dell'esofago si aggiungono anche **raucedine, modifiche del timbro di voce, ipersalivazione.**

Diagnosi

Fondamentale è l'endoscopia con l'esecuzione di biopsie multiple (più biopsie si eseguono maggiore è l'accuratezza della diagnosi); per lo studio dell'estensione locoregionale della neoplasia, che comprende sia la profondità di interessamento della parete esofagea sia l'interessamento linfonodale, si predilige l'ecoendoscopia (più precisa della TAC), mentre per lo studio delle metastasi a distanza si usa la PET. L'R_X esofago con bario può essere usato per determinare la gravità di una eventuale stenosi.

Stadiazione TNM

- T1: mucosa e sottomucosa
- T2: muscolare propria
- T3: sierosa e avventizia
- T4: infiltrazione ad organi adiacenti (l'organo solitamente più interessato è il fegato)

Terapia

Al momento della diagnosi circa il 40% dei pazienti presenta metastasi a distanza ed è considerato inoperabile e si procede con chemioterapia e cure palliative (stadi T4 o M1).

Per quanto riguarda l'approccio chirurgico l'esofagectomia con linfadenectomia mediastinica e dell'addome superiore è stata a lungo l'unica opzione terapeutica, anche se attualmente sono state sviluppate varianti minimvasive laparoscopiche. La resezione chirurgica può essere migliorata tramite chemioterapia e radioterapia pre-operatorie (stadi T2-T3). Dopo la resezione si procede con anastomosi esofago-gastrica e tubulizzazione dello stomaco.

Se la neoplasia è confinata a mucosa e sottomucosa si può procedere con mucosectomia endoscopica e ablazione endoscopica con radiofrequenza (stadio T1).

In alcuni casi si ricorre ad uno stent esofageo: questo viene usato sia come terapia definitiva sia durante la radio-chemioterapia per consentire al paziente di mangiare.

Se il paziente rifiuta lo stent, o non è possibile inserirlo, si procede con gastrostomia endoscopica percutanea, PEG, sempre per consentire al paziente di nutrirsi durante la chemioterapia; la PEG consente infatti di mettere in comunicazione la cavità gastrica con l'esterno mediante un tubicino di 5-7 cm.

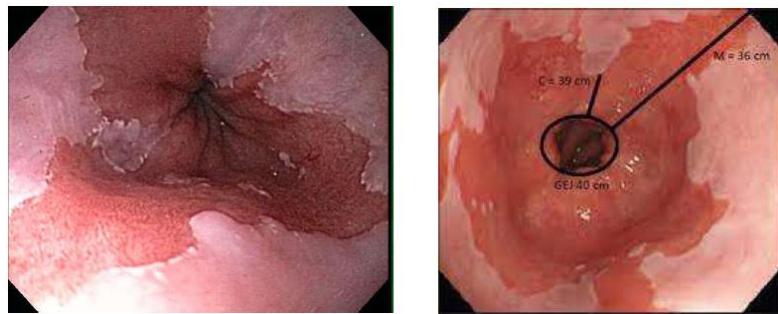
ESOFAGO DI BARRETT

Si tratta di una condizione in cui **l'epitelio squamoso dell'esofago distale, a seguito dell'insulto cronico dovuto al reflusso gastro-esofageo, va incontro a metaplasia in epitelio colonnare**; in questo modo l'esofago sviluppa epitelio gastrico, più adatto a sopportare gli insulti chimici. Si tratta di una **lesione precancerosa**.

È possibile riscontrare due sottotipi di metaplasia: metaplasia gastrica, con epitelio gastrico, e metaplasia intestinale, con villi e cellule caliciformi.

L'esofago di Barrett è quindi strettamente associato a MRGE ed è due volte più diffuso negli uomini che nelle donne.

Il gold standard per la diagnosi è **l'esofagogastroduodenoscopia**: nell'esofago normale la giunzione esofago-gastrica coincide con la giunzione squamo-colonnare, mentre in caso di esofago di Barrett la giunzione squamo-colonnare si trova almeno 1 cm sopra la giunzione esofago-gastrica. Tali risalite di mucosa gastrica risultano rosa salmone e con un aspetto a fiamma.



Oltre all'endoscopia è necessario eseguire anche **biopsie** random all'interno dell'area metaplasica. I prelievi biotecnici seguono il protocollo di Seattle: si eseguono biopsie sui 4 quadranti (ore 12, 3, 6, 9) da ripetere ogni 2 cm salendo dalla giunzione gastro-esofagea fino a coprire tutto il Barrett.

La progressione dell'esofago di Barrett ad adenocarcinoma è caratterizzata dalla comparsa, all'interno dell'area metaplasica, di una displasia, ovvero di modificazioni fenotipiche cellulari limitate allo strato epiteliale. Vista la significativa variabilità inter-osservatore, prima di confermare presenza e grado di una displasia è necessario consultare due esperti.

La **sorveglianza** dei pazienti con esofago di Barrett permette una diagnosi precoce di neoplasia maligna e quindi migliora la sopravvivenza. L'intervallo tra una endoscopia e l'altra, nell'ambito della sorveglianza della lesione precancerosa, dipende dall'estensione della zona metaplasica:

- Esofago di Barrett < 3 cm → endoscopia ogni 5 anni
- Esofago di Barrett compreso tra 3 e 10 cm → endoscopia ogni 3 anni
- Esofago di Barrett > 10 cm → centro di riferimento specializzato

Se si riscontra displasia di basso grado su esofago di Barrett si procede ripetendo l'endoscopia dopo 6 mesi.

Per quanto riguarda la terapia si punta a controllare il reflusso e guarire l'esofagite, pertanto si somministrano **inibitori della pompa protonica**, ma essi non prevengono la progressione da metaplasia a displasia ad adenocarcinoma.

In caso di displasia lieve si procede con **ablazione con radiofrequenza o mucosectomia**; la mucosectomia risulta più funzionale dal momento che permette di ottenere campioni da analizzare ed è possibile analizzare i margini della regione asportata, verificando quindi se l'intervento è stato radicale o meno.

In caso di displasia severa o carcinoma intramucoso si procede con **dissezione sottomucosa** tramite micro-bisturi.

NEOPLASIE BENIGNE

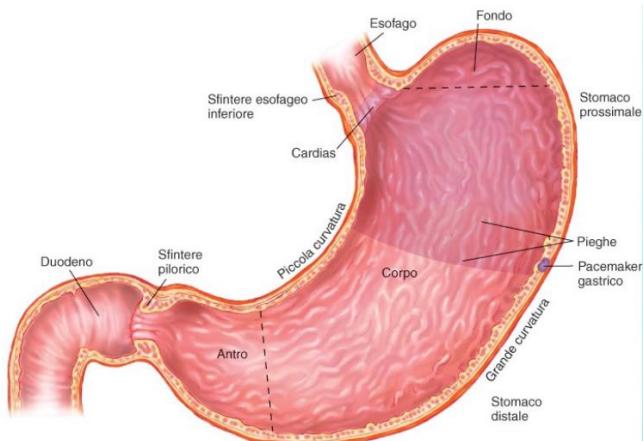
Rappresentano meno del 10% di tutti i tumori esofagei e sono suddivisibili in **epiteliali e sottoepiteliali**; nella maggior parte dei casi sono asintomatiche e riscontrate accidentalmente durante altri accertamenti. Le neoplasie epiteliali sono ben studiabili mediante endoscopia, mentre quelle sotto-epiteliali richiedono ecoendoscopia.

Questi tumori possono essere rimossi mediante **dissezione**: si inietta blu di metilene al di sotto della neoplasia, per marcare i bordi della lesione con precisione, e si procede con microbisturi.

STOMACO

FISIOPATOLOGIA GASTRICA

Lo stomaco svolge numerose funzioni: immagazzinamento del cibo, frantumazione meccanica delle particelle alimentari di grosse dimensioni e rimescolamento del bolo con il succo gastrico, ricco di acido ed enzimi digestivi. Anatomicamente lo stomaco viene suddiviso in tre porzioni: **fondo**, **corpo** e **antro**; dal punto di vista funzionale invece si distinguono due regioni: **porzione prossimale**, che comprende fondo e parte del corpo, e **porzione distale**, che comprende la restante parte del corpo e l'antro.



Motilità gastrica

Si identificano due differenti pattern motori:

- **Pattern motorio inter-digestivo**

Durante la fase interdigestiva nella porzione prossimale si riscontra un elevato tono muscolare, mentre nella porzione distale si verificano contrazioni ricorrenti, dette complessi motori migranti. I complessi motori migranti originano da cellule pacemaker, le cellule interstiziali di Cajal, situate a livello di grande curvatura e sono caratterizzati da diverse fasi: la prima fase è una fase di quiescenza, la seconda fase è caratterizzata da contrazioni casuali e di piccola ampiezza, che divengono brevi cicli contrattili di ampiezza elevata che migrano lungo il tubo digestivo durante la fase III. Le contrazioni della fase III puntano a mantenere lo stomaco e il piccolo intestino liberi dalle secrezioni, dai residui di cibo e dai microorganismi durante il periodo di digiuno. A seguire si ha la fase IV con una progressiva riduzione dell'attività motoria che termina con la ripresa della fase I.

- **Pattern motorio post-prandiale**

Nel momento in cui si assume cibo la parte prossimale dello stomaco si rilassa, fungendo da reservoir e permettendo di mantenere bassa la pressione intragastrica. Successivamente la porzione prossimale si contrare in modo da spingere il cibo distalmente dove viene frammentato dai movimenti peristaltici della porzione distale. Si generano onde che dall'antro procedono verso il piloro, con una frequenza di 3 onde/minuto.

Il pattern post prandiale svolge quindi tre funzioni: reservoir, rimescolamento e frantumazione del cibo e controllo del flusso di cibo in duodeno.

Inoltre, la distensione dello stomaco durante l'ingestione di cibo ha un ruolo fondamentale nella regolazione dell'appetito, tanto che alterazioni della capacità di accomodazione gastrica, determinanti un rapido aumento pressorio durante l'ingestione di cibo, comportano un senso di sazietà precoce.

Lo svuotamento gastrico di un pasto solido è solitamente bifasico: in una prima fase il cibo si ridistribuisce nello stomaco e viene frammentato in modo che possa successivamente, nella seconda fase, passare attraverso il piloro.

La principale condizione clinica associata ad alterazioni dello svuotamento gastrico è la **gastroparesi**, caratterizzata da ritardo dello svuotamento gastrico in assenza di ostruzione meccanica. Sintomi tipici di gastroparesi sono nausea e vomito, variabilmente associati a dispepsia post-prandiale.

La **forma idiopatica** è quella prevalente, ma vi sono anche forme secondarie causate da diabete, interventi chirurgici (resezione gastrica, chirurgia bariatrica, ecc.), farmaci e connettiviti. La terapia si basa su antiemetici e farmaci ad azione prokinetica, ma sono utili anche modifiche dello stile alimentare, ad esempio è consigliato frantumare gli alimenti; nei casi severi si ricorre a nutrizione enterale.

Secrezione gastrica

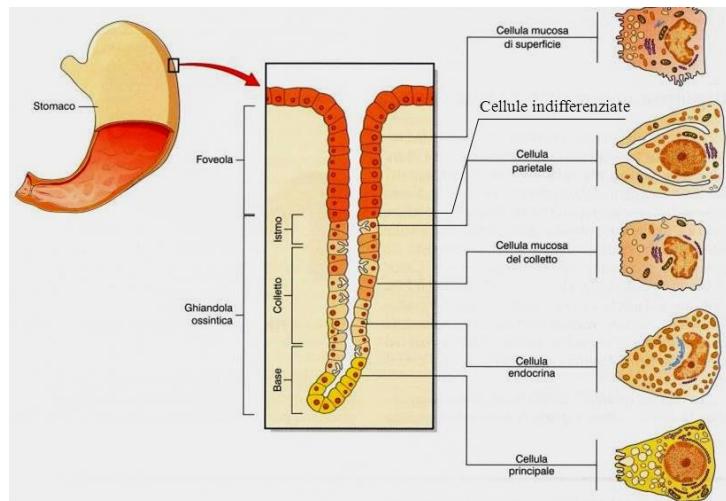
La mucosa gastrica presenta un **epitelio di rivestimento cilindrico secerente muco e bicarbonato** che riveste tutto lo stomaco e affonda nelle foveole gastriche, in corrispondenza delle quali sboccano le ghiandole gastriche, che variano in base alla regione.

Da un punto di vista anatomo-funzionale, infatti, la mucosa gastrica può essere suddivisa in due regioni:

- **Regione ossintica** → comprende fondo e corpo e presenta una secrezione prevalentemente esocrina
- **Regione antro-pilorica** → secrezione prevalentemente endocrina

Secrezione esocrina

Il principale prodotto della secrezione esocrina gastrica è l'**acido cloridrico**, prodotto dalle cellule parietali delle ghiandole ossintiche, grazie alle pompe protoniche e alla secrezione di cloro. Le pompe protoniche sono contenute all'interno di vescicole citoplasmatiche e traslocate sulla membrana apicale solo in presenza dello stimolo secretorio, rappresentato principalmente da acetilcolina, rilasciata dalle terminazioni vagali, istamina, prodotta dalle cellule ECL, e gastrina, secreta dalle cellule G dell'antro.



L'acido cloridrico ha azione antisettica e facilita l'assorbimento di oligoelementi minerali, come calcio, ferro e vitamina B12; una carente produzione di acido cloridrico si associa quindi a quadri clinici caratterizzati da sideropenia e carenza di vitamina B12. HCl è importante anche per l'assorbimento di alcuni farmaci, come tiroxina e L-dopa.

Le cellule parietali sono responsabili anche della produzione di **fattore intrinseco**, necessario per l'assorbimento di vitamina B12. La secrezione di fattore intrinseco è regolata dagli stessi fattori che inducono la secrezione di HCl ed inibita da H2-antagonisti, ma non da inibitori di pompa protonica.

Un altro prodotto della secrezione gastrica è il **pepsinogeno**, pro-enzima prodotto dalle cellule principali e poi trasformato nella forma attiva, la pepsina, dall'ambiente acido. La pepsina idrolizza le proteine e ha un'azione battericida. La secrezione di pepsinogeno è regolata dagli stessi mediatori che controllano la produzione di acido cloridrico.

La mucosa gastrica produce due tipi di pepsinogeno: pepsinogeno di tipo I, prodotto esclusivamente dalla mucosa ossintica, e pepsinogeno di tipo II, prodotto anche dalla mucosa antro-pilorica e dalle ghiandole duodenali di Brunner; questa diversa sede di produzione delle due tipologie di pepsinogeno è sfruttata per studiare in maniera non invasiva la funzione secretoria gastrica: ad esempio, una carenza di pepsinogeno di tipo I indica un'atrofia della mucosa ossintica.

Sia le cellule parietali che le cellule dell'epitelio superficiale producono **bicarbonato**: gli ioni bicarbonato sono ottenuti dall'idrolisi dell'acido carbonico, grazie alla anidrasi carbonica, attraversano la membrana basolaterale e giungono sulla superficie mucosale luminale attraverso il microcircolo della mucosa.

Il bicarbonato, insieme al muco, protegge la mucosa dall'acidità e dagli enzimi digestivi.

Le cellule che compongono l'epitelio di rivestimento superficiale producono **muco**, composto da glicoproteine ad elevato peso molecolare resistenti alla pepsina. Il muco crea una barriera fisica impedendo

la retrodiffusione degli ioni idrogeno e permettendo di mantenere un pH pressochè neutro a livello di superficie epiteliale.

Insieme al muco vengono rilasciate anche proteine a basso peso molecolare, dette *trefoil*, che hanno azione anti-infiammatoria e stabilizzano il gel mucoso, aumentandone la viscosità.

Sia la secrezione di muco che quella di bicarbonato da parte delle cellule epiteliali è stimolata dalle prostaglandine, ecco i FANS, che riducono la produzione di prostaglandine, favoriscono il danno epiteliale gastrico.

Secrezione endocrina

La secrezione endocrina varia nelle diverse regioni gastriche.

Si ha una componente endocrina anche a livello di mucosa ossintica:

- Cellule X/A → producono **grelina**, ormone che stimola l'appetito (ormone orezzizzante), stimola la secrezione acida gastrica, stimola la liberazione di istamina e attiva il complesso motorio migrante, favorendo lo svuotamento gastrico
- Cellule P → producono **leptina**, ormone che induce sazietà (ormone anorezzizzante), rallenta lo svuotamento gastrico e inibisce la secrezione endocrina gastro-entero-pancreatica
- Cellule ECL → producono **istamina**, che rappresenta il principale stimolo alla produzione di HCl

A livello di ghiandole della porzione antro-pilorica, oltre alle cellule epiteliali, che producono muco e bicarbonato, si trovano anche:

- Cellule G → producono **gastrina**, che stimola la produzione di HCl
- Cellule D → producono **somatostatina**, ormone che inibisce la secrezione di gastrina e HCl; queste cellule sono in realtà presenti nell'intero stomaco
- Cellule EC → producono **serotoninina**

Regolazione della secrezione gastrica acido-peptica

La stimolazione della secrezione gastrica avviene in più fasi:

1. La vista del cibo e la distensione gastrica conseguente alla sua ingestione inducono la liberazione di **acetilcolina** dalle fibre vagali, la quale stimola la produzione di gastrina, istamina e le cellule parietali, andando contemporaneamente ad inibire la produzione di somatostatina
2. Alla fase vagale segue la **fase gastrica**: l'alcalinizzazione prodotta dalla presenza di cibo e la presenza di proteine stimolano la produzione di gastrina e quindi la secrezione acida
3. Nel momento in cui il pH luminale gastrico si abbassa si attiva un **meccanismo a feedback negativo** basato sulla produzione di **somatostatina**

DISPEPSIA

Il termine dispepsia definisce una **sindrome clinica caratterizzata dalla presenza di sintomi cronici o ricorrenti, quali dolore e/o bruciore epigastrico, sensazione di pienezza post-prandiale, gonfiore epigastrico, sazietà precoce** (definita come l'incapacità di terminare un pasto normo-calorico), **nausea e vomito**.

Sono state individuate due forme di dispepsia:

- **Dispepsia organica** → sono presenti lesioni della mucosa gastro-duodenale, patologie bilio-pancreatiche o alterazioni biochimiche suggestive di patologie sistemiche. Le principali cause di dispepsia organica sono lesioni peptiche, cancro esofago-gastrico, farmaci, pancreatite, neoplasie pancreatiche, malattie parassitarie, disordini infiltrativi, malattie endocrino-metaboliche, come diabete e patologie tiroidee.
Nella maggior parte dei casi la causa dei sintomi rimane sconosciuta.
- **Dispepsia funzionale** → non sono presenti alterazioni strutturali o biochimiche che giustifichino i sintomi, anche se in alcuni casi è possibile riscontrare alterazioni microscopiche della mucosa gastro-duodenale.

La dispepsia funzionale è a sua volta suddivisibile in due gruppi (criteri di Roma IV del 2016):

- **Sindrome da distress post-prandiale**, caratterizzata dalla presenza di pienezza post-prandiale e/o sazietà precoce per almeno 3 giorni a settimana
- **Sindrome da dolore epigastrico**, definita dalla presenza, almeno 1 giorno a settimana, di dolore e/o bruciore epigastrico; il dolore può comparire a digiuno e può essere indotto o alleviato dal pasto. Possono essere presenti anche nausea ed erutazioni post-prandiali.

La dispepsia funzionale può coesistere con la malattia da reflusso gastro-esofageo e con la sindrome dell'intestino irritabile.

La prevalenza della dispepsia non è del tutto chiara (si stima 20-30%); questo è dovuto al fatto che spesso i sintomi sono lievi e di breve durata pertanto vengono gestiti autonomamente dal paziente, che si reca dal medico solo nel momento in cui la sintomatologia diviene cronica; inoltre, possono esserci sovrapposizioni di sintomi con altre patologie, come la MRGE e sindrome dell'intestino irritabile, e la diagnosi di dispepsia, soprattutto quella di dispepsia funzionale, è una diagnosi di esclusione. Sembra però che tale condizione interessi maggiormente soggetti tra i 40 e i 50 anni, senza differenze tra i due sessi.

Fisiopatologia

Nella dispepsia organica è possibile identificare una causa alla base, mentre la **dispepsia funzionale** risulta essere una condizione **multifattoriale** i cui meccanismi fisiopatologici sono ancora poco conosciuti.

Nella dispepsia funzionale hanno un ruolo:

- **Rallentamento dello svuotamento gastrico**, che comporta pienezza post-prandiale, gonfiore epigastrico, sazietà precoce, nausea e vomito
- **Inadeguato riflesso di accomodazione del fondo gastrico**, che determina un aumento della pressione intragastrica e la stimolazione di meccanocettori portando a sazietà precoce e sensazione di pienezza post-prandiale. Inoltre, il mancato rilasciamento del fondo gastrico determina una distensione dell'antro, che comporta gonfiore epigastrico e sonnolenza post-prandiale.
- **Ipersensibilità viscerale con soglia di attivazione dei meccanocettori della parete gastrica ridotta**: alcuni pazienti lamentano i sintomi dispeptici indipendentemente dall'assunzione di cibo e ciò potrebbe essere legato ad una ipersensibilità dei meccanocettori.
- **Ipersensibilità a stimoli chimici**, quali acido e lipidi: alcuni pazienti con dispepsia funzionale presentano alterazioni microscopiche della mucosa, probabilmente dovute ad una infiammazione cronica, con conseguente aumentata permeabilità della mucosa stessa; questo permette agli stimoli chimici di andare a stimolare direttamente le fibre nervose della sottomucosa. Questa ipotesi è supportata dal fatto che PPI e H2-antagonisti riducono la sintomatologia dispeptica. Alcuni pazienti con dispepsia presentano una aumentata produzione acida gastrica aumentata.

- **Fattori psicologici**, infatti, molti pazienti lamentano un peggioramento dei sintomi in condizioni di stress e beneficiano di terapie psicologiche o con antidepressivi.
- **Infezione da H. Pylori**, infatti il 30% dei pazienti con dispepsia presenta anche l'infezione e la terapia eradicante migliora la sintomatologia (pertanto non è propriamente corretto classificare la dispepsia da H. Pylori nelle dispepsie funzionali).

L'alterata sensibilità gastro-duodenale, l'alterata produzione acida gastrica e le alterazioni psicologiche sono comuni anche alla sindrome dell'intestino irritabile, con cui spesso la dispepsia si sovrappone.

Diagnosi e terapia

È fondamentale un'accurata **anamnesi**, durante la quale bisogna prestare particolare attenzione a:

- Insorgenza recente in pazienti con più di 55 anni
- Disfagia e odinofagia
- Vomito persistente
- Calo ponderale non intenzionale
- Anemia sideropenica
- Familiarità per neoplasie gastrointestinali
- Masse palpabili addominali o linfoadenomegalia
- Sanguinamento gastrointestinale
- Resezione gastrica
- Esofago di Barrett

In presenza di questi segni e sintomi, suggestivi di una causa organica, è necessario eseguire una **esofagogastroduodenoscopia** con biopsie, che può portare ad identificare la causa di dispepsia organica.

Si procede anche ricercando l'infezione da **H. Pylori** e sottponendo a terapia eradicante tutti i pazienti che risultano positivi al test.

Se si identifica la causa di dispepsia organica si procede con il trattamento della stessa, mentre la diagnosi di dispepsia funzionale va per esclusione. Nel trattamento della dispepsia funzionale sono disponibili diverse classi di farmaci, che possono essere usate singolarmente o in combinazione:

- **Inibitori della secrezione acida**
- **Farmaci procinetici**
- **Farmaci ad azione sull'accomodazione del fondo gastrico**
- **Farmaci anti-meteorici**
- **Antidepressivi**

Vi sono dei fattori prognostici negativi, che anticipano una probabile inefficacia del trattamento:

- Durata dei sintomi > 2 anni
- Basso livello di educazione del paziente
- Paziente vulnerabile dal punto di vista psico-sociale
- Assunzione di aspirina o storia di malattia peptica
- Precedente diagnosi di MRGE
- Sindrome dell'intestino irritabile

INFEZIONE DA HELICOBACTER PYLORI E PATOLOGIE CORRELATE

H. Pylori, inizialmente denominato Campylobacter, fu individuato nel 1982; esso è responsabile di gastrite cronica di diversa severità in tutti i pazienti infettati, ma può portare anche ad ulcere, neoplasie maligne e patologie extra-digestive.

Le conseguenze dell'infezione da H. Pylori dipendono dall'interazione tra virulenza del ceppo batterico, fattori ambientali e predisposizione genica del soggetto infettato.

Epidemiologia e vie di trasmissione

L'infezione da H. Pylori è **tra le infezioni più diffuse al mondo**, con una prevalenza che varia tra le diverse aree geografiche (30-40% in Italia e Europa) ed è inversamente proporzionale alle condizioni socio-economiche.

L'infezione viene generalmente **acquisita durante l'infanzia**, con l'ingestione dei batteri, e tende a persistere per tutta la vita. Le vie di trasmissione non sono ancora del tutto chiare, ma la più plausibile è la **trasmissione interumana per via oro-fecale e/o oro-orale**.

Meccanismi patogenetici

H. Pylori è un **batterio Gram -, spiraliforme e microanaerobio** in grado di sopravvivere nell'ambiente acido dello stomaco, penetrare nello strato di muco protettivo e raggiungere l'epitelio gastrico. Tutto ciò è permesso da tre importanti fattori di colonizzazione espressi dal batterio:

- **Flagelli**, che rendono il batterio mobile
- **Adesine**, che permettono al batterio di aderire all'epitelio gastrico
- **Ureasi**, enzima che idrolizza l'urea presente nel lume gastrico formando ammoniaca e bicarbonato, creando quindi un ambiente alcalino intorno al batterio, che gli permette di sopravvivere all'interno dell'ambiente gastrico acido.

L'effetto patogeno è dovuto alla risposta infiammatoria e alla liberazione di enzimi e tossine.

La **risposta infiammatoria** nella mucosa gastrica è indotta dalla liberazione di molecole antigeniche, come ureasi e lipopolisaccaridi, che attivano i linfociti T, i quali producono citochine pro-infiammatorie (IL-1, IL-6, IL-8).

Inoltre, circa il 60% dei ceppi di H. Pylori produce delle tossine:

- **Tossina CagA** → questa tossina viene inoculata all'interno delle cellule gastriche, dove induce la produzione e la liberazione di grandi quantità di IL-8; inoltre, determina alterazioni del citoscheletro e stimola la proliferazione cellulare e la trasformazione epitelio-mesenchima, pertanto gioca un ruolo importante nella cancerogenesi gastrica.
- **Tossina VacA** → citotossina vacuolante che induce la formazione di vacuoli all'interno delle cellule gastriche, aumentando la permeabilità dell'epitelio gastrico e favorendo l'acquisizione da parte del batterio delle sostanze necessarie alla sua sopravvivenza.

I ceppi che esprimono i geni codificanti per queste tossine sono quindi associati ad un maggior danno alla mucosa gastrica e ad un maggior rischio di carcinoma gastrico.

Pare poi che il batterio sia in grado di **eludere la risposta immunitaria dell'ospite**, probabilmente portando alla produzione, da parte delle cellule gastriche, di inibitori dei linfociti T.

GASTRITE CRONICA

L'infezione da H. Pylori determina in primo luogo una **gastrite acuta** che diviene cronica, visto che il batterio persiste. In genere la **gastrite cronica** da H. Pylori coinvolge solo l'altro, ma in un sottogruppo di pazienti può arrivare a coinvolgere anche il corpo (pangastrite).

Nella maggior parte dei pazienti decorre in maniera **asintomatica**, altrimenti causa **dispepsia, epigastralgie, sazietà precoce e senso di ripienezza post-prandiale**.

Si tratta di una **gastrite cronica attiva**, ovvero caratterizzata dalla presenza nella lamina propria di **granulociti neutrofili**, oltre che linfociti e plasmacellule.

Eradicando l'infezione si assiste ad un miglioramento della gastrite, che da attiva diviene quiescente, quindi spariscono i neutrofili, e nel corso negli anni si può avere una completa *restitutio ad integrum* della mucosa gastrica.

ULCERA PEPTICA

L'ulcera peptica è una **lesione di continuo della mucosa che supera la muscolaris mucosae estendendosi alla sottomucosa, raggiungendo talvolta anche la muscolaris propria**.

L'incidenza dell'ulcera peptica è calata drasticamente negli ultimi anni, parallelamente alla riduzione dell'incidenza della infezione da H. Pylori.

Eziopatogenesi

L'ulcera peptica ha una eziologia multifattoriale, ma è sempre il risultato di uno **squilibrio tra fattori aggressivi, ovvero HCl e pepsina, e fattori protettivi, quali muco e bicarbonato, della mucosa gastroduodenale**.

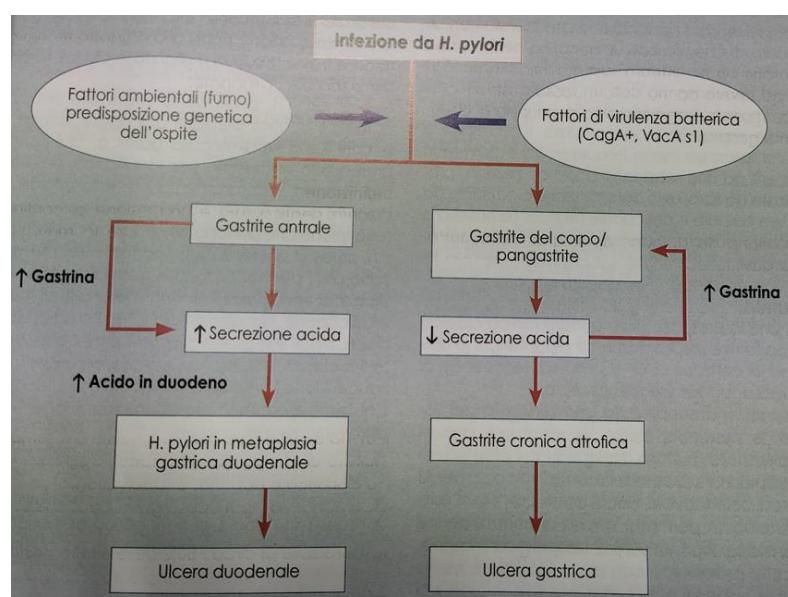
L'infezione da **H. Pylori** è responsabile dell'**80% delle ulcere gastriche e duodenali**, l'altra causa più comune sono i **FANS**, compresa l'aspirina a basse dosi. Circa il 3-5% delle ulcere peptiche è associato a condizioni patologiche che determinano una aumento della secrezione acida, come l'iperplasia delle cellule G antrali o uno stress chirurgico.

I precisi meccanismi con cui H. Pylori causa l'ulcera peptica non sono ancora del tutto chiari, ma pare che il processo patogenetico alla base dell'ulcera gastrica sia differente da quello alla base dell'ulcera duodenale.

L'ulcera duodenale è tipicamente associata a gastrite antrale con **ipersecrezione acida**, dovuta all'aumentata produzione di gastrina. **Ipergastrinemia** può essere dovuta a diversi processi legati all'infezione, tra cui l'inibizione della somatostatina (ormone che inibisce la produzione di gastrina); tuttavia l'ipersecrezione di gastrina si associa ad una ipersecrezione acida solo nel 10% dei soggetti con infezione da H. Pylori: questi pazienti hanno verosimilmente un'aumentata massa di cellule parietali o cellule parietali particolarmente responsive alla gastrina (le cellule parietali sono le responsabili della produzione di HCl).

L'ipersecrezione acida può anche portare alla formazione a livello di mucosa duodenale di aree di metaplasia gastrica, che vengono colonizzate dal batterio.

L'ulcera gastrica si associa invece ad una **gastrite atrofica cronica** che interessa anche il corpo gastrico e porta ad una riduzione della secrezione acida. La patogenesi in questo caso è da riferirsi ad una **riduzione dei meccanismi di difesa della mucosa**, conseguenza dell'infiammazione cronica e del danno indotto da parte del batterio.



Clinica

In alcuni casi l'ulcera peptica può decorrere in maniera **asintomatica**, ma solitamente provoca **dolore epigastrico**. In caso di **ulcera gastrica** il **dolore è sordo** e insorge precocemente **subito dopo il pasto**, o viene esacerbato dal pasto stesso; in caso di **ulcera duodenale** invece il **dolore è urente** e insorge a **digiuno**, 2-3 ore dopo il pasto o durante la notte, e si attenua con l'assunzione di cibo.

Tipicamente si alterano periodi di benessere di qualche mese e periodi di riacutizzazioni, prevalentemente in autunno e primavera.

Tipiche complicanze dell'ulcera peptica sono: **emorragia, perforazione ed ostruzione**.

L'emorragia si manifesta tipicamente con ematemesi e/o melena e può portare a shock ipovolemico anche fatale; in altri casi si ha uno stillicidio ematico cronico che porta ad anemia sideropenica.

L'ostruzione è la complicanza meno frequente e si manifesta in caso di fibrosi e/o deformazione cicatriziale del canale pilorico; sintomi tipici di ostruzione sono nausea e vomito post-prandiali.

Diagnosi

Il gold standard per la diagnosi di ulcera peptica è l'**esofagogastroduodenoscopia**, che permette anche di effettuare prelievi biotecnici e valutare la presenza di H. Pylori ed escludere un'ulcera neoplastica maligna.

L'esame radiologico con pasto baritato è meno preciso e va effettuato solo in caso di controindicazione all'esame endoscopico.

Terapia

Prima della scoperta di H. Pylori il trattamento dell'ulcera peptica si basava solo su farmaci antisecretori che riducevano l'acidità intragastrica, alleviando i sintomi, senza però impedire le recidive.

Attualmente il trattamento dell'ulcera coincide con la **terapia eradicante l'infezione da H. Pylori**, che porta alla guarigione dei pazienti nel 90% dei casi.

In caso di **ulcera non correlata ad H. Pylori** si usano **inibitori della pompa protonica**.

NEOPLASIE MALIGNE DELLO STOMACO

H. Pylori è un **agente cancerogeno di primo tipo** ed è la **prima causa di linfoma gastrico MALT**, infatti, l'infezione è presente nell'80% dei pazienti con linfoma gastrico e la sua eradicazione porta alla regressione della neoplasia di basso grado nel 70-80% dei casi. Il batterio, infatti, col tempo, porta alla formazione di aggregati di linfociti T e B a livello della mucosa gastrica, prerequisito fondamentale affinché si sviluppi il linfoma.

H. Pylori è anche il **principale fattore di rischio nell'adenocarcinoma gastrico di tipo intestinale**.

L'azione cancerogena del batterio è legata a tre meccanismi:

- **Induzione di infiammazione cronica della mucosa gastrica** (gastrite cronica che può evolvere in gastrite atrofica e metaplasia, lesioni preneoplastiche)
- **Aumento dello stress ossidativo**
- **Mutazioni genetiche ed epigenetiche**, inducendo oncogeni o inibendo oncosoppressori

Ovviamente sono maggiormente associati allo sviluppo di neoplasie i ceppi produttori della tossina CagA ed entrano in gioco anche fattori di predisposizione genetica e fattori ambientali, come fumo e dieta.

Una dieta ricca di sale implica l'espressione di geni coinvolti nell'adesione del batterio, mentre una dieta ricca di vegetali e antiossidanti previene lo stress ossidativo a carico del genoma.

PATOLOGIE EXTRADIGESTIVE

Attualmente H. Pylori ha un ruolo patogenetico chiaro in alcune patologie extra-digestive:

- **Anemia ipocromica sideropenica non altrimenti spiegata**

Il batterio può portare ad una gastrite cronica con riduzione della secrezione acida, cosa che comporta una riduzione della trasformazione di Fe³⁺ in Fe²⁺, ovvero nella forma assorbibile.

- **Deficit di vitamina B12**

La gastrite atrofica comporta una riduzione della produzione di fattore intrinseco, con conseguente riduzione dell'assorbimento di vitamina B12

- **Porpora trombocitopenica idiopatica**

Studi recenti hanno riportato un miglioramento della conta piastrinica in pazienti con porpora trombocitopenica idiopatica dopo eradicazione dell'infezione da H. Pylori.

DIAGNOSI DI INFEZIONE DA H. PYLORI

Test invasivi

I test invasivi richiedono l'esecuzione di una esofagogastroduodenoscopia per prelevare materiale bioptico:

- **Test rapido all'ureasi**

Si effettua introducendo il materiale prelevato tramite biopsia in una soluzione contenente urea e indicatore di pH: se presente H. Pylori l'ureasi prodotta scinde l'urea producendo ammoniaca e bicarbonato e facendo aumentare il pH

- **Esame istologico**

Si esegue con colorazione Giemsa o impregnazione argentica e richiede almeno due campioni dal momento che il batterio è distribuito a chiazze sulla mucosa intestinale, non in modo uniforme.

- **Esame culturale**

Esame complesso e costoso, pertanto poco usato, ma permette di valutare la sensibilità del batterio agli antimicrobici usati per la terapia, pertanto è indicato in caso la terapia eradicante fallisca due volte e per monitorare lo sviluppo di resistenze in determinate aree geografiche.

I test invasivi, ma anche non invasivi, devono essere **effettuati dopo almeno 4 settimane dalla fine della terapia antibiotica e dopo almeno 2 settimane dalla fine della terapia con inibitori di pompa protonica**.

Questo perché i farmaci riducono la carica batterica, inducono il passaggio del batterio dalla forma bacillare a quella coccoide, difficilmente identificata all'esame istologico, e inibiscono l'idrolisi enzimatica dell'urea, pertanto creano il rischio di falsi negativi.

Test non invasivi

- **Urea Breath Test**

Si somministra al paziente una dose per os di urea marcata con ¹³C e si raccolgono due campioni di respiro, uno prima della somministrazione e uno 30 minuti dopo: se aumenta la ¹³CO₂ nel respiro del paziente si ha la presenza dell'infezione da H. Pylori.

- **Ricerca dell'antigene fecale**

Si basa sull'uso di anticorpi in grado di evidenziare, con una metodica immunoenzimatica, la presenza degli antigeni del batterio nelle feci del paziente.

- **Test sierologico**

Consiste nel dosaggio sierico, mediante metodica ELISA, delle IgG dirette contro gli antigeni di superficie di H. Pylori. È il test meno costoso, ma non è in grado di discriminare tra un'infezione pregressa e un'infezione in atto, dal momento che le IgG sono anticorpi di memoria che persistono anche anni dopo l'eradicazione dell'infezione. L'uso di questo esame nella pratica clinica andrebbe quindi scoraggiato, ma è l'unico test che non risente dell'assunzione di antibiotici o PPI, pertanto è indicato nei pazienti che non possono sospendere la terapia.

TERAPIA DELL'INFEZIONE DA H. PYLORI

L'aumento delle resistenze ha reso l'eradicazione del batterio più complessa.

1. Terapia di prima linea

- **Triplice terapia con claritromicina**

PPI + claritromicina + amoxicillina/metronidazolo due volte/die per 14 giorni

Viene usata solo in aree geografica con una bassa prevalenza di ceppi batterici resistenti alla claritromicina.

- **Quadruplice terapia senza bismuto – terapia concomitante**

PPI + claritromicina + metronidazolo + amoxicillina due volte/die per 10-14 giorni

- **Quadruplice terapia con bismuto**

Tetraciclina + metronidazolo + bismuto subcitato 4 volte/die + PPI 2 volte/die per 10 giorni

2. Terapia di seconda linea

- **Triplice terapia con levofloxacina**

PPI + levofloxacina + amoxicillina due volte/die per 10 giorni

- **Quadruplice terapia con bismuto** (se non usata in precedenza)

3. Terapia di terza linea

Si esegue un **esame culturale** e si valuta la sensibilità del batterio tramite **antibiogramma**

GASTROPATIE DA FARMACI E GASTRITE CRONICA

GATROPATIE DA FARMACI

Diversi farmaci possono indurre una **infiammazione acuta della mucosa gastrica**, che può complicarsi con **erosioni, ulcer e emorragie**. La patogenesi del danno gastrico dipende dal tipo di farmaco, ma include sempre una alterazione della barriera mucosale gastrica.

I principali farmaci gastrolesivi sono: FANS, anti-infiammatori steroidei, bifosfonati, anticoagulanti, antidepressivi SSRI e antitumorali.

Farmaci anti-infiammatori non steroidei – FANS

I FANS sono tra i farmaci più usati al mondo, ma sono anche i **farmaci gastrolesivi per eccellenza**.

L'uso dei FANS si associa generalmente ad episodi di **dolena addominale, dispepsia, nausea, bruciore epigastrico e iperacidità**, che regrediscono spontaneamente o dopo l'uso di antiacidi, ma in alcuni casi compaiono **erosioni ed ulcere** che possono complicarsi con **emorragie** anche importanti.

La patogenesi del danno gastrico da FANS è duplice e vede coinvolti un meccanismo topico e uno sistematico. A **livello topico** i FANS agiscono legandosi ai fosfolipidi di superficie, principali costituenti del muco gastrico, aumentando la permeabilità della barriera mucosale e favorendo la **retrodiffusione degli ioni H⁺** responsabili del danno mucosale.

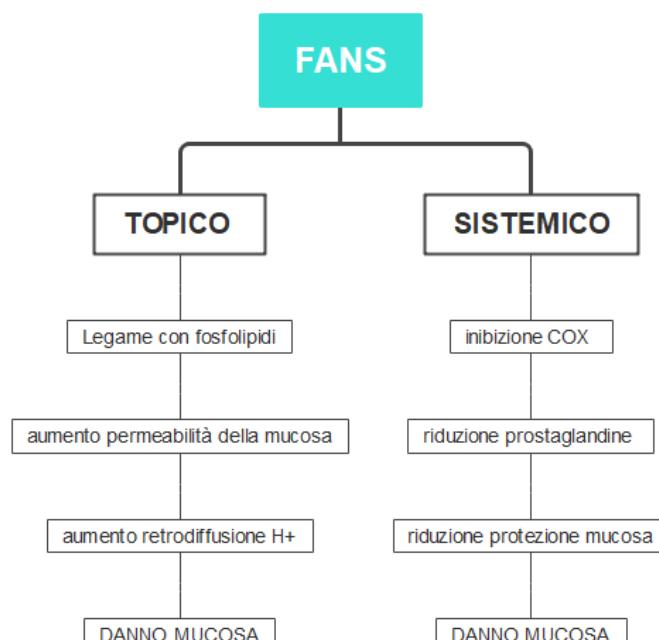
A **livello sistematico** i FANS **inibiscono le ciclossigenasi**, sia la COX1 che la COX2.

La **COX1** è responsabile della **produzione di prostaglandine che svolgono un'azione protettiva a livello di mucosa gastrica**, infatti, esse stimolano la produzione di muco e bicarbonato, assicurano un adeguato flusso ematico mucosale e regolano i sistemi di riparazione e di turnover dell'epitelio.

La **COX2**, al contrario della COX1 che rappresenta l'isoforma costitutiva, è **indotta dall'infiammazione** ed è responsabile della formazione di prostaglandine e trombossani che mediano la flogosi e la sintomatologia dolorosa, ma sono responsabili anche del controllo del flusso ematico.

I FANS inibendo in maniera non selettiva entrambe le isoforme di ciclossigenasi alleviano la sintomatologia dolorosa, ma danneggiano la mucosa gastrica. Il **rischio di danno gastrico cala se si usano FANS che inibiscono selettivamente la COX2**, come Celecoxib, Valdecoxib, acido mefanamico e nimesulide.

Nei pazienti che richiedono una terapia a lungo termine con FANS è quindi consigliato o l'utilizzo di inibitori selettivi della COX2 o la **simultanea somministrazione di inibitori della pompa protonica**.



Oltre che per i meccanismi appena descritti **l'acido acetilsalicilico danneggia la mucosa gastrica anche per le sue caratteristiche chimiche**: avendo una bassa pK a livello gastrico si trova in forma dissociata e si comporta come un acido, favorendo la retrodiffusione di ioni H⁺.

L'aspirina quindi danneggia la mucosa gastrica anche a basse dosi, pertanto **in soggetti che richiedono terapia cronica con aspirina** (100 mg/die) per la prevenzione delle malattie cardiovascolari è preferibile **associare un inibitore della secrezione acida gastrica**, soprattutto se essi presentano un aumentato rischio di sanguinamento.

L'aumento del pH gastrico indotto dai PPI da una parte protegge la mucosa dall'azione lesiva diretta dell'aspirina, dall'altra però ne riduce l'assorbimento e quindi l'efficacia.

Si è visto che **la contestuale infezione da H. Pylori aumenta il rischio gastrolesivo dei FANS**, raddoppiando la probabilità di sviluppare una lesione ulcerosa, pertanto, nei soggetti candidati ad una lunga terapia con farmaci anti-infiammatori non steroidei è consigliato ricercare ed eventualmente trattare l'infezione da H. Pylori.

Steroidi

L'uso cronico di farmaci anti-infiammatori steroidei aumenta il rischio, a livello di tratto digestivo superiore, di complicanze come **emorragie e perforazioni** e comporti un **ritardo della guarigione di lesioni erosive**, mentre rimane dubbia la capacità di generare de novo lesioni erosive-ulcerative.

Il rischio di danno gastrico aumenta notevolmente se gli steroidi sono somministrati insieme a FANS e in tal caso è doveroso associare una terapia con gastroprotettori.

I meccanismi patogenetici alla base del danno gastrico da steroidi sono:

- **Inibizione della sintesi e secrezione di muco e bicarbonato**
- **Aumento della massa di cellule parietali e quindi della secrezione di gastrina e acido cloridrico**
- **Inibizione della sintesi di prostaglandine**

Il rischio di danno gastrico cambia in base alla via di somministrazione degli steroidi: è **maggiore in caso di somministrazione per via orale**, minore se la somministrazione avviene per via parenterale o per aerosol.

Bifosfonati

I bifosfonati sono usati nella prevenzione dell'osteoporosi/osteopenia; hanno un **effetto gastrolesivo dose dipendente** e determinato dagli **effetti che essi hanno sul microcircolo**. Determinano **infiammazione, erosione e ulcere** della mucosa esofagea e gastrica e si associano ad **allungamento dei processi di guarigione** di lesioni pre-esistenti.

Altri farmaci gastrolesivi

Gli **anticoagulanti** e gli **antiaggreganti** potenziano l'azione gastrolesiva dei FANS e facilitano il sanguinamento, così come gli **antidepressivi** inibitori della ricaptazione di serotonina, che interferiscono con la funzione piastrinica.

Gli **antitumorali** inibiscono la replicazione cellulare, pertanto determinano un danno a livello di organi e tessuti ad alto indice proliferativo, come lo stomaco (il patrimonio cellulare gastrico si rinnova completamente ogni 5 giorni).

GASTROPATHIA REATTIVA

Le cellule epiteliali della mucosa gastrica possono essere **danneggiate da diversi meccanismi che non determinano un cospicuo infiltrato infiammatorio**. Questo tipo di danno determina una **rapida sostituzione epiteliale e una rigenerazione cellulare con iperplasia foveolare**.

La gastropatia reattiva si riscontra nel 15% delle biopsie endoscopiche e si presenta con mucosa iperemicica con emorragie sub-epiteliali, multiple erosioni ed ulcere ricoperte da ematina.

L'incidenza aumenta con l'età e con la presenza di altre condizioni infiammatorie del tratto gastro-enterico.

Le cause più frequenti sono:

- **Farmaci** → FANS, bifosfonati, chemioterapici, sodio fosfato, ferro per os
- **Sostanze d'abuso e tossiche** → cocaina, ketamina, alcool, metalli pesanti, agenti caustici
- **Reflusso biliare** → è molto frequente dopo interventi del tratto gastro-enterico, ma può presentarsi anche in adulti e bambini non sottoposti ad alcun intervento. A livello clinico il paziente può lamentare vomito, nausea, pirosi e rigurgito; endoscopicamente si può evidenziare la presenza di bile in cavità gastrica e la presenza di aree di atrofia e/o metaplasia intestinale, che aumentano il rischio di sviluppare carcinoma gastrico.
Da un punto di vista terapeutico hanno dimostrato una qualche efficacia gli anti-acidi e gli inibitori della pompa protonica, se questi non funzionano si può pensare alla terapia chirurgica (diversione biliare su ansa alla Roux).
- **Radiazioni** → il livello di tolleranza dello stomaco è circa di 4500 cGy, il danno da radiazioni ionizzanti può essere classificato in acuto e cronico e può essere conseguenza anche dell'esposizione alle microsfere di Itrio-90 infuse nella arteria epatica per il trattamento dell'epatocarcinoma.
- **Graft versus host disease** → si verifica tipicamente dopo trapianto allogenico di midollo osseo, meno frequentemente dopo il trapianto di organi solidi. Il tratto gastro-enterico è interessato dalla forma acuta e l'interessamento gastrico si manifesta con nausea, vomito e dolore addominale; la presenza di diarrea indica un interessamento intestinale.
- **Condizioni di stress** → traumi, sepsi, ecc.

GASTRITE CRONICA

La gastrite è definita cronica quando **il processo infiammatorio della mucosa persiste per oltre due settimane**. Si tratta quindi di una entità squisitamente anatomico-patologica.

Sulla base di aspetti morfologici, topografici ed eziologici, la gastrite cronica può essere classificata in:

- Gastrite non atrofica da H. Pylori
- Gastrite atrofica da H. Pylori
- Gastrite atrofica autoimmune del corpo
- Forme rare: gastrite linfocitaria, gastrite granulomatosa e gastrite ipertrofica

Gastrite atrofica autoimmune

La gastrite atrofica autoimmune è una forma ereditaria, con **trasmissione autosomica dominante**, di gastrite, prevalente nel Nord Europa e nel **sesso femminile**.

Si tratta di una **patologia rara**, ma **probabilmente sottostimata**, visto che **solitamente è asintomatica o paucisintomatica**; un recente studio riporta la presenza degli anticorpi tipici della malattia nel 20% dei soggetti con età compresa tra 50 e 74 anni (in un campione di 10.000 soggetti), con evidenza della malattia solo nel 2% della popolazione.

La gastrite autoimmune **si associa ad altri disturbi autoimmuni**: pazienti con patologie tiroidee autoimmuni e/o con diabete mellito presentano una prevalenza di gastrite autoimmune 5 volte superiore alla media della popolazione generale

La patogenesi è legata alla presenza di **anticorpi diretti contro le cellule parietali gastriche e contro il fattore intrinseco**; il target sulle cellule parietali è rappresentato dalla pompa protonica e la reazione immunitaria evocata è di tipo Th1.

Si è osservata una **predisposizione genetica** legata agli antigeni di istocompatibilità HLA-DR4 e HLA-DR5 ed è stata suggerita una **possibile implicazione patogenetica dell'H. Pylori**, infatti, circa il 30% dei pazienti con l'infezione sviluppa anticorpi anti-cellule parietali e circa il 75% dei soggetti con gastrite atrofica autoimmune concomitante presentano anticorpi circolanti diretti contro H. Pylori.

Le ipotesi sul ruolo patogenetico di H. Pylori sono due:

- Presenza di mimetismo molecolare tra H. Pylori e la pompa H⁺/K⁺
- Induzione di una risposta immunitaria a cellule T da parte del batterio che determina poi una reazione anche contro le cellule parietali

Microscopicamente si osserva un infiltrato linfocitico, atrofia, depauperamento delle cellule parietali e principali, riduzione delle strutture ghiandolari e metaplasia pseudopilorica o intestinale.

La perdita delle cellule parietali determina una importante **ipocloridria**, con conseguente **riduzione dell'assorbimento di ferro**, mentre l'**inibizione del fattore intrinseco** si associa ad **una riduzione dell'assorbimento di vitamina B12**.

La perdita del fisiologico feedback negativo acido-gastrina determina l'**aumento dei livelli di gastrina**. L'ipocloridria può essere valutata laboristicamente con il dosaggio del pepsinogeno sierico: essendo le cellule principali, che producono pepsinogeno, adiacenti a quelle principali vengono coinvolte nel danno e si ha un calo anche della produzione di pepsinogeno.

Clinicamente i pazienti riferiscono una **digestione rallentata e difficoltosa**. Può insorgere anche **anemia**, legata sia ad una carenza di vitamina B12 che ad una carenza di ferro.

I pazienti con gastrite autoimmune presentano un **rischio maggiore di sviluppare cancro gastrico**, correlato alla modifica del microambiente gastrico: l'aumento del pH gastrico facilita la conversione dei nitrati alimentari in nitriti, con conseguente produzione di nitrosamine e nitrosamidi, potenzialmente mutagene. Spesso si forma un **tumore benigno**, detto carcinoide o NET gastrico di tipo I, dovuto all'ipergastrinismo cronico; questo tumore benigno può essere trattato endoscopicamente.

Forme rare di gastriti croniche

Gastrite linfocitica

Caratterizzata dalla presenza di un cospicuo infiltrato linfocitario (linfociti CD8⁺) nell'epitelio, associato ad un infiltrato infiammatorio cronico nella lamina propria.

Si riscontra in fase di eradicazione dell'infezione da H. Pylori e in alcuni casi di malattia celiaca.

Gastrite eosinofila

Patologia rara caratterizzata da una cospicua infiltrazione di eosinofili che si organizzano in ammassi dislocati in tutti gli strati della parete gastrica. Lo stomaco è la sede preferenziale, ma può interessare tutto il tratto digerente. È tipica di pazienti con diatesi allergica e ipereosinofilia periferica.

Gastrite granulomatosa

A livello di mucosa gastrica si ritrovano granulomi epiteliali, espressione di una esaltata risposta difensiva del sistema reticolo-endoteliale a differenti agenti patogeni; può essere primitiva o secondaria ad altre condizioni, come tubercolosi, sarcoidosi o morbo di Crohn.

Gastriti ipertrofiche

Sono caratterizzate dall'edema della mucosa con presenza di pliche giganti e rilevate. Si distinguono tre forme:

- Malattia di Menetrier → si ha l'iperplasia delle cellule epiteliali foveolari con ghiandole ossintiche normali o atrofiche. Si tratta di una malattia rara che si manifesta dopo i 50 anni, con edemi diffusi e decadimento generale. Il paziente lamenta nausea e anoressia e sono evidenti i segni clinici e laboratoristici di ipoprotidemia da protidodispersione per ostruzione dei vasi linfatici e dell'alterata permeabilità capillare
- Malattia di Zollinger-Ellison → aumento delle cellule parietali con risparmio delle cellule muco-secerenti
- Forma mista con iperplasia sia delle cellule parietali che delle cellule muco secerenti

TUMORI DELLO STOMACO E LESIONI PRE-CANCEROSE

ADENOCARCINOMA GASTRICO – AG

I tumori dello stomaco si distinguono in **maligni e benigni** e in **epiteliali e non epiteliali**.

Il 90% dei tumori maligni dello stomaco è rappresentato dall'adenocarcinoma, suddivisibile in intestinale e diffuso, secondo la storia classificazione di Lauren del 1965.

Nonostante il declino dell'incidenza osservato a partire dal secolo scorso, l'adenocarcinoma continua ad essere una delle patologie più frequenti, con 1.000.000 di nuovi casi/anno, e letali, con 800.000 decessi e una sopravvivenza a 5 anni del 30%. Globalmente **si posiziona al 5° posto per frequenza e al 3° posto per mortalità tra tutti i tumori**.

L'adenocarcinoma gastrico colpisce soprattutto i **maschi con più di 60 anni** e risulta **distribuito diversamente nelle diverse aree geografiche**; vi sono aree ad alta incidenza, come Asia orientale, Europa dell'Est e Sud America, e aree a bassa prevalenza, come Nord Africa, Nord America, Australia.

In Italia la prevalenza risulta maggiore al Centro-Nord.

La distribuzione geografica non uniforme suggerisce un **importante ruolo dei fattori ambientali** nello sviluppo della neoplasia. Fino a qualche decennio fa si riteneva che il principale fattore ambientale coinvolto fosse la dieta, in particolare una **dieta ricca di sale, cibi affumicati e trattati e povera di frutta e verdura**. Il sale, infatti, per le sue intrinseche proprietà osmotiche altera lo strato di muco protettivo, danneggia le cellule gastriche e ne induce la proliferazione, mentre i cibi trattati o affumicati sono ricchi di nitrati, che possono portare alla formazione di nitrosamine e nitrosamidi, potenzialmente cancerogene.

L'utilizzo della refrigerazione ha permesso di ridurre l'utilizzo di sale e nitrati per la conservazione del cibo, pertanto nel secolo scorso si è osservato un declino dell'incidenza dell'adenocarcinoma gastrico.

Tra i fattori ambientali coinvolti vi sono anche il **consumo di bevande alcoliche** e il **fumo di sigaretta**, ma è ormai universalmente riconosciuto che **il principale agente eziopatogenetico è l'infezione da H. Pylori**.

In una piccola percentuale di pazienti affetti da adenocarcinoma gastrico è stata riscontrata l'infezione da Epstein-Barr e le mutazioni geniche ad essa associate.

I fattori ambientali risultano prevalentemente associati all'adenocarcinoma intestinale, mentre fattori genetici risultano preponderanti nelle forme di adenocarcinoma diffuso.

Vi sono **forme ereditarie** di adenocarcinoma gastrico diffuso associate alla **mutazione del gene CDH1**, che codifica per la **E-caderina**, proteina importante nelle adesioni cellulari. Nei familiari di pazienti che presentano adenocarcinoma gastrico associato a questa mutazione vi è il 70% di probabilità di sviluppare la neoplasia, pertanto è consigliata la gastrectomia profilattica.

Vi sono poi **fattori genetici predisponenti**, non determinanti, come alcuni **polimorfismi delle citochine IL-1, IL-10, TNF e dei geni codificanti per il Toll-Like-Receptor 4**, che modulano i livelli di infiammazione. In presenza di questi polimorfismi, l'infezione da H. Pylori conduce a carcinoma gastrico con maggior facilità. Infine, nel 10% circa dei pazienti affetti è stata registrata la **mutazione del gene ARID1A**, coinvolto nei processi di **riparazione del DNA**.

Patogenesi

L'**adenocarcinoma gastrico intestinale** è l'esistenza di un **processo multifasico** che inizia con la gastrite e progredisce, nel corso dei decenni, con atrofia, metaplasia e displasia.

La patogenesi è solitamente associata all'infezione da **H. Pylori**, ma va sottolineato che sono associati ad un rischio di cancro solo i ceppi CagA-positivi, con l'isola di patogenicità PAI, e che solo l'1% degli individui presentati l'infezione sviluppa l'adenocarcinoma gastrico.

Nella prima fase dell'infezione la reazione infiammatoria è limitata all'antro e associata ad un incremento della secrezione acida; nel tempo l'infiammazione si espande anche al corpo e distrugge le cellule parietali determinando atrofia ghiandolare e sostituzione con tessuto fibroso o ghiandole metapatiche. Si ha quindi una **gastrite cronica atrofica**, associata ad una ridotta produzione di HCl e ad una modifica del

microambiente gastrico che favorisce la formazione di nitrosocomposti dotati di potere mutageno.

L'epitelio gastrico si trasforma da secretivo ad assorbitivo (**metaplasia intestinale**) e/o vengono generate cellule atipiche (**displasia**), condizioni che nel tempo possono favorire lo sviluppo della neoplasia.

L'**adenocarcinoma gastrico diffuso** può essere sempre associato all'infezione da H. Pylori, ma **non presenta lesioni pre-cancerose** e si sviluppa direttamente nel contesto dell'infiammazione della mucosa.

Classificazione dell'adenocarcinoma gastrico

La **classificazione secondo Lauren** prevede la distinzione in adenocarcinoma **intestinale e diffuso**.

La **classificazione secondo Ming** distingue l'adenocarcinoma gastrico in **espansivo e infiltrativo**.

L'**OMS** classifica l'adenocarcinoma gastrico in:

- **Ben differenziato** (tubulare, papillare e mucinoso) → corrisponde al tipo intestinale secondo Lauren e al tipo espansivo secondo Ming, è tipicamente associato ad infezione da H. Pylori, prevede lesioni precancerose, è tipico dell'età avanzata e presenta una prognosi migliore.
- **Scarsamente differenziato** (cellule ad anello con castone) → corrisponde al tipo diffuso secondo Lauren e infiltrativo secondo Ming, è di tipo familiare/ereditario, può insorgere in età giovanile, non presenta lesioni precancerose e presenta una prognosi peggiore.

Recentemente è stata suggerita una **classificazione molecolare**:

- AG correlato ad EBV
- AG correlato ad instabilità dei microsatelliti
- AG cromosomicamente instabile
- AG geneticamente stabile

È una classificazione sempre più usata visti i risvolti prognostici e terapeutici.

Lesioni precancerose

Le lesioni precancerose includono **lesioni istologiche o condizioni patologiche che si associano ad un elevato rischio di adenocarcinoma gastrico**:

Gastrite cronica atrofica

Conseguenza dell'infezione cronica da H. Pylori, prevede la distruzione dell'epitelio gastrico e la sua sostituzione con ghiandole di tipo metaplastico o con tessuto fibroso. Il rischio di adenocarcinoma gastrico è direttamente proporzionale alla severità e all'estensione dell'atrofia.

Attualmente è possibile definire indirettamente il grado di atrofia analizzando i livelli sierici di PGI, prodotto solo dalle ghiandole ossintiche del corpo gastrico, e il rapporto PGI/PGII, visto che PGII è secreto dalle cellule dell'antro e del fondo; più bassi sono questi valori più estesa è l'atrofia.

Metaplasia intestinale

Le ghiandole gastriche distrutte dal processo infiammatorio possono essere sostituite da cellule tipiche di altri distretti: in questo caso si parla di metaplasia. La metaplasia presenta una distribuzione a macchia di leopardo, non uniforme, e può essere classificata in:

- Tipo I completa – tipo piccolo intestino
- Tipo II incompleta a cellule di globet
- Tipo III incompleta a cellule coloniche (quella più associata a trasformazione neoplastica)
- SPEM (*spasmolytic polypeptide-expressing metaplasia*), in cui le cellule del corpo gastrico esprimono il trefoil peptide, tipico delle cellule intestinali

Displasia

Si hanno atipie strutturali e citologiche delle ghiandole gastriche, in assenza però dell'invasività tipica delle neoplasie maligne, pertanto le lesioni displastiche vengono definite anche lesioni neoplastiche

intraepiteliali. Le lesioni displastiche possono essere classificate in basso e alto grado; quelle di alto grado corrispondono al carcinoma in situ e devono essere trattate endoscopicamente.

Vista l'elevata tendenza di queste lesioni precancerose ad evolvere in neoplasia conclamata è necessaria un'attenta sorveglianza endoscopica, anche dopo l'eradicazione dell'infezione da H. Pylori.

Ulcera gastrica

L'ulcera gastrica va incontro a trasformazione neoplastica nello 0,5-6% dei casi; talvolta lo stesso carcinoma gastrico si presenta inizialmente come una lesione ulcerata, pertanto l'evidenza di un'ulcera gastrica richiede sempre un approfondimento istologico e un controllo a distanza di 2 mesi.

Gastrite autoimmune

La presenza di anticorpi anti-cellule parietali e anti-fattore intrinseco determina una grave ipocloridria e anemia. I pazienti affetti hanno un rischio circa 3 volte superiore alla popolazione generale di sviluppare adenocarcinoma gastrico, ma soprattutto si ha un aumentato rischio di sviluppare carcinoide gastrico.

Polipi gastrici

I polipi gastrici hanno una prevalenza dello 0,8-2,4% e sono classificabili in polipi fundici, polipi iperplastici e polipi adenomatosi. Polipi fundici e polipi iperplastici sono generalmente benigni, mentre i polipi adenomatosi sono suscettibili di trasformazione maligna, pertanto devono essere asportati endoscopicamente.

Gastroresezione

Rappresentava un fattore di rischio per lo sviluppo di lesioni cancerose soprattutto in passato, quando venivano eseguiti molti interventi di gastroresezione per malattia peptica. Il tumore insorgeva sul versante gastrico della stomia a causa di: ipocloridria, reflusso di bile ed enzimi pancreatici, sovraccrescita batterica e atrofia del moncone gastrico.

Gastrite ipertrofica – malattia di Menetrier

È caratterizzata dall'ipertrofia delle cellule foveolari, essendo una condizione rara non è possibile il rischio reale di adenocarcinoma gastrico, ma in una revisione di casi clinici è emerso che il 15% dei pazienti affetti presentava la neoplasia.

Manifestazioni cliniche

Uno dei motivi per cui l'adenocarcinoma gastrico ha una bassa sopravvivenza è l'assenza di sintomi specifici. Nelle **fasi precoci** possono essere presenti una sintomatologia dispeptica aspecifica e sintomi simil-ulcerosi. Nelle **fasi avanzate** possono essere presenti:

- Nausea, anoressia, sazietà precoce e perdita di peso
- Dolore epigastrico, espressione dell'infiltrazione delle terminazioni nervose
- Disfagia, se interessato il cardias
- Vomito, se si ha una lesione infiltrante o stenosante che interessa il piloro
- Anemia, molto frequente
- Ematemesi e melena, rare
- Masse addominali, epatomegalia e ascite, sintomi di metastasi addominali
- Raramente si possono osservare anche metastasi a livello ovarico

Diagnosi

Il gold standard diagnostico è rappresentato dall'**esofagogastroduodenoscopia** con prelievo di **campioni biotecnici**. L'esame endoscopio deve essere effettuato nei pazienti con segni e sintomi d'allarme, come anemia, perdita di peso, vomito e massa epigastrica, in pazienti dispeptici con familiarità per l'adenocarcinoma gastrico e in pazienti dispeptici con più di 50 anni.

Endoscopicamente, l'adenocarcinoma in fase iniziale può essere classificato in tre sottotipi:

- Polipoide superficiale
- Superficiale piano/depresso
- Superficiale escavato

L'adenocarcinoma in fase avanzata può essere invece classificato in quattro tipologie:

- Tipo I polipoide
- Tipo II ulcerato
- Tipo III ulcerato-infiltrante
- Tipo IV infiltrante-diffuso (linite plastica)

La stadiazione della neoplasia, oltre che tramite esame endoscopico, è definita anche grazie a TC con mezzo di contrasto, che consente di definire con accuratezza l'estensione loco-regionale, l'interessamento linfonodale e la presenza di metastasi a distanza.

Prevenzione e terapia

La **prevenzione primaria** si basa su una corretta alimentazione, seguita fin dall'infanzia, e sulla ricerca ed eradicazione dell'infezione da H. Pylori. La **prevenzione secondaria** è rivolta a pazienti con lesioni pre-cancerose e consiste nell'eradicazione dell'infezione da H. Pylori e nel monitoraggio delle lesioni, anche dopo l'eradicazione.

L'adenocarcinoma gastrico risulta **intrinsecamente resistente sia alla radioterapia che alla chemioterapia**, pertanto l'unica opzione è la terapia chirurgica, che però spesso risulta palliativa poiché il tumore viene diagnosticato in fase avanzata. La terapia chirurgica consiste in una **gastrectomia totale**, se la neoplasia è prossimale, o **sub-totale**, se la neoplasia è localizzata distalmente, ed è sempre accompagnata da **linfoadenectomia loco-regionale**. Se il tumore interessa solo mucosa e sottomucosa la resezione può essere eseguita endoscopicamente.

Si sta testando l'efficacia della terapia neoadiuvante, che sembra promettente, e l'uso di anticorpi monoclonali (Trastuzumab) nei pazienti che esprimono HER-2.

TUMORI NEUROENDOCRINI DELLO STOMACO

I **carcinoidi**, o NET (*neuro-endocrin tumor*), sono tumori **rari** e rappresentano lo 0,3% di tutti i tumori gastrici. Nella maggior parte dei casi sono tumori ben differenziati localizzati a livello corpo-fundico e associati a gastrite autoimmune e ipergastrinismo.

È possibile che si presenti la **sindrome da carcinoide**, dovuta all'ipersecrezione di istamina, serotonina e callicreina, caratterizzata da flush cutaneo, ipotensione, sudorazione e reazione pruriginosa.

Si distinguono tre sottotipi di carcinoide:

- **Tipo 1** → è il più frequente ed è tipico degli anziani e del sesso femminile; è associato a gastrite cronica atrofica con ipergastrinismo e ha limitato potenziale maligno
- **Tipo 2** → poco frequente, colpisce principalmente i soggetti intorno ai 45 anni ed è generalmente associato a ipergastrinemia e alla sindrome di Zollinger-Ellison (MEN1); solitamente è benigno
- **Tipo 3** → colpisce principalmente i maschi intorno ai 55 anni d'età, non è mai associato a ipergastrinismo ed invade la mucosa gastrica dando vita anche a metastasi loco-regionali; ha una mortalità del 25% e l'unica terapia a disposizione è quella chirurgica (nelle forme inoperabili si procede con chemioterapia).

NEOPLASIE NON EPITELIALI

Linfomi

La seconda neoplasia gastrica per frequenza (5%) è il **linfoma non-Hodgkin**, di cui se ne distinguono **due istotipi**: un istotipo ad alta frequenza e basso grado, noto come linfoma MALT, e un istotipo a bassa frequenza ed alto grado (DLBCL, diffuse beta large cell lymphoma).

Il **linfoma MALT** ha un picco di incidenza tra i 50 e i 60 anni e si manifesta soprattutto nel sesso maschile e nelle aree ad alta prevalenza da infezione da H. Pylori. L'infezione da H. Pylori infatti, induce una risposta infiammatoria con richiamo di linfociti B, che richiamano e attivano linfociti T: la neoplasia si manifesta nel momento in cui sopravvengono mutazioni genetiche, ad esempio a carico della regione variabile delle IgG. Sintomi tipici sono dolore epigastrico, nausea e perdita di peso, meno frequenti risultano meleno e ematemesi. Macroscopicamente se ne distinguono tre tipi:

- Pliche giganti ipertrofiche
- Massa polipoide
- Lesione infiltrativa con erosioni o ulcere multiple

È importante la stadiazione endoscopica, infatti, le forme limitate alla mucosa e alla sottomucosa regrediscono in seguito alla eradicazione dell'infezione, mentre le forme che interessano la muscolare e la sierosa presentano un alto tasso di insuccesso. Se l'eradicazione della terapia non porta alla remissione delle lesioni si procede con chemioterapia o radioterapia, mentre la chirurgia è indicata in caso di insuccesso di chemio/radio-terapia o se vi sono complicanze.

Anche in caso di corretta risposta alla terapia è necessario un controllo endoscopico e biotecnico negli anni a venire.

Tumori stromali

I tumori stromali sono rari, frequentemente benigni, come **lipomi, neurinomi, leiomiomi**, e asintomatici, anche se raramente possono dar vita a fenomeni emorragici autolimitanti.

Anche i **leiomiosarcomi**, variante maligna, sono rari; si associano a nausea, vomito ed emorragia e la terapia è chirurgica, con una sopravvivenza del 25% a 5 anni se la diagnosi viene effettuata in fase avanzata.

I **Gastro-Intestinal Stromal Tumor**, GIST, sono rari, ma si localizzano nella maggior parte dei casi a livello gastrico; questi tumori derivano da cellule di Cajal che presentano il recettore tirosin-chinasico KIT mutato e costitutivamente attivo e spesso presentano una capsula che ne limita la crescita. La terapia anche in questo caso è chirurgica e si possono usare inibitori selettivi del recettore mutato (Imatinib) nelle forme metastatiche o non resecabili.

INTESTINO

FISIOPATOLOGIA INTESTINALE

L'intestino tenue, costituito da **duodeno, digiuno e ileo**, è deputato alla digestione e all'assorbimento dei nutrienti introdotti con la dieta; il **colon**, che rappresenta l'ultima parte del tubo digerente, è invece deputato alla formazione delle feci e al riassorbimento dei liquidi.

L'intestino è dotato di una sua muscolatura, sia circolare che longitudinale, che permette il movimento e il rimescolamento del cibo; a regolare contrazione, rilasciamenti e tono basale è un complesso sistema neuro-endocrino-paracrino-umorale.

MOTILITÀ INTESTINALE

Il transito intestinale è regolato tramite:

- **Peristalsi** → onda preceduta da rilasciamento che procedente in senso aborale, più raramente in senso contrario; sono deputate alla propulsione del contenuto intestinale
- **Attività di segmentazione** → contrazioni che non si propagano alternate a rilasciamenti, finalizzate al rimescolamento del contenuto intestinale, in modo da favorire il contatto con gli enzimi digestivi
- **Sfinteri** → fibre di muscolatura circolare con elevato tono basale che tengono separati compartmenti diversi e impediscono il reflusso a monte

Il controllo elettrofisiologico della muscolatura liscia intestinale è affidato alle **cellule interstiziali di Cajal**, che rappresentano il pacemaker dell'attività motoria intestinale e sono interconnesse con il sistema nervoso enterico, il quale presenta un'interazione funzionale con il sistema nervoso centrale e periferico. Le contrazioni si generano in seguito al rilascio di peptide intestinale vasoattivo, VIP, e di ATP da parte dei motoneuroni inibitori.

L'attività motoria del tenue è diversa in fase di digiuno e dopo aver mangiato.

A **digiuno** si ha il **complesso motorio migrante interdigestivo**, costituito da un'onda che parte dallo stomaco e giunge, in circa due ore, al colon e si ripete ogni 2-3 ore. Ha lo scopo di ripulire il lume intestinale da residui alimentari, cellule desquamate, batteri e secrezioni che altrimenti si accumulerebbero durante il periodo inter-digestivo; spinge anche succhi gastrici, secrezioni biliari e pancreatiche in senso aborale.

L'**introduzione del** cibo blocca il complesso motorio migrante e induce un rallentamento della peristalsi e del transito intestinale a favore invece dell'attività di segmentazione. Al fine di spingere il contenuto intestinale verso il colon si osserva una contrazione dei segmenti a monte del bolo alimentare e un rilasciamento dei segmenti a valle.

La valvola ileocecale funge da sfintere e si apre solo quando l'onda peristaltica crea una pressione sufficiente a vincere la resistenza della stessa.

Il transito nel colon è molto più lento rispetto ai segmenti intestinali a monte.

L'80% dell'attività motoria del colon è segmentaria e finalizzata all'assorbimento dei fluidi e alla formazione delle feci. Si hanno anche **onde peristaltiche** deputate al movimento di gas, liquidi e materiale solido. L'attività propulsiva del colon può essere regolata tramite riflessi orali eccitatori e riflessi anali inibitori, ma i principali stimoli fisiologici all'attività peristaltica sono rappresentati dal pasto (riflesso gastro-colico) e dal pasto.

L'attività motoria ha delle caratteristiche peculiari a livello anoretale: la distensione delle pareti del retto per arrivo delle feci induce lo **stimolo di evacuazione**, tramite specifici recettori si riesce a distinguere tra feci solide, feci liquide e gas e il soggetto può decidere se rilasciare lo sfintere o rimandare l'evacuazione. La decisione di rimandare l'evacuazione è seguita dalla persistenza delle feci nell'ampolla rettale e dalla scomparsa dello stimolo fino all'arrivo della successiva onda peristaltica.

Alterazioni dell'attività di segmentazione, della peristalsi, della sensibilità del retto e dei meccanismi sfinteriali possono portare a stipsi o diarrea. La motilità del colon e degli altri segmenti intestinali può essere alterata da cause neurologiche, endocrinologiche, infettive e farmacologiche.

FISIOPATOLOGIA DELLA DINAMICA DEI FLUIDI

Nel corso della giornata il tubo digerente gestisce circa **10 litri di fluidi**, in parte ingeriti con la dieta e in parte secreti al suo interno. Al colon arrivano circa 1500 cc di fluidi, ma solo 200 cc vengono espulsi con le feci.

L'assorbimento e la secrezione dei fluidi avvengono attraverso le membrane dell'epitelio intestinale o attraverso le giunzioni intercellulari; in caso di necessità il colon è in grado di amplificare di 3-4 volte le sue capacità di riassorbimento. Un'aumentata secrezione, una riduzione dell'assorbimento o un aumentato carico osmotico luminale possono alterare questi processi.

Aumentata secrezione

Infezioni, ormoni, citochine e altri mediatori pro-infiammatori possono stimolare l'enterocita a secernere attivamente una grande quantità di cloro, che richiama passivamente acqua ed elettroliti nel lume intestinale. Si ha quindi una abbondante diarrea, con feci acquose e ricche di Cl^- , Na^+ , HCO_3^- ; da un punto di vista clinico ciò può portare a disidratazione, acidosi metabolica e negativa risposta al test del digiuno.

Ridotto assorbimento

Un ridotto assorbimento si può verificare in caso di:

- Danno alla mucosa → condizioni infiammatorie, acute o croniche, determinano una perdita di cellule epiteliali, con conseguente riduzione della superficie di assorbimento, e una rapida sostituzione delle stesse con cellule immature, con capacità assorbitiva ridotta
- Resezione intestinale → viene ridotta la superficie di scambio, con conseguente riduzione dell'assorbimento; questa è però una condizione solitamente transitiva, infatti, vengono messo in atto fenomeni adattativi che consentono di compensare la ridotta superficie
- Accelerato transito intestinale → anche i fluidi per essere assorbiti richiedono un adeguato tempo di contatto con l'epitelio intestinale; un accelerato transito può essere determinato da danni al sistema nervoso enterico, dovuti ad esempio al diabete, da eccessiva stimolazione ormonale, come avviene nel ipertiroidismo.

L'aumentata secrezione e il ridotto assorbimento non sono condizioni isolate, ad esempio, un transito intestinale accelerato determina una riduzione dell'assorbimento, con conseguente aumento del carico osmotico luminale e un'aumentata secrezione.

Anche una ridotta motilità può portare a diarrea, dal momento che favorisce la proliferazione batterica.

DIGESTIONE DEI NUTRIENTI

L'intestino tenue è deputato all'assorbimento dei nutrienti introdotti con la dieta, in particolare a livello di duodeno gli alimenti introdotti con la dieta e parzialmente digeriti dall'amilasi salivare e dalla pepsina gastrica, vengono definitivamente demoliti dagli enzimi pancreatici e dalla bile. **Il rilascio di enzimi pancreatici e bile è sotto il controllo della colecistochina**, ormone secreto dalle cellule enterochromaffini del duodeno quando esse entrano in contatto con il chimo acido proveniente dallo stomaco.

I nutrienti così digeriti vengono poi assorbiti dalle porzioni caudali del tenue; va ricordato che la maggior parte dei nutrienti può essere assorbita in qualsiasi tratto del tenue, mentre alcuni vengono assorbiti solo in sedi specifiche, ad esempio il ferro è assorbito esclusivamente a livello di duodeno prossimale, mentre la vitamina B12 è assorbita solo nell'ileo terminale.

Gli elementi che permettono il fisiologico assorbimento dei nutrienti sono: estensione della mucosa intestinale, attività motoria intestinale e controllo della flora batterica.

Grazie alla presenza delle pliche di Kerckring, dei villi e dei microvilli, infatti, **l'estensione della superficie intestinale deputata all'assorbimento raggiunge i 200 m²**.

L'attività motoria del tenue non comprende solo la macromotilità a carico delle tonache muscolari, ma anche la **micro-motilità a carico dei microvilli** ed è proprio da quest'ultima che dipende il contatto fine del bolo alimentare con la superficie assorbente.

Infine, a livello di intestino tenue **la flora batterica è tenuta sotto stretto controllo**, onde evitare che interferisca con i processi di assorbimento; tale controllo è realizzato grazie alle secrezioni gastriche, alla peristalsi intestinale, che ne impedisce ristagno e proliferazione, e grazie alla valvola ileo-cecale, che impedisce la risalita dei microorganismi dal colon.

Carboidrati

I carboidrati introdotti con la dieta sono rappresentati da amido, lattosio e saccarosio.

L'amido viene digerito dall'amilasi salivare e dall'amilasi pancreatico, che lo scindono in oligosaccaridi; oligosaccaridi e disaccaridi, come lattosio e saccarosio, vengono scissi in monosaccaridi dagli enzimi digestivi dell'orletto a spazzola. Glucosio e galattosio sono poi assorbiti con meccanismi di trasporto attivo, mentre il fruttosio viene assorbito per diffusione facilitata.

Proteine

La digestione delle proteine inizia nello stomaco, ad opera dell'ambiente acido e della pepsina, e procede poi per azione di tripsina e chimitripsina pancreatiche e di eso- ed endo-peptidasi luminali presenti nel duodeno. Si ottengono oligopeptidi e dipeptidi, scissi poi in amminoacidi dagli enzimi dell'orletto a spazzola; gli amminoacidi sono poi assorbiti grazie a carrier specifici.

Fenomeni di endocitosi permettono anche l'assorbimento di proteine integre, in modo che esse possano interagire con il sistema immunitario.

Lipidi

Colesterolo, fosfolipidi e trigliceridi vengono digeriti grazie alla lipasi salivare, alla lipasi gastrica e soprattutto grazie ai Sali biliari e alla lipasi pancreatico. Si ottengono acidi grassi liberi, monogliceridi e lisofosfolipidi che vanno a costituire, insieme a colesterolo e Sali biliari, le micelle, piccole strutture che riescono ad essere assorbite dagli enterociti per diffusione passiva.

Gli stessi processi sono subiti dalle vitamine liposolubili (vitamina A, D, E, K) che vengono quindi assorbite nell'ultimo tratto dell'ileo.

Il fatto che i Sali biliari entrino a far parte delle micelle permette loro di essere riassorbiti andando a costituire un ricircolo enteroepatico; solo una piccola parte di Sali biliari viene deconjugata dalla flora batterica ed espulsa tramite le feci.

Acqua, elettroliti e micronutrienti

Acqua e ioni sono assorbiti sia attraverso gli enterociti sia attraverso le giunzioni serrate.

La vitamina B1, tiamina, viene assorbita passivamente insieme all'acqua e una sua carenza provoca beriberi. La vitamina B2, riboflavina, viene assorbita con un meccanismo saturabile. La vitamina B3, niacina, il cui deficit provoca pellagra, è assorbita tramite un trasportatore specifico, così come la vitamina C, la cui carenza è associata a scorbuto. Anche l'acido folico, la cui carenza determina anemia microcitica, è assorbito da un carrier specifico. La vitamina B12 per essere assorbita richiede il legame con il fattore intrinseco prodotto a livello gastrico e riconosciuto da uno specifico trasportatore presente nell'ultimo tratto dell'ileo.

MALASSORBIMENTO

Per **malassorbimento** si intende il difettoso passaggio attraverso la mucosa dell'intestino tenue dei prodotti della normale digestione.

Per **sindrome da malassorbimento** si intende il corteo di sintomi e segni insorti a causa del malassorbimento.

Per **maldigestione** si intende il venir meno della demolizione dei nutrienti, con conseguente impossibilità da parte del tenue di assorbirli.

Con **enteropatia** si intende il processo patologico alla base del malassorbimento.

Fisiopatologia

Alla base del malassorbimento vi è **un'alterazione dei fattori cardine** che permettono il fisiologico assorbimento dei nutrienti, ovvero **estensione della superficie assorbente, motilità intestinale e controllo della flora batterica**.

Questi tre fattori sono strettamente correlati l'uno all'altro per cui l'alterazione patologica di uno di essi comporta delle alterazioni secondarie degli altri, che in linea teorica presentano un'azione compensatoria, ma che in realtà possono anche andare ad aggravare il quadro di malassorbimento.

Ad esempio, la presenza di lipidi malassorbiti nell'ileo terminale induce un rallentamento dello svuotamento gastrico e del transito intestinale, allo scopo di aumentare il tempo di contatto tra la mucosa intestinale i nutrienti; l'eccessivo ristagno dei lipidi malassorbiti e dei nutrienti nel lume intestinale, aggravato dal rallentamento dello svuotamento intestinale, può però portare a diarrea osmotica e favorire la proliferazione batterica.

Un altro esempio è rappresentato dall'aumento della lunghezza dei villi dell'intestino residuo in pazienti con sindrome dell'intestino corto.

Un malassorbimento **diviene clinicamente evidente quando vengono superate la capacità di compenso dell'intestino non affetto o quando viene coinvolto un tratto di intestino con funzioni assorbenti specifiche e non vicariabili da altri distretti**.

Clinica

Il grado della sindrome da malassorbimento **dipende dall'estensione e dalla sede del tratto colpito**.

In caso di enteropatia limitata a un solo tratto responsabile dell'assorbimento specifico di un nutrimento si ha una **sindrome da malassorbimento selettiva**, ad esempio, l'interessamento della prima parte del duodeno comporta un malassorbimento di ferro con conseguente anemia sideropenica.

Se l'enteropatia coinvolge la maggior parte della superficie mucosale è molto probabile che il paziente sviluppi una **sindrome da malassorbimento globale**, con sintomi e segni legati sia al mancato utilizzo dei nutrienti sia alla persistenza dei nutrienti non assorbiti nel lume intestinale. È quindi possibile riscontrare:

- Astenia e calo ponderale
- Edemi declivi per malassorbimento delle proteine
- Manifestazioni emorragiche per l'assenza di vitamina K
- Osteoporosi e osteomalacia per la carenza di vitamina D
- Ulcere aftoidi, glossiti, distrofie cutanee, alterazioni visive per deficit di vitamina A
- Neuropatie, centrali e periferiche, per mancanza di vitamina E
- Meteorismo, dolori addominali, diarrea, steatorrea a causa del ristagno di materiale nel lume intestinale

Manifestazioni cliniche complete, con tutti o quasi tutti i sintomi sopra elencati sono rare, solitamente il quadro clinico è sfumato e ingannevole, pertanto l'assenza di uno o più di questi sintomi, in quadro sospetto di malassorbimento, non è sufficiente ad escludere la diagnosi.

Nel momento in cui si ha il sospetto clinico di malassorbimento è necessario andare a ricercare l'enteropatia responsabile.

SINDROME DELL'INTESTINO IRRITABILE – SII

La sindrome dell'intestino irritabile è classificata come un **disordine dell'asse cervello-intestino caratterizzato da dolore addominale associato a turbe dell'alvo e non sostenuto da riconoscibili cause biochimiche o strutturali.**

La sindrome dell'intestino irritabile racchiude uno spettro di disordini funzionali intestinali che possono evolversi l'uno nell'altro nel tempo: si può avere stipsi cronica funzionale, diarrea cronica funzionale e gonfiore funzionale.

La sindrome dell'intestino irritabile può essere **classificata in base alle caratteristiche dell'alvo:**

- **SSI variante stipsi** → pazienti che presentano feci dure o caprine in almeno il 25% delle evacuazioni
- **SSI variante diarrea** → pazienti che presentano feci molle o liquide in almeno il 25% delle evacuazioni
- **SSI mista**

La prevalenza mondiale della SII è molto eterogenea e dipende anche dalla definizione adoperata.

La SII risulta comunque più elevata **tra i 20 e i 40 anni e nel sesso femminile.**

Patogenesi

Sebbene l'eziologia della sindrome dell'intestino irritabile sia ancora in gran parte indeterminata, è noto che si tratta di una **patologia multifattoriale** alla cui patogenesi partecipano meccanismi fisiopatologici multipli tra cui:

- **Ipersensibilità viscerale** → il 20-70% dei pazienti affetti presenta un aumento della percezione degli stimoli provenienti dal canale alimentare, in particolare da ileo, regione retto-sigmoidea e regione ano-rettale.
- **Alterazioni dell'attività motoria** → è stato riscontrato un aumento delle contrazioni del colon in seguito a stress psicologici o fisici e un aumento delle contrazioni postprandiali distali, oltre che alterazioni motorie a carico del tenue
- **Fattori psicologici** → numerosi studi hanno dimostrato la presenza di disturbi psicologici, come ansia, ostilità, paranoia, somatizzazione, abuso di alcol e farmaci, in pazienti affetti da SII.
Da una parte il cervello, tramite il sistema nervoso autonomo, può influenzare motilità intestinale, secrezione di fluidi, permeabilità dell'epitelio, composizione del microbiota e funzione immunitaria e dall'altra si è visto che gli stessi sintomi gastrointestinali, come diarrea, dolore, stipsi, ecc., possono alla lunga indurre disturbi psicologici.
- **Fattori endoluminali e microbiota intestinale** → il ruolo del microbiota sembra sempre più importante, infatti, alcuni esperimenti hanno dimostrato che la colonizzazione di animali germ-free con microbiota prelevato da soggetti con SII induce ipersensibilità viscerale, alterazioni della permeabilità dell'epitelio e alterazioni del tempo di transito intestinale. Pare che sei soggetti con SII vi sia una riduzione dei bifidobatteri e dei lattobacilli e un aumento di streptococchi e E. Coli.
A supporto del ruolo eziopatogenetico del microbiota vi è l'evidenza che la gastroenterite infettiva è attualmente l'unico fattore eziologico riconosciuto.
Tra i fattori endoluminali si ha anche un alterato riassorbimento dei Sali biliari, soprattutto nei pazienti con alvo diarreico: un aumento della concentrazione endoluminale dei Sali biliari risulta irritante per la mucosa e contribuisce alla patogenesi della diarrea.
- **Alterazioni del sistema serotoninergico** → la serotonina è implicata sia nel controllo dell'attività motoria gastrointestinale sia nella trasmissione degli stimoli sensoriali viscerali; sono state documentate alterazioni del rilascio di serotonina dalla mucosa intestinale nei pazienti con SII, tanto che ciò supporta l'utilizzo di farmaci modulatori dei recettori serotoninergici.
- **Sistema immunitario mucosale** → l'alterata permeabilità della barriera mucosale, in particolare un'aumentata permeabilità, sembra contribuire alla fisiopatologia della SII.
Un ruolo importante sembra giocato dai mastociti: i mastociti si trovano a stretto contatto con l'innervazione presente a livello di mucosa intestinale e una volta attivati rilasciano mediatori che

determinano anomalie della funzione motoria e ipersensibilità viscerale. Il numero di mastociti attivi corrella infatti sia con la frequenza che con l'intensità del dolore dei soggetti con SII. Alcuni trial clinici evidenziano l'efficacia di farmaci stabilizzatori dei mastociti.

Diagnosi

La diagnosi di SII è essenzialmente **clinica** e basata su anamnesi, esame obiettivo generale, esplorazione rettale e sull'esclusione di altre patologie responsabili della sintomatologia.

Il sintomo cardine è rappresentato dal **dolore addominale cronico-ricorrente, principalmente riscontrabile ed evocabile a livello di cornice colica e associato all'evacuazione e/o ad alterazioni dell'alvo.**

La consistenza delle fuci può essere valutata tramite la scala Bristol stool form.

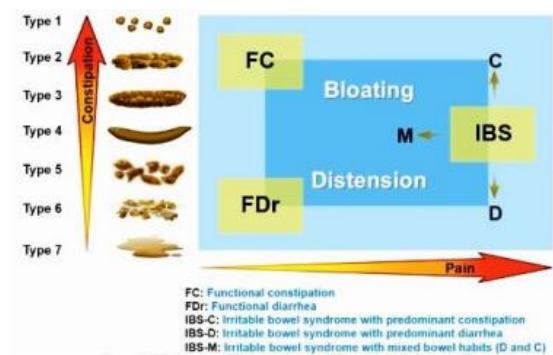
Altri sintomi che supportano la diagnosi sono: **urgenza, sforzo evacuativo, sensazione di evacuazione incompleta, muco nelle fuci;** nelle donne si ha tipicamente una esacerbazione della sintomatologia durante il periodo mestruale.

La SII si associa spesso ad altri disturbi digestivi, come dispepsia, ed extra-digestivi, come cefalea, fibromialgia, disordini temporo-mandibolari.

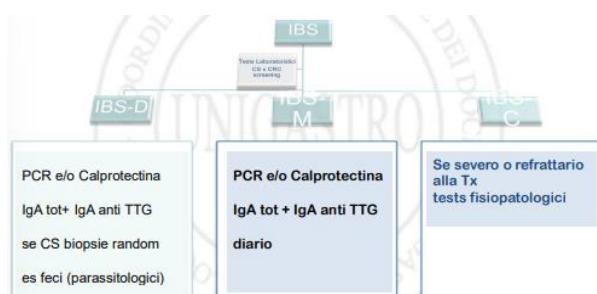
La diagnosi di SII (criteri Roma IV) richiede la **presenza di dolore addominale ricorrente almeno 1 volta a settimana negli ultimi 3 mesi con almeno due delle seguenti caratteristiche:**

- Correlato alla defecazione
- Associato ad un cambiamento della frequenza delle evacuazioni
- Associato ad un cambiamento della forma delle fuci

L'elemento che permette di distinguere tra sindrome dell'intestino irritabile e diarrea o stipsi funzionale è la presenza di meteorismo alla distensione.



Per determinare la variante di SII in studio si ricorre a test laboratoristici: emoglobina, globuli bianchi, PCR, calprotectina fecale e funzionalità tiroidea; si eseguono anche i test della celiachia, per escluderla.



Terapia

La terapia deve **considerare la severità dei sintomi e il profilo clinico del paziente;** è necessario individuare il sintomo predominante e comprendere le preferenze e le aspettative del paziente.

È importante creare un buon rapporto medico-paziente e spiegare la condizione patologica in maniera chiara in modo da evitare che il paziente ricorra ad ulteriori accertamenti diagnostici non necessari.

Nei pazienti con una sintomatologia lieve si procede si esorta il paziente a **modificare le abitudini dietetiche e lo stile di vita**, con un uso occasionale di farmaci di primo livello.

Alcuni pazienti riferiscono un peggioramento della sintomatologia dolorosa in seguito all'assunzione di determinati cibi: quando necessarie le **diete di esclusione** devono essere intraprese sotto la guida di un nutrizionista, anche perché possono insorgere comportamenti di restrizione al cibo patologici.

In alcuni pazienti con SII variante stipsi, **l'aggiunta di fibre nella dieta** potrebbe regolamentare il transito intestinale, ma potrebbe anche esacerbare la sintomatologia dolorosa addominale. In alternativa alle fibre possono essere usati agenti formanti massa, come i glucomannani, che sono meglio tollerati.

Un approccio non farmacologico per il trattamento del dolore addominale è rappresentato dall'**ipnoterapia**, dalla **psicoterapia** e dall'**agopuntura**.

Approccio farmacologico

- **Lassativi osmotici**, utili per la stipsi, ma non hanno effetti sul dolore
- **Anti-diarroici**: la loperamide, agonista dei recettori μ degli oppioidi, rallenta il transito intestinale e riduce diarrea e urgenza, ma non ha esiti apprezzabili sul dolore
- **Antispastici**: sono i principali farmaci per il trattamento del dolore addominale in pazienti con SII, infatti, riducono le risposte della muscolatura liscia intestinale a stimoli fisici come il pasto o allo stress; ne fanno parte molecole anti-colinergiche, calcio-antagoniste, agoniste dei recettori degli oppioidi, ecc.
- **Antidepressivi** (triciclici e SSRI): sono usati nelle forme severe e refrattarie di SII, sia per trattare le alterazioni psicologiche sia per controllare la sintomatologia dolorosa; il controllo del dolore addominale è dovuto ad un'azione analgesica che questi farmaci hanno sulle vie dolorifiche viscerali, che si esplica a dosaggi inferiori rispetto all'azione antidepressiva.
- **Probiotici e antibiotici non assorbibili** → la rifaximina, derivato non assorbibile della rifampicina, si è dimostrato efficace nel migliorare i sintomi globali e il gonfiore di pazienti con SII diarreica.
- **Eluxadolina** → farmaco recentemente approvato per il trattamento della SII variante diarrea; è un antagonista dei recettori degli oppioidi ad azione locale che modula l'attività motoria e riduce il dolore addominale, ma presenta come effetto avverso un aumentato rischio di pancreatite
- **Alosetron** → antagonista selettivo dei recettori 3 della serotonina, migliora dolore e frequenza dell'alvo in pazienti di sesso femminile con SII variante diarrea, ma presenta diversi effetti collaterali
- **Ondasetron** → antiemetico usato come antidiarreico
- **Prucalopride** → agonista dei recettori 4 della serotonina usato nel trattamento della stipsi cronica refrattaria ad altre terapie
- **Lubiprostone** → attivatore selettivo dei canali del cloro di tipo 2, migliora il transito intestinale e la sintomatologia dolorosa in pazienti con stipsi (non disponibile in Europa)
- **Linaclotide** → agonista della guanilato-ciclasici-C che induce la secrezione di liquidi, sodio e bicarbonato, migliorando la stipsi con un modesto effetto sul dolore
- **Colestiramina** → sequestratore di acidi biliari usato in una minoranza di pazienti con SII variante diarrea
- **Anti-infiammatori stabilizzanti della membrana dei mastociti** → usati in un sottogruppo di pazienti con evidenza di infiammazione a livello di mucosa intestinale

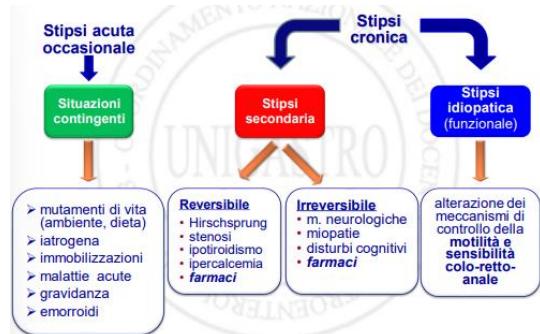


STIPSI CRONICA

La stipsi è un disturbo comune ed eterogeneo che si presenta con molteplici sintomi e dipende da diversi meccanismi fisiopatologici; **si caratterizza per ridotta frequenza o alterate caratteristiche delle evacuazioni, riferite difficoltà incomplete e/o con feci di aumentata consistenza.**

La stipsi è definita **acuta o cronica** a seconda che la durata sia inferiore o superiore a 6 mesi, o **occasionale**, se dovuta a condizioni intercorrenti temporanee, come la gravidanza.

La stipsi può essere **secondaria** a condizioni intercorrenti, come un periodo di allattamento, a patologie organiche o all'assunzione di farmaci, oppure può essere **primitiva**, detta **stipsi funzionale**, attribuita a disfunzione neuromuscolare del colon o a disfunzione motosensoriale del complesso ano-rettale, in assenza di altre malattie organiche.



Secondo i criteri di Roma IV, per avere una diagnosi di stipsi funzionale è necessario che i seguenti criteri siano presenti negli ultimi 3 mesi e insorti almeno 6 mesi prima:

1. **Presenza di due o più dei seguenti sintomi:**
 - Sforzo durante la defecazione
 - Feci dure o a palline in almeno il 25% delle defecazioni
 - Sensazione di evacuazione incompleta in almeno il 25% dei casi
 - Sensazione di ostruzione/blocco ano-rettale in almeno il 25% delle defecazioni
 - Necessità di manovre manuali per facilitare la defecazione in almeno il 25% dei casi
 - Meno di 3 evacuazioni a settimana
2. **Feci molli raramente presenti senza l'uso di lassativi**
3. **Criteri insufficienti per la diagnosi di sindrome dell'intestino irritabile variante stipsi**

La prevalenza della stipsi cronica è stimata intorno al **14-20% della popolazione generale adulta**, ma i dati epidemiologici variano molto in base alla regione analizzata e alla definizione usata. Tale condizione è più comune nel **sesso femminile**, con l'avanzare dell'età e in presenza di un **basso status socio-economico**. In diversi pazienti con stipsi funzionale è stato descritto un profilo psicologico con ipocondria, ansia, depressione, disturbi del comportamento alimentare e disturbi somatoformi.

Fisiopatologia e classificazione

La stipsi funzionale è comunemente **classificata in tre forme in base ai meccanismi fisiopatologici coinvolti**; non si ha però una divisione netta: i sintomi possono essere simili o sovrapposti e si può avere una compresenza dei diversi meccanismi patologici alla base.

Le tre forme in cui la stipsi è comunemente classificata sono:

- **Stipsi con normale transito**

È la forma più frequente, spesso associata ad astenia e gonfiore e difficilmente distinguibile dalla sindrome dell'intestino irritabile variante stipsi, se non fosse che in questo caso non prevale il dolore addominale. Le due condizioni patologiche possono in realtà essere viste come espressione della medesima condizione fisiopatologica, infatti, alla base vi è anche in questo caso un'ipersensibilità viscerale, un'alterazione del sistema enterico e/o un'alterazione dell'asse intestino-cervello.
- **Stipsi con transito rallentato**

In questi pazienti si ha una risposta motoria al pasto compromessa, con una riduzione delle contrazioni propagate che trasportano il contenuto intestinale verso il retto. Il prolungato transito intestinale comporta un maggior riassorbimento di acqua, con formazione di feci dure e di volume ridotto che diminuiscono lo stimolo a defecare. In questi pazienti si hanno disfunzioni neuromuscolari proprie del colon, infatti, si ha un numero minore di nervi intrinseci e di cellule

interstiziali di Cajal; inoltre, sembra avere un ruolo il microbiota dal momento che si è dimostrata un'aumentata presenza di produttori di metano in questi pazienti.

- **Stipsi con disturbi della defecazione**

La defecazione può essere difettosa per cause funzionali e/o anatomiche.

Può venir meno la sinergia tra il ponzamento addominale e il rilasciamento dello sfintere anale, si può avere una insufficiente spinta addominale, si può formare un'intussuscezione intra-anale della mucosa rettale che ostacola l'evacuazione o le feci possono raccogliersi in un rettocele e non essere evacuate. La dissinergia pelvica può verificarsi per un'eccessiva discesa del pavimento pelvico, che si verifica soprattutto in donne di età avanzata che hanno avuto gravidanze.

Negli anziani la stipsi sembra essere frequentemente associata a **disturbi della defecazione** e il trattamento prevede norme dietetiche con **l'ottimizzazione del rapporto fibre liquide**; può essere necessario rimuovere eventuali farmaci stiptizzanti e/o prescrivere un lassativo.

Una condizione in progressivo aumento è rappresentata dalla **stipsi indotta da oppioidi**: i recettori per gli oppioidi μ e δ sono localizzati nel plesso mioenterico e sottomucoso e quando stimolati, ad esempio da farmaci analgesici, riducono l'attività motoria propulsiva del colon, inibiscono la secrezione e aumentano la soglia di percezione della distensione ano-rettale e del riflesso inibitorio retto-anale.

La stipsi cronica è associata anche a malattie sistemiche, come il diabete, che si associa ad alterazioni della motilità, e il Parkinson, che comporta ipomotilità del tubo digerente, ipotiroidismo, sclerosi multipla e demenza senile.

Diagnosi

Il procedimento diagnostico comprende anche alcuni provvedimenti terapeutici.

Durante l'**anamnesi** è importante indagare le abitudini igienico-dietetiche, la presenza di malattie sistemiche e l'uso di farmaci; è consigliato anche somministrare la scala Bristol Stool Form al paziente e chiedergli di tenere un diario giornaliero che riporti frequenza e caratteristiche delle evacuazioni.

L'**esame obiettivo** va completato con l'esplorazione ano-rettale e vanno eseguiti **esami emato-chimici** di routine per rilevare eventuali segni di allarme, come anemia, ipotiroidismo e alterazioni elettrolitiche.

Durante la fase di accertamento diagnostico, tranne nel caso di una sospetta perforazione o occlusione intestinale, si può prescrivere un lassativo osmotico in modo da dare sollievo al paziente e favorire la preparazione intestinale in vista di una eventuale colonoscopia.

In pazienti con più di 50 anni è indicata la **colonoscopia**, in presenza di sintomi di allarme, come anemia o calo ponderale, o per la prevenzione oncologica. Se la colonoscopia rivela alterazioni patologiche si procede con il trattamento specifico, altrimenti con **misure dietetico-comportamentali ed eventualmente lassativi osmotici**. Se il paziente ha meno di 50 anni la colonoscopia viene effettuata solo in presenza di sintomi di allarme, come sangue nelle feci, dolori con risveglio notturno, anemia, febbre, massa palpabile, ecc.

Se il trattamento con misure igienico-dietetiche e lassativo osmotico non ha successo si eseguono, in centri specializzati, **test funzionali**:

- Il transito intestinale può essere valutato mediante ingestione di indicatori radiopachi e successivi controlli radiologici per rilevare la localizzazione degli indicatori lungo il colon-retto e stabilire il tempo di transito (v.n. < 96 ore) e la probabile sede di rallentamento.
- La manometria ano-rettale permette di rilevare alterazioni moto-sensoriali del complesso ano-rettale ed eventuale dissinergia durante la manovra di ponzamento; questi pazienti sono adatti ad un trattamento rieducativo tramite biofeedback. La defecazione dissinergica viene individuata mediante test di espulsione del palloncino.
- Tramite defecografia, eseguita con esame radiologico tradizionale o RM, si indagano aspetti morfologici, anatomici e funzionali della defecazione

La stipsi funzionale viene quindi diagnostica in pazienti con più di 50 anni, colonoscopia negativa, evidenza manometrica o radiologica di contrazione inappropriata o di mancato rilasciamento del pavimento pelvico, evidenza di adeguata attivazione del torchio addominale ed evidenza di incompleta evacuazione.

Complicanze

In assenza di trattamento in un paziente con stipsi cronica possono insorgere delle complicanze:

- **Complicanze anorettali da sforzo evacuativo**, come patologia emorroidaria, ragadi anali, intussuscezione rettale/retto-anale, rettocele, ulcera solitaria del retto
- **Fecaloma per accumulo di fuci**, soprattutto negli anziani, con conseguente distensione e dolore addominale, occlusione intestinale, volvolo, perforazione intestinale, incontinenza fecale con pseudo-diarrea (il fecaloma blocca lo sfintere interno impedendo il passaggio di materiale solido, ma permettendo il passaggio del liquido) e ritenzione urinaria, soprattutto nelle donne, a causa dell'ingombro dell'ampolla rettale.
- **Complicanze legate all'uso continuo di lassativi irritanti**, che può portare a neuropatia colica

Terapia

Nel primo approccio alla stipsi funzionale è importante **correggere le abitudini dietetiche e comportamentali**, prescrivendo una dieta con **l'adeguato apporto di liquidi (1,5L)** e fibre, sollecitando l'esecuzione di **attività fisica aerobica** e suggerendo di provare ad evacuare dopo un pasto, anche in assenza di stimolo, in condizioni di tranquillità.

Se è necessario aggiungere un lassativo la prima scelta deve essere rivolta ai **lassativi osmotici**, come il **macrogol** o i disaccaridi non assorbibili. Quando il macrogol non è sufficiente vi si può associare un **lassativo di contatto**, che stimola direttamente l'attività propulsiva del colon e riducono l'assorbimento di acqua. Quando si ha una aumentata soglia di percezione dello stimolo di evacuazione si possono usare **stimolanti rettali**, come microclismi di glicerina e sorbitolo.

La **linaclotide** è un **lassativo pro-secretorio** che stimola la secrezione di cloro, seguito poi dall'acqua.

Si può ricorrere anche a **enterocinetici attivi sui recettori della serotonina**, come la **prucalopride**.

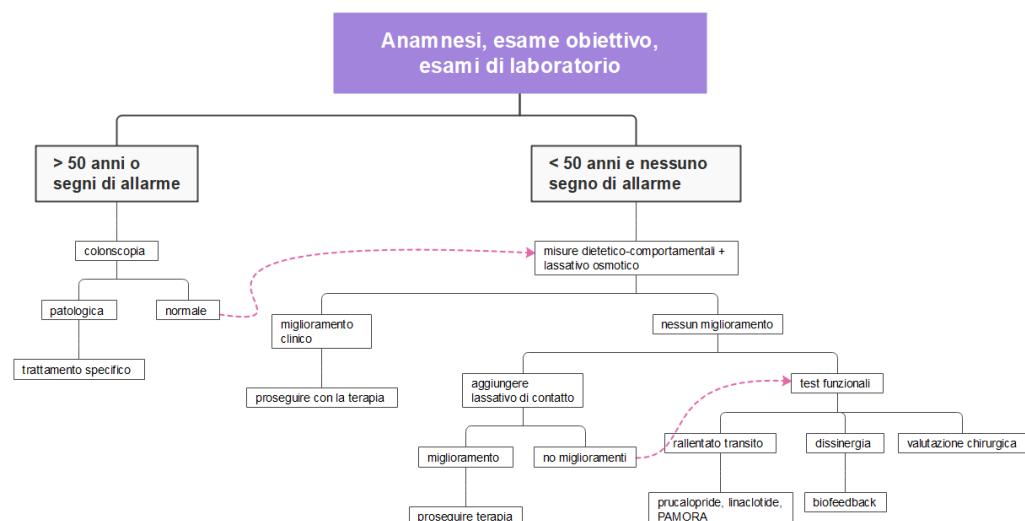
Nei casi di stipsi indotta dagli oppioidi e refrattaria ai lassativi usuali si ricorre agli **antagonisti periferici dei recettori μ (PAMORA: peripherally-acting mu-opioid receptors antagonists)**: ostacolano l'effetto stiptizzante senza interferire con l'azione antalgica o indurre sindrome d'astinenza.

In pazienti con defecazione dissinergica si procede con **riabilitazione del pavimento pelvico con biofeedback**: grazie ad elettrodi inseriti nell'ano si allena il paziente a riconoscere i propri stimoli, rafforzando l'autoconsapevolezza e il controllo sulla funzione anale.

La **stipsi in gravidanza** è dovuta all'azione del progesterone che inibisce la muscolatura liscia, al ridotto movimento fisico, all'aumento di peso e al fatto che l'utero grava sul sigma; anche in questo caso risulta efficace il **macrogol**.

Il **trattamento chirurgico** viene preso in considerazione solo quando ogni altro trattamento fallisce e i sintomi compromettono la qualità della vita: in caso di stipsi con transito intestinale ritardato si procede con **colectomia**,

mentre in caso di stipsi con disturbi della defecazione si vanno a **correggere le alterazioni anatomiche**. L'ultima spiaggia nel trattamento della stipsi ostinata è la colectomia totale con ileo-retto anastomosi, che viene ovviamente raramente eseguita.



DIARREE

Per diarrea si intende un **aumento del peso fecale giornaliero generalmente associato ad una riduzione della consistenza fecale, in relazione ad un maggior contenuto di acqua, e ad un aumento del numero di evacuazioni giornaliere (più di 3 evacuazioni giornaliere)**.

L'aumento del peso fecale è generalmente inteso come un aumento sopra i 250-300 g, ma tale valore varia in relazione alla dieta, infatti, in una dieta ricca di frutta, verdure, prodotti integrali e fibre un peso fecale uguale o superiore a 300 g è del tutto fisiologico; il cut-off di 250-300 g è basato sul fatto che il peso medio delle feci giornaliere di soggetti a dieta mediterranea si aggira intorno ai 200g.

La diarrea viene definita:

- **Acuta**, se di durata inferiore alle 2 settimane
- **Persistente**, se di durata compresa tra le 2 e le 4 settimane
- **Cronica**, se di durata maggiori di 4 settimane

Da un punto di vista eziologico si identificano **4 tipi di diarrea: secretoria, osmotica, infiammatoria e da alterata motilità intestinale**.

Va ricordato che la diarrea è un sintomo, non una malattia e pertanto va trattata di prima intenzione solo quando richiede una reidratazione e un riequilibrio elettrolitico urgente.

La diarrea, soprattutto acuta, rappresenta una delle principali cause di morbilità e presenta un elevata mortalità, soprattutto nei pazienti pediatrici e nei paesi in via di sviluppo. Si registra una **mortalità di 500.000 pazienti/anni, di cui il 50% è rappresentato da bambini con meno di 5 anni**. La mortalità è bassa nei paesi industrializzati, ma la diarrea acuta rappresenta comunque una delle principali cause di ricovero in età pediatrica.

Meccanismi fisiopatologici

Ogni giorno nell'intestino transitano circa 10 litri di liquidi, la maggior parte di essi, circa 8500 ml, vengono riassorbiti nel tenue e altri 1500 ml sono riassorbiti nel colon, con il risultato che solo 100-150 ml di acqua vengono quotidianamente persi con le feci.

Nel colon si hanno anche importanti modificazioni in termini elettrolitici, infatti, vengono riassorbiti il 98% del sodio e il 96% del cloro presenti nei fluidi intestinali: il potassio dunque, in condizioni fisiologiche, rappresenta il principale catione fecale.

Qualsiasi meccanismo che comporti un aumento della secrezione o una riduzione del riassorbimento dei liquidi può portare a diarrea con effetti anche sulla quantità e qualità delle perdite elettrolitiche.

Nella maggior parte delle condizioni che si manifestano con diarrea sono però solitamente implicati due o più meccanismi fisiopatologici contemporaneamente.

Diarrea secretoria

La diarrea secretoria è caratterizzata da una **secrezione netta di anioni, cloro e bicarbonato, e dall'inibizione del riassorbimento di sodio**. La causa più comune è rappresentata da patogeni produttori di tossine prosecretorie, come la tossina colerica, ma ne possono essere responsabili anche farmaci, neurotrasmettitori, acidi biliari e lassativi irritanti.

Si ha quindi una **diarrea profusa**, con perdite che non di rado superano 1L/24 ore e nel caso del colera arrivano anche a 20 L/24 ore, con conseguente **disidratazione**. Con le feci si ha la **perdita di cloro, sodio e bicarbonato**, con conseguente aumento del pH fecale e possibile **acidosi metabolica**.

Le diarree secretorie non sono influenzate dal test del digiuno: non regredisce con il digiuno.

Possibili cause sono: sindromi congenite (cloridorrea congenita), tossine batteriche, malassorbimento di acidi biliari, vasculiti, farmaci (antiacidi, antiaritmici, antibiotici, antiipertensivi, antiinfiammatori, antineoplastici, ecc.), abuso di lassativi anche per dimagrire, neoplasie neuroendocrine, che secernono gastrina, VIP o serotonina, e diarrea secretoria idiopatica.

Diarrea osmotica

La presenza nell'intestino tenue di **sostanze osmoticamente attive**, non assorbite o non assorbibili, tende a **richiamare acqua** dalla parete al lume intestinale; nel colon invece la presenza di sostanze osmoticamente attive **si oppone ad un efficiente riassorbimento di acqua e Salì**, soprattutto cloro e sodio.

Le cause tipiche sono rappresentate da malassorbimenti selettivi, malassorbimenti globali e lassativi; le resezioni intestinali si associano a diarrea osmotica tipicamente transitoria, poiché la riduzione della superficie di assorbimento viene gradualmente compensata dall'aumento dei villi.

Le feci risultano **poltacee, maleodoranti, untuose e con una elevata presenza di lipidi e proteine** (steatorrea e creatorrea), soprattutto in caso di malassorbimento globale, mentre in caso di malassorbimento selettivo dei carboidrati, ad esempio a causa di deficit di disaccaridasi, si hanno feci più acquese.

La diarrea osmotica tende ad essere meno voluminosa delle diarree secretorie (circa **500-1000 ml/die**) e non si accompagna ad importanti alterazioni dell'equilibrio acido-base ed elettritolitico.

Regredisce o **si riduce drasticamente con il digiuno** o con la cessazione dell'assunzione degli agenti scatenanti.

	Secretoria	Osmotica
Volume	> 300 ml/24 h	< 300 ml/24 h
Risposta al digiuno	no	sì
Gap osmotico	< 50 mOsm/kg	>125 mOsm/kg
pH	>6.0	<5.5

Calcolo del gap osmotico

- Stool osmotic gap = 290 - estimated stool osmolality
- Estimated stool osmolality = $2 \times ([\text{Na}^{\text{stool}} + \text{K}^{\text{stool}}])$

Diarrea infiammatoria

Si ha nel momento in cui la mucosa intestinale, soprattutto quella del colon, è interessata da processi infiammatori acuti o cronici; qualsiasi sia la causa dell'infiammazione (colite ulcerosa, batteri come *Shigella*, ischemie, attacchi autoimmuni, farmaci, radiazioni, ecc.) si innescano gli stessi meccanismi:

- Il danno determina un aumento del turnover cellulare e quindi un **aumento delle cellule assorbenti funzionalmente immature**
- **Le cellule dell'infiltrato infiammatorio producono mediatori**, come citochine, prostaglandine, ossido nitrico, che stimolano la secrezione intestinale e modulano gli scambi elettritolitici

Sono diarree limitate, circa **500-700 ml/die**, ma associate a **perdite importanti di sodio, cloro e potassio**, che possono portare ad **alcalosi metabolica**, e talvolta alla presenza di sangue nelle feci.

Non rispondono al test del digiuno.

Diarree motorie

Si tratta di un gruppo eterogeno di condizioni che vedono alla base meccanismi diversi.

Alcune condizioni, come SII-variante diarrea, ipertiroidismo e diabete, determinano **un'accelerazione del tempo di transito intestinale**, che diviene quindi **inadeguato per un ottimale riassorbimento di fluidi**.

Altre condizioni, tra cui si trova di nuovo il diabete, possono invece portare ad una **riduzione dell'attività propulsiva** determinando l'insorgenza di diarrea per l'**iperproliferazione batterica** e la **persistenza di sostanze osmoticamente attive**.

I disordini elettroluti possono essere presenti o meno a seconda della causa scatenante; nel caso della sindrome dell'intestino irritabile essi non sono mai presenti (la presenza di disturbi elettritolitici esclude la diagnosi di SII).

Diagnosi

Il procedimento diagnostico varia in relazione alla durata della diarrea.

Le **diarree acute**, infatti, nella maggior parte dei casi, sono di **origine infettiva o tossinfettiva** e tendono ad autolimitarsi. Se durano più di 5 giorni e si hanno sintomi di rilievo associati è opportuno procedere con **esami culturali e parassitologici delle feci**.

La terapia delle diarree acute prevede idratazione e supplementazione elettrolitica e se si identifica la causa eziologica responsabile si procede con terapia antibiotica mirata.

Nelle **diarree croniche** il percorso diagnostico punta a discriminare le forme organiche da quelle funzionali e ad **individuare eventuali sintomi di allarme**, come calo ponderale superiore al 5% del peso iniziale, sanguinamento, anemia, febbre, presenza di masse addominali, aumento di indici di flogosi e leucocitosi neutrofila.

Per una corretta diagnosi sono fondamentali anamnesi, esame obiettivo e valutazione delle caratteristiche e del volume delle feci; le successivi indagini, ematochimiche, endoscopiche e di imaging, dipendono dai dati ottenuti nella prima fase della valutazione.

Le diarree croniche sono infatti dovute a diverse patologie:

- **Coliche:**
 - Neoplasie
 - Malattie infiammatorie croniche intestinali
 - Coliti microscopiche
- **Intestino tenue:**
 - Malattia celiaca
 - Malattia di Crohn
 - Altre enteropatie (Amiloidosi, linfangiectasia, malattia di Whipple, sprue tropicale)
 - Malassorbimento di acidi biliari
 - Deficit di disaccardidasi
 - Sovraccrescita batterica
 - Ischemia mesenterica
 - Enterite da radiazioni
 - Linfoma

- **Pancreatiche:**
 - Pancreatite cronica
 - Carcinoma pancreatico
 - Fibrosi cistica
- **Endocrine:**
 - Ipertiroidismo
 - Diabete
 - Ipoparatiroidismo
 - Malattia di Addison
 - Tumori endocrini (VIPoma, gastrinoma, carcinoidi)
- **Altro:**
 - Diarrea fattizia
 - Iatogene (Es. chirurgia)
 - Farmaci
 - Alcol
 - Neuropatia autonomica

Anamnesi

- Durata della diarrea, che permette di distinguere forme acute o croniche
- Modalità

Ità di insorgenza: improvvisa, graduale, associata o meno ad altri sintomi.

L'insorgenza notturna, con risveglio, fa sospettare una forma organica.

- Indagare fattori ambientali o comportamentali di rischio, come viaggi, assunzione di alcuni alimenti, comparsa di sintomi analoghi in altri soggetti
- Indagare la presenza di sintomi di allarme associati, soprattutto nelle forme croniche
- Indagare patologie pregresse, interventi chirurgici e patologie a carattere familiare/ereditario
- Indagare allergie, intolleranze e farmaci assunti

Caratteristiche delle feci

Le feci possono essere liquide, semiliquide o semiformate in relazione alla componente acquosa presente, questa caratteristica, insieme al peso fecale nelle 24 ore può indirizzare verso il meccanismo fisiopatologico alla base:

- Feci acquose con un volume > 1000 ml/die sono tipiche delle **diarree secretorie**
- Nelle **diarree osmotiche** il volume fecale è solitamente < 1000 ml/die e le feci possono risultare untuose in caso di malassorbimento globale o acquose se la causa è un malassorbimento di carboidrati o l'assunzione di farmaci. Nelle diarree osmotiche il peso fecale cala drasticamente con il test del digiuno.
- La diarrea ematica, muco-ematica o con pus suggerisce una causa organica **infiammatoria**
- Il colore delle feci non è particolarmente rilevante poiché dipende in larga misura dalla dieta, ma feci particolarmente chiare suggeriscono steatorrea e/o deficit di Sali biliari
- Le infezioni da C. difficile presentano diarree con un odore peculiare. L'odore particolarmente acre è tipico di condizioni di malassorbimento globale.

Esame obiettivo

In caso di diarrea profusa è necessario ricercare eventuali **segni di disidratazione**, come ipotensione, tachicardia, secchezza di cute e mucose e perdita di elasticità della pelle, che se presenti indicano la necessità di una immediata reidratazione.

L'esame obiettivo dell'addome deve ricercare **masse, dolorabilità e distensione addominale**.

Deve essere sempre eseguita **l'esplorazione ano-rettale** poiché permette di valutare direttamente le caratteristiche delle feci, escludere lesioni neoplastiche o infiammatorie e valutare, nell'anziano, la presenza di facalomi.

In relazione al sospetto diagnostico possono essere ricercati altri reperti indicativi, come segni sistemicici di malassorbimento globale e/o di micronutrienti.

Indagini diagnostiche

Si può procedere poi con esami ematochimici, endoscopia, urea breath test, test di funzione pancreatico, ecografia, RM, TC, RX. Quando si vede un ispessimento parietale superiore a 4-5 mm si è di fronte ad una condizione di infiammazione intestinale.

Esame delle feci

L'esame **microbiologico/parassitologico** ricerca virus, batteri e parassiti, in particolare *Shigella*, *Salmonella*, *Campylobacter*, *Yersinia enterocolitica*, *C. Difficile* (soprattutto in soggetti anziani, ospedalizzati o con diarrea insorta dopo trattamento antibiotico), *E. Coli*, *Entamoeba histolytica*, *Giardia lamblia*, *Cryptosporidium Parvum*.

Il **dosaggio della calprotectina fecale** è utile per identificare la presenza di processi infiammatori in atto e differenziare tra diarree organiche infiammatorie e diarree funzionali. Si possono avere falsi positivi in caso di uso di FANS, emorragie da angiodisplasia o diverticoli.

Il dosaggio dei grassi fecali e dell'**elastasi fecale** fornisce info utili per quantificare il malassorbimento dei grassi e la funzionalità pancreatico.

Esami ematochimici

Gli esami ematochimici di primo livello, ovvero **emocromo, VES, PCR, elettroliti, emogas, creatininemia**, consentono di identificare l'attività infiammatoria in atto. Esami di secondo livello, come la ricerca degli anticorpi tipici della celiachia (responsabile del 15% delle diarree croniche), il dosaggio degli ormoni tiroidei o la ricerca di anticorpi specifici contro determinanti patogeni, consentono di indagare cause specifiche di diarrea.

Algoritmo

- Diarrea acuta/cronica
 - Coprocultura e parassitologico
 - EEC (sierologia celiachia, indici di flogosi)
- Diarrea cronica
 - Ecografia anse intestinali
 - Calprotectina
 - Endoscopia
- Terapia
 - Idratazione e supplementazione
 - Terapia eziologica mirata

MALATTIA CELIACA

Insieme all'allergia al grano e alla sensibilità al glutine non-celiaca, la malattia celiaca rientra nei disordini glutine relati. La malattia celiaca è una **malattia infiammatoria cronica intestinale su base autoimmune che insorge in soggetti geneticamente predisposti in seguito all'ingestione di glutine**.

Con il termine *glutine* si fa riferimento ad un complesso di proteine immuno-stimolanti responsabili del danno alla mucosa.

La prevalenza della malattia celiaca è di circa l'**1% della popolazione occidentale**, ma negli ultimi anni si sta registrando un aumento delle diagnosi, legato sia alla maggior consapevolezza sulla patologia che ad una migliore capacità diagnostica che probabilmente ad una effettiva maggior diffusione.

La prevalenza è maggiore nel **sesso femminile**, come in tutte le patologie autoimmuni.

Patogenesi

La suscettibilità a sviluppare una risposta immunologica alterata nei confronti del glutine è geneticamente determinata, come dimostra il fatto che si ha una aumentata prevalenza della celiachia nei familiari di soggetti affetti.

La **predisposizione genetica** è rappresentata dalla presenza degli **aplotipi HLA-DQ2 e/o HLA-DQ8**: entrambi codificano per un eterodimero espresso dalle cellule presentanti l'antigene che ha una grande affinità di legame per epitopi della gliadina, principale componente del glutine.

La presenza della predisposizione genetica è necessaria, ma non sufficiente per sviluppare la patologia, pertanto la tipizzazione HLA, da un punto di vista diagnostico, ha solo potere predittivo negativo, ovvero **l'assenza dell'aplotipo HLA DQ2/DQ8 permette di escludere la presenza di celiaca**, ma la sua presenza non permette di fare diagnosi.

Oltre ai geni HLA sono implicati anche altri fattori genetici e **fattori extragenetici**, come gravidanza, durata dell'allattamento, fattori nutrizionali, infezioni (soprattutto da rotavirus), stress, fattori ormonali, composizione del microbiota e permeabilità dell'epitelio intestinale. Un fattore di rischio nello sviluppo della celiachia sembra essere lo svezzamento precoce con esposizione al glutine prima dei 4 mesi di vita, mentre l'allattamento al seno sembra essere un fattore protettivo.

Nella celiachia **la permeabilità intestinale risulta alterata** e ciò determina il **passaggio di peptidi indigeriti derivanti dalla gliadina**, tra cui il peptide 33-mer (catena di 33 amminoacidi), direttamente nella lamina propria. Questi peptidi vengono riconosciuti dalle APC con applotipo HLA-DQ2/8 e il legame viene stabilizzato dall'azione della transglutaminasi tissutale, enzima ubiquitario calcio-dipendente responsabile della deaminazione della gliadina.

Le cellule presentanti l'antigene **attivano i linfociti T CD4⁺**, i quali innescano una **risposta infiammatoria** che porta alle lesioni caratteristiche della patologia: **atrofia dei villi intestinali, iperplasia delle cripte del Lieberkuhn e infiltrazione di cellule infiammatorie a livello intraepiteliale**. Tale risposta infiammatoria è mediata da INF-α, IL-6, IL-8 e IL-21, oltre che dai linfociti CD8⁺ citotossici e dall'attivazione delle metalloproteasi di matrice e comporta un aumento dell'apoptosi degli enterociti.

Le cellule epiteliali producono poi esse stesse IL-15, che stimola la citotossicità dei linfociti intraepiteliali e la clonalità delle cellule T, favorendo la refrattività e la linfomagenesi.

È stato poi dimostrato che **alcuni peptidi derivanti dalla gliadina causano un danno diretto alla mucosa**, senza attivare i linfociti T, e sono in grado di stimolare la produzione di IL-15 da parte dell'epitelio.

I linfociti T-helper guidano poi l'espansione dei linfociti B, determinando la produzione degli anticorpi tipici.

Diagnosi

La diagnosi di celiachia si basa su criteri clinici, sierologici ed istologici. **Tutto l'iter diagnostico deve essere svolto in corso di dieta libera**, ovvero contenente glutine, onde evitare falsi negativi.

Clinica

Il quadro clinico risulta **ampio e sfumato**, talvolta del tutto assente, e comprende anche **sintomi extra-intestinali**.

La varietà del quadro clinico dipende verosimilmente dalla durata della malattia non trattata, dalla frequenza e quantità di assunzione del glutine, dalla reattività soggettiva e dall'estensione delle lesioni.

Nella **celiachia classica** si hanno **sintomi e segni di malassorbimento**, con calo ponderale, steatorrea, ipコレsterolemia, ritardo della crescita, astenia, gonfiore e dolore addominale.

La forma atipica di celiachia, detta anche **celiachia non classica**, è attualmente la forma clinica di maggior riscontro ed è **caratterizzata prevalentemente da sintomi extra-intestinali**: anemia sideropenica, deficit di vitamina D con osteopenia/osteoporosi, deficit di vitamina K con ecchimosi e manifestazioni emorragiche, amenorrea, aborti spontanei, parestesie e crampi muscolari, ecc. Si è vista anche la frequente associazione con altre patologie, soprattutto autoimmuni, e con la sindrome di Down.

Una manifestazione peculiare della celiachia è la **dermatite erpetiforme di Duhring**, in cui si hanno **lesioni simmetriche e pruriginose a livello di arti**; i soggetti affetti, rappresentati prevalentemente da maschi caucasici, hanno un'enteropatia minima, ma presentano l'aplotipo HLA-DQ2/8, gli anticorpi tipici della celiachia e rispondono positivamente alla dieta senza glutine.

Esistono poi forme di **celiachia asintomatica** in cui i soggetti presentano le lesioni e gli anticorpi tipici, ma non hanno nessuna manifestazione clinica; si tratta tipicamente di pazienti individuati durante uno screening familiare.

Si definisce **celiachia potenziale** la condizione in cui **si hanno gli anticorpi tipici della malattia, ma il quadro istologico è negativo**; il tempo di latenza è il tempo che intercorre tra la diagnosi di celiachia potenziale e l'insorgenza delle lesioni intestinali.

La **celiachia** viene definita **refrattaria** se dopo 12 mesi di dieta senza glutine persistono o ricorrono sintomi di malassorbimento.

Comuni	Meno Comuni	Condizioni Associate	Complicanze
Bambini Diarrea Distensione Addominale Ritardo di Crescita	Dolore addominale Stipsi Perdita di peso Sintomi neurologici (epilessia, atassia, neuropatie periferiche)	Dermatite erpetiforme Deficit IgA Diabete Mellito 1 Tiroiditi Autoimmuni Sindrome di Sjogren Colite microscopica Artrite Reumatoide Sindrome di Down Epilessia associata a calcificazioni cerebrali	Sprue Refrattaria Linfoma T con Enteropatia Associata Carcinoma di orofaringe, esofago e tenue Digiunoileite ulcerativa Sprue collagenica
Adolescenti Bassa Statura Sintomi Neurologici Anemia Sideropenica	Dermatite erpetiforme Ipoproteinemia Ipocalcemia Ipertransaminasemia		
Adulti Diarrea Dolore o Fastidio addominale Anemia Sideropenica Osteoporosi	Stomatite aftosa ricorrente Ipoplasia smalto dentario Trombocitosi (iposplenismo) Infertilità? Alopecia		

Sierologia

La malattia celiaca è caratterizzata dalla presenza di specifici anticorpi (classi IgA e IgG1):

- **Anticorpi anti-transglutaminasi** → diretti contro la transglutaminasi tissutale, sono quelli testasti in prima istanza. Possono dare sporadici falsi positivi in caso di tireopatia, epatopatia e malattie croniche infiammatorie intestinali.
- **Anticorpi anti-endomisio** → sono dosati come test di conferma
- **Anticorpi anti-gliadina deaminata** → dosaggio raccomandato soprattutto nei bambini di età inferiore a 2 anni

Circa un 10% dei pazienti affetti presenta una sierologia borderline o negativa, in questi soggetti può rivelarsi utile eseguire la ricerca di anticorpi anti-transglutaminasi e anti-endomisio in sopranatanti di colture di biopsie della mucosa intestinale.

Endoscopia

La diagnosi di celiachia si basa su esame istologico di campioni biotecnici prelevati tramite esofagogastroduodenoscopia. I segni endoscopici compatibili con la diagnosi di celiachia sono:

- **Aspetto a mosaico/nodulare della mucosa duodenale**
- **Riduzione del numero e/o dell'altezza delle pliche di Kerckring**
- **Incisure del margine superiore delle pliche (scalloping)**

L'assenza di questi segni tuttavia non permette di escludere la diagnosi; le biopsie vanno sempre eseguite in casi sospetti. Dal momento che le manifestazioni istologiche sono discontinue sono necessarie almeno quattro biopsie sui quattro quadranti della seconda porzione duodenale e una biopsia aggiuntiva del bulbo. Secondo le recenti linee guida sono esentati dall'esame endoscopico pazienti pediatrici con presentazione clinica classica, sierologia positiva e presenza di HLA-DQ2/DQ8.

Istologia

Tramite l'analisi istologica sono osservabili alterazioni duodenali glutine-dipendenti. La **scala di Marsh** tiene conto dell'aspetto dei villi intestinali, della linfocitosi intraepiteliale e dell'iperplasia delle cripte:

- **Tipo 0** → mucosa normale
- **Tipo 1 – lesioni infiltrative** → villi morfologicamente normali, normale rapporto villi/cripta (3:1), cripte normali, aumento dei linfociti intraepiteliali > 25% (più di 25 linfociti su 100 cellule epiteliali)
- **Tipo 2 – lesioni iperplastiche** → morfologia dei villi normale, aumento dei linfociti intraepiteliali e iperplasia delle cripte
- **Tipo 3 – lesioni distruttive** → atrofia dei villi di grado variabile (lieve, moderata, severa), incremento dei linfociti intraepiteliali e iperplasia delle cripte

La classificazione alternativa di Corazza-Villanacci prevede la distinzione tra lesioni non atrofiche e lesioni atrofiche, queste ultime distinte ulteriormente in un grado con villi ancora individuabili e uno con villi non più distinguibili.

Le lesioni istologiche appena descritte sono caratteristiche, ma non specifiche della celiachia, infatti, possono ritrovarsi in altre condizioni patologiche, come giardiasi, enteriti infettive, sprue tropicale, ecc., pertanto la diagnosi istologica deve essere sempre supportata e affiancata dagli altri criteri.

È necessario documentare la regressione delle lesioni patologiche dopo una opportuna dieta priva di glutine.

Test	Sensibilità	Specificità
IgA anti-gliadina	75-90	82-95
IgG anti-gliadina	69-85	73-90
IgA anti-peptidi deamidati della gliadina	>90	~98
IgG anti-peptidi deamidati della gliadina	>90	~98
IgA Anti-Endomisio (IF Ind: scimmia, guinea pig, uomo)	96-98	97-100
IgA Anti- Transglutaminasi (Ig anti-tTG)	95-98	95-99

Problemi: Deficit IgA
Immunodeficit Comune Variabile

Se deficit IgA si possono testare le IgG anti-tTG
Se Immunodeficit Comune Variabile controllo HLA + Istologia

Gli anticorpi si negativizzano dopo circa 3 mesi di dieta aglutinata



Dal momento che la celiachia non è l'unica causa di atrofia dei villi è necessaria la diagnosi differenziale con:

Cause di Atrofia dei Villi

- Giardiasi
 - Sprue Tropicale
 - Diarrea Post-Infettiva
 - Sprue Collagenosica
 - Intolleranza alimentare (latte, soia, pollo, tonno)
- } Incremento Numero dei Linfociti Intraepiteliali
- Immunodeficit Comune Variabile
 - Enteropatia Autoimmune
 - Enterite da Radiazioni
 - Malattia di Whipple
 - Tuberklosi
 - Gastroenterite Eosinofila
 - Enteropatia Associata all'HIV
 - Linfoma Intestinale
 - Sindrome di Zollinger Ellison
 - Morbo di Crohn
- } Normale Numero dei Linfociti Intraepiteliali

Complicanze

Il rischio di complicanze risulta pressoché nullo nei casi diagnosticati in età pediatrica, mentre aumenta notevolmente nei casi diagnosticati in età adulta, tanto che i pazienti con diagnosi avvenuta dopo i 50 anni presentano una mortalità doppia rispetto alla popolazione generale.

Le complicanze si manifestano tipicamente in caso di malattia celiaca refrattaria e sono:

- **Digiunolienite ulcerativa** → si hanno profonde ulcerazioni della mucosa intestinale che esitano in fibrosi, stenosi e perforazione. Spesso sono presenti anche in questo caso linfociti aberranti, sebbene non vi sia evidenza morfologica di neoplasia. Si tratta con terapia steroidea, immunosoppressori e anticorpi monoclonali diretti contro CD52 e IL-15.
- **Linfoma T-cellulare associato ad enteropatia** → può presentarsi con un progressivo deterioramento generale in pazienti già diagnosticati o con un quadro di addome acuto e portare esso stesso alla diagnosi di celiachia. Si procede resecando la massa tumorale e sottoponendo il paziente a chemioterapia, ma la mortalità a un anno è elevata.

Terapia e follow-up

La terapia si basa sull'**eliminazione completa degli alimenti contenenti glutine**, ovvero frumento, segale e orzo, per tutta la vita. I prodotti possono definirsi senza glutine se ne sono naturalmente privi o ne contengono una quantità inferiore a 20 mg/kg. La dieta senza glutine garantisce, solitamente, il recupero sia del quadro clinico che delle lesioni intestinali.

L'avena è un alimento a bassissimo contenuto di glutine e si suggerisce di aspettare almeno 12 mesi prima di reintrodurlo; discorso analogo vale per il latte, infatti, l'intolleranza al lattosio è molto frequente nel celiaco e spesso responsabile della celiachia non responsiva.

I pazienti che rispondono bene alla dieta si procede con **controllo clinico e sierologico annuale**.

Si valuta caso per caso la necessità di una **terapia suppletiva marziale e/o vitaminica**.

Al momento delle diagnosi è necessario anche eseguire una **densitometria ossea** e nel caso risulti patologica va ripetuta ogni due anni.

Se i pazienti che seguono una dieta ferrea lamentano una recrudescenza dei sintomi è importante considerare diagnosi differenziali come malattie croniche infiammatorie intestinali, sindrome dell'intestino irritabile, intolleranza al lattosio e reazione avversa ad alimenti contenenti nichel.

Vi sono casi di celiachia non responsiva, la maggior parte di essi è dovuta mancato rispetto della dieta aglutinata o all'intolleranza al lattosio; in altri casi è dovuta a contaminazioni nascoste e in tal caso si

verifica in pazienti che mangiano molto spesso al ristorante. Si può parlare di celiachia non responsiva se dopo 12 mesi di dieta aglutinata il paziente continua ad avere sintomi.

La celiachia refrattaria è invece caratterizzata dalla persistente atrofia dei villi con sintomi di malassorbimento, nonostante i 12 mesi di dieta aglutinata rigorosa. La celiachia refrattaria può essere distinta in:

- Tipo 1 – senza cellule T aberranti → si può ricorrere a steroidi
- Tipo 2 – con cellule T aberranti → spesso si ha l'insorgenza di linfoma intestinale, che presenta una prognosi pessima dal momento che non è responsivo alla chemioterapia

SENSIBILITÀ AL GLUTINE NON CELIACA

Si tratta di una **condizione caratterizzata da sintomi intestinali, quali gonfiore, diarrea, dispepsia, ed extra-intestinali, come cefalea, astenia, eruzioni cutanee, deficit di concentrazione, nonostante la mucosa risulti istologicamente normale o con lievi alterazioni aspecifiche**. Si osserva una **remissione clinica con la dieta gluten free**. Sono stati recentemente descritti una peculiare distribuzione dei linfociti intraepiteliali, che formano piccoli cluster, e un aumento dei granulociti neutrofili nella lamina propria.

ALLERGIA AL GRANO

Si tratta di una variegata manifestazione clinica legata ad una reazione immunologica alle proteine del grano. A seconda della via di esposizione all'allergene si distinguono:

- **Allergia alimentare**, con manifestazioni cutanee, gastrointestinali e/o respiratorie
- **Asma professionale** (asma del panettiere)
- **Anafilassi grano-dipendente indotta dall'esercizio**
- **Orticaria da contatto**

La prevalenza dell'allergia al grano è stimata essere inferiore all'1% della popolazione generale in Europa.

La diagnosi si basa su **prick test cutanei e la ricerca di IgE specifiche** contro le proteine del grano.

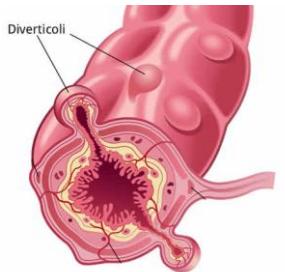
La gestione clinica prevede la **rimozione degli alimenti contenenti frumento**.

MALATTIA DIVERTICOLARE

Si distinguono:

- **Pseudo-diverticoli** → erniazioni di mucosa e sottomucosa attraverso lo strato muscolare della parete intestinale, tipicamente nei punti in cui le arterie perforanti attraversano lo strato muscolare circolare.
- **Diverticoli** → congeniti e caratterizzati dalla erniazione di tutti gli strati della parete viscerale

I diverticoli sono tipici dei soggetti anziani e nella maggior parte dei casi si localizzano a livello di colon sigmoideo.



La presenza di diverticoli, in assenza di sintomi, è definita **diverticolosi**, mentre se sono presenti sintomi addominali, come dolore e gonfiore, si parla di **malattia diverticolare**.

La **diverticolite acuta** si verifica invece nel momento in cui un diverticolo si infiamma ed è caratterizzata da dolore acuto severo, spesso associato ad alterazioni dell'alvo, leucocitosi e febbre.

La diverticolite acuta può complicarsi con **ascessi, perforazioni e peritonite**.

La diverticolosi è una **condizione molto frequente nei paesi industrializzati** e in Europa la prevalenza è in aumento, visto l'aumento dell'aspettativa di vita.

L'incidenza globale è di 1,55 casi ogni 1000 abitanti e sale a 5,74 casi ogni 1000 abitanti se si considerano solo i soggetti con più di 75 anni; si ha una lieve prevalenza del sesso femminile. Solo il 2-6% dei soggetti va però incontro a malattia diverticolare complicata.

La mortalità a causa delle complicanze è dell'1% ma aumenta notevolmente in soggetti che presentano una o più comorbidità, condizione tipica degli anziani.

Patogenesi

Nella patogenesi dei **diverticoli del colon sinistro** sono implicati principalmente 3 fattori:

- **Ridotto apporto dietetico di fibre** → questa ipotesi è confermata dal fatto che la prevalenza risulta maggiore nei paesi occidentali, dove l'apporto di fibre con la dieta è minore, rispetto ai paesi asiatici; inoltre, si è osservata una ridotta prevalenza di diverticolosi nei soggetti vegetariani.
- **Alterazioni della struttura della parete colica** → in particolare si è visto che i pazienti con diverticolosi presentano un aumentato contenuto di elastina, un'aumentata produzione di collagene di tipo III e un aumento della concentrazione degli inibitori delle metalloproteinasi, enzimi che regolano la distribuzione di collagene, con conseguente ispessimento della parete colica. Il progressivo ispessimento della parete colica sembra favorito anche dalla prolina, additivo usato nell'industria alimentare.
Il ruolo delle modificazioni del tessuto connettivo è confermato dal fatto che si ha una aumentata prevalenza in soggetti con patologie connettivali, come la sindrome di Marfan e la sindrome di Ehler-Danlos.
- **Aumento della pressione endoluminale** → nei pazienti con diverticolosi è stato osservato un aumento della pressione endoluminale sia in risposta a stimoli, come il pasto, sia a riposo.

Nello sviluppo della **diverticolite** sembrano avere un ruolo **alterazioni del microbiota intestinale e alterazioni della risposta infiammatoria mucosale**.

Nella patogenesi dei diverticoli a livello di colon destro, comuni nella popolazione asiatica, sembrano implicati fattori genetici e alterazioni strutturali della parete, mentre la pressione endoluminale, fisiologicamente più bassa in questa sede, non sembra implicata.

Clinica

Malattia diverticolare non sintomatica – diverticolosi

In questo caso la presenza di diverticoli non genera sintomi e viene identificata in maniera occasionale durante esami diagnostici, endoscopici o radiologici, eseguiti per altri motivi.

Malattia diverticolare sintomatica non complicata

È caratterizzata da dolore addominale, solitamente localizzato in fossa iliaca sinistra, ma talvolta anche irradiato al resto dell'addome, distensione addominale, irregolarità dell'alvo ed emissione di abbondante muco con le feci. Il dolore può essere anche notturno e solitamente si riduce o scompare con la defecazione o l'emissione di gas. Si ha quindi un quadro clinico difficilmente distinguibile da quello della sindrome dell'intestino irritabile.

Malattia diverticolare sintomatica complicata – diverticolite

Nella diverticolite l'intensità del dolore e la severità del quadro clinico dipendo dall'estensione del processo infiammatorio. Il dolore si può irradiare anche posteriormente, all'inguine e all'arto inferiore.

Si possono avere sintomi urinari, dovuti al coinvolgimento della vescica nel processo infiammatorio.

Sintomo tipico della diverticolite è la febbre, accompagnata da leucocitosi, aumento della VES e della PCR.

Le possibili complicatezze della malattia diverticolare sono:

- Formazione di **micro- o macro- ascessi**, secondari a microperforazioni del diverticolo.
Gli ascessi possono rimanere localizzati nello spazio peri-diverticolare o estendersi.
- Formazione di **fistole**, secondaria alla presenza di una raccolta ascessuale. Si possono avere fistole colo-vesicali (comparsa di infezioni urinarie), colo-cutanee, colo-vaginali (infezioni vaginali) e colo-enteriche.
- **Emorragie intestinali**, dovute ad erosione dei vasi della parete diverticolare; nel 70% dei casi però si tratta di sanguinamenti autolimitanti.
- **Perforazione** del diverticolo e addome acuto
- **Occlusione intestinale**, conseguente a stenosi dovuta alla flogosi pericolica, alla compressione ascessuale o alla fibrosi derivante da ripetuti episodi di diverticolite. L'occlusione intestinale può manifestarsi con nausea e vomito.

Diagnosi

Oltre ad anamnesi, esame obiettivo ed esami ematochimici, per confermare la diagnosi è necessario eseguire un **esame radiologico o endoscopico**.

L'ecografia, eseguita da un operatore esperto, può essere usata come test diagnostico di primo livello, dal momento che permette di visualizzare le condizioni della parete intestinale, inclusi eventuali ispessimenti, raccolte di fluidi e ascessi.

Tramite la **TC con mdc** è possibile ottenere immagini utili per la valutazione della malattia diverticolare, complicata o meno; permette anche di effettuare una ricostruzione 3D.

La **colonoscopia** è utile per la diagnosi differenziale e per un eventuale trattamento in caso di sanguinamento, ma deve essere eseguita con attenzione perché presenta un elevato rischio di perforazione. La valutazione istologica su biopsie prelevate endoscopicamente ha un ruolo limitato nella diagnosi di malattia diverticolare e serve principalmente ad escludere altre condizioni.

La clinica della malattia diverticolare va in diagnosi differenziale con: SII, MICI, appendicite, colite ischemica, neoplasia del colon-retto e patologie ginecologiche, come rottura cisti ovarica e torsione ovarica.



Terapia

Nella **diverticolosi asintomatica** è consigliato l'incremento di fibre con la dieta e lo svolgimento di attività fisica regolare.

Nei pazienti con **diverticolite non complicata** l'uso di rifaximina, antibiotico orale non assorbibile, associato a fibre, riduce i sintomi.

Nelle forme di **diverticolite complicata** è necessaria l'ospedalizzazione, il riposo intestinale, la somministrazione di fluidi in vena e la terapia con antibiotici ad ampio spettro. Se presente un ascesso > 4 cm va drenato, sotto guida eco/TC, prima dell'intervento.

In caso di **emorragia o perforazione** si deve eseguire un intervento di resezione intestinale in emergenza, che prevede in primo luogo il confezionamento di una colostomia cutanea di protezione e solo dopo alcuni mesi il ripristino della continuità intestinale.

L'intervento di resezione intestinale in elezione, indicato in pazienti con **fistole, stenosi** o in pazienti con **condizioni che predispongono a complicate**, come insufficienza renale cronica, terapia con immunosoppressori e malattie del collagene, prevede il confezionamento di una stomia colo-colica senza necessità di una stomia di protezione temporanea. Gli interventi in elezione sono sempre più eseguiti in laparoscopia.

NEOPLASIA DEL COLON-RETTO

Le neoplasie del colon-retto comprendono sia forme benigne, come gli adenomi, che forme maligne, in particolare il cancro colonrettale, che solitamente sono precedute da lesioni pre-maligne.

POLIPI

I polipi sono **protrusioni macroscopicamente visibili sulla superficie della mucosa intestinale, con dimensioni variabili da pochi millimetri ad alcuni centimetri**. Possono essere **singoli o multipli** e da un punto di vista macroscopico possono essere classificati in:

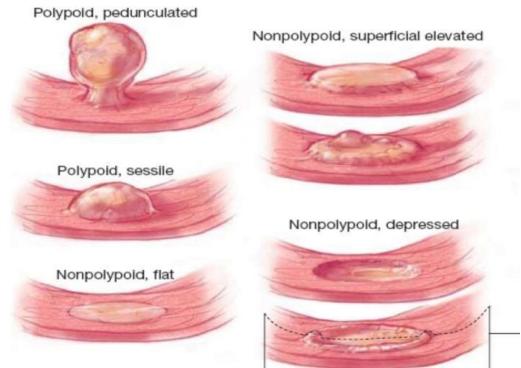
- **Sessili**, forniti di una larga base di impianto
- **Peduncolati**, dotati di peduncolo

I polipi possono essere costituiti da lesioni congenite, lesioni infiammatorie, neoplasie benigne e neoplasie maligne, pertanto si distinguono:

- **Polipi mucosi neoplastici** → sono costituiti dai polipi adenomatosi e dagli adenomi serrati e sono lesioni neoplastiche benigne, che però possono cancerizzare
- **Polipi mucosi non neoplastici** → comprendono i polipi infiammatori, i polipi iperplastici e i polipi amartomatossi. I polipi infiammatori, tipici delle malattie infiammatorie croniche intestinali, e i polipi iperplastici, tipici degli anziani, sono privi di potenziale maligno.
- **Lesioni sottomucose** → lipomi, leiomiomi, fibromi, noduli linfoidi, carcinoidi benigni

Quando sono presenti più di 20 polipi si parla di poliposi.

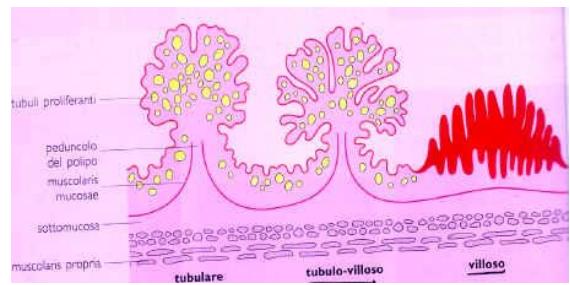
Le neoplasie colon-rettali possono presentarsi anche come **lesioni non polipoidi**, quindi lesioni piatte o depresse.



Nel 45-50% dei casi i polipi sono localizzati nel retto-sigma, nel 35-40% dei casi nel colon trasverso e discendente e nel 15-20% nel cieco e nel colon-ascendente.

Polipi adenomatosi

I polipi adenomatosi sono lesioni neoplastiche benigne classificabili, da un punto di vista istologico, in: **tubulari**, **tubulo-villose e villose**. In base alle atipie strutturali e citologiche viene definito il **grado di displasia**. La presenza di una displasia di altro grado, senza l'invasione della base o del peduncolo, rappresenta un quadro di carcinoma intraepiteliale o *in situ*, la cui asportazione risulta di fatto curativa.



Gli adenomi villosi, tipici del retto, si presentano come lesioni non peduncolate con una superficie vellutata a forma di cavolfiore e hanno dimensioni maggiori rispetto a quelli tubulari e tubulo-villosi.

La potenzialità maglina dei polipi adenomatosi dipende dal grado di displasia, dalle dimensioni, dalla presenza della componente villosa e dal numero.

La maggior parte dei casi di cancro del colonretto deriva proprio da adenomi preesistenti, che impiegano circa 10-12 anni per completare la trasformazione in lesioni maligne.

Polipi serrati

La configurazione serrata indica il profilo dentellato, seghettato, della cripta, dovuto all'improprio accumulo di cellule epiteliali che si organizzano in formazioni endoluminali. Si possono avere alterazioni displastiche,

che risultano minime nei polipi serrati sessili. Si tratta sempre di adenomi con potenziale evolutivo in lesioni maligne.

Rischio di malignità

Il rischio di malignità di un polipo dipende da:

- **Dimensioni > 2 cm**
- Tipo istologico: rischio maggiore per **polipi villosi o serrati**
- **Grado di displasia elevato**
- **Pit pattern mucoso**: si tratta di una classificazione istologica ideata in Giappone; si basa sull'uso di coloranti, come il blu di metilene o il cristalvioletto, che vengono iniettati sotto al polipo, in modo da poterne osservare l'istologia in vivo e decidere come procedere. Si riconoscono 5 gradi: il grado I corrisponde alla mucosa normale e il grado V al carcinoma.

Clinica degli adenomi

La maggior parte degli adenomi è **asintomatica** e riscontrata durante lo screening per il cancro al colonretto o durante indagini diagnostiche eseguite per un altro scopo.

I sintomi e segni associati ad adenoma, soprattutto se di dimensioni > 1 cm, sono:

- **Anemia**
- Sangue occulto nelle feci o episodi di **rettorragia**
- **Cambiamenti improvvisi della defecazione**
- **Dolori addominali**
- **Prolasso rettale**
- **Occlusione intestinale**

Gli adenomi villosi possono essere associati a **sindrome ipersecreziva** caratterizzata da ipokaliemia e marcata secrezione di muco.

Poliposi adenomatosa familiare

Le poliposi sono distinte in ereditarie e non ereditarie. Le poliposi familiari sono rare condizioni ereditarie associate ad un rischio elevato di sviluppare neoplasie maligne.

La poliposi adenomatosa familiare è una **patologia ereditaria autosomica dominante** (1/10.000 nascite) **caratterizzata dalla presenza di centinaia e migliaia di polipi adenomatosi nel tubo digerente**, soprattutto nel colon-retto, ma anche nello stomaco e nel duodeno.

Esiste una variante attenuata della patologia in cui si riscontrano meno di 100 polipi totali.

Sono presenti anche **varianti**, rare, **associate a sintomi extra-intestinali**:

- Sindrome di Gardner → poliposi adenomatosa familiare associata a osteomi e tumori benigni dei tessuti molli, come lipomi, fibromi, desmoidi, ecc.
- Sindrome di Turcot → poliposi adenomatosa familiare associata a tumori cerebrali, come medulloblastoma

La base genetica della poliposi adenomatosa familiare è la **mutazione del gene APC**, oncosoppressore localizzato sul cromosoma 5; la presenza di questa mutazione comporta un **rischio di sviluppare adenocarcinoma del 100%**, pertanto è importante la diagnosi molecolare e la sorveglianza endoscopica. Il cancro si sviluppa infatti in età giovanile-adulta, qualche anno dopo la comparsa dei polipi. La presenza dei polipi rende necessario organizzare l'intervento profilattico in elezione.

Type	Schematic	Endoscopic	Description	Suggested Pathology
I			Round pits.	Non-neoplastic.
II			Stellar or papillary pits.	Non-neoplastic.
IIIa			Small tubular or round pits that are smaller than the normal pit.	Neoplastic.
IIIb			Tubular or roundish pits that are larger than the normal pits.	Neoplastic.
IV			Branch-like or gyrus-like pits.	Neoplastic.
Va			Irregularly arranged pits with type IIIa, IIIb, IV type pit patterns.	Neoplastic (invasive).
Vb			Non-structural pits.	Neoplastic (massive submucosal invasive).

Esiste anche una forma di poliposi adenomatosa familiare recessiva legata alla mutazione del gene MUTYH.

Poliposi amartomatose ereditarie

La **sindrome di Peutz-Jeghers** (mutazione di STK11) e la **poliposi giovanile** (mutazione di BMPR1A o di SMAD4) sono **patologie autosomico dominanti nelle quali i polipi sono di tipo amartomatoso** e possono portare a sanguinamento, intussuscezione e ostruzione. I polipi si sviluppano soprattutto a livello di colon nella poliposi giovanile e nell'intestino tenue nella sindrome di Peutz-Jeghers, in quest'ultimo caso si osservano anche macchie pigmentate muco-cutanee a livello di labbra, bocca e cute e un aumentato rischio di neoplasie a pancreas e mammella.

Entrambe le condizioni correlano con un **aumentato rischio di sviluppare cancro del colon-retto**.

La terapia consiste nella asportazione dei polipi e/o dei segmenti intestinali interessati.

Diagnosi

La diagnosi di polipi viene eseguita tramite **colonoscopia o colonoscopia virtuale** (colografia-TC), quest'ultimo esame non è invasivo, ma non permette di identificare polipi di dimensioni < 5mm, pertanto viene usato principalmente in pazienti con pregressa malattia diverticolare, in cui la colonoscopia può portare a complicanze.

Ogni due anni si effettua in Italia, lo **screening** sulla popolazione di età compresa tra 50 e 70 anni, mediante l'**esame del sangue occulto fecale** e i pazienti che risultano positivi vengono indirizzati verso la colonoscopia.

Terapia

Per la **resezione endoscopica** dei polipi si usano:

- **Ansa diadermica** → si tratta di un sottile filo di metallo, in cui passa la corrente generata dall'elettrobisturi, che permette di eseguire la polipectomia.
- **Ago da 23G** → ago impiegato per iniettare liquidi nella sottomucosa del polipo, in modo da separarla dalla mucosa: questo facilita la rimozione del polipo con ansa diadermica e limita il sanguinamento.
- **Clip** → graffetta metallica usata per chiudere la base di tagli della polipectomia o arrestare eventuali emorragie

Nei polipi peduncolati l'ansa diadermica viene posta direttamente alla base del peduncolo, mentre nei polipi sessili si rende necessaria prima l'iniezione di liquidi attraverso l'ago da 23G, in modo da rilevare la lesione e facilitare l'azione dell'ansa diadermica. Dopo la rimozione vengono applicate le clip, che si staccheranno poi autonomamente.

Se la lesione è infiltrante si rende necessario l'intervento chirurgico.

In alcuni casi la lesione viene identificata come un adenocarcinoma in seguito a polipectomia, in questi casi si stabilisce se è necessario un ulteriore intervento chirurgico di resezione analizzando il terzo distale della sottomucosa e i vasi, sia sanguigni che linfatici: se non c'è infiltrazione neoplastica nel porzione distale della sottomucosa e nei vasi allora la polipectomia si è rilevata curativa.

NEOPLASIE MALIGNE – CANCRO DEL COLON-RETTO

Il cancro del colon e del retto, **CCR**, costituisce il **95% di tutti i tumori maligni del colon**, ma in questa categoria rientrano anche linfoma maligno, sarcoma e tumori metastatici.

Il cancro del colon-retto è al **terzo posto per incidenza tra le neoplasie nell'uomo e al secondo posto nella donna**, con una **sopravvivenza a 5 anni dalla diagnosi di circa il 50%**, anche perché spesso la diagnosi è posta in fase avanzata. L'incidenza risulta maggiore in Giappone e minore in paesi africani.

Nella maggior parte dei casi i cancri colon-rettali **si sviluppano a partire da polipi adenomatosi**, pertanto l'identificazione e la rimozione endoscopica dei polipi riduce significativamente il rischio di cancro.

Fattori di rischio

- Età > 50 anni
- Familiarità/ereditarietà → storia familiare di CCR, poliposi familiari, sindrome di Lynch
- Malattie infiammatorie croniche intestinali
- Acromegalia
- Immunodeficienza
- Sovrappeso e obesità (elevato rischio in pazienti con BMI > 30)
- Dieta ipercalorica, iperlipidica e povera di fibre → il ridotto contenuto di fibre rallenta il transito intestinale e comporta un contatto prolungato degli acidi biliari e dei loro metaboliti, potenzialmente mutageni, con l'epitelio intestinale
- Vita sedentaria
- Alcol e fumo

Sembra invece che l'aspirina abbia un ruolo protettivo.

Sequenza adenoma-carcinoma

Nella cancerogenesi del colon-retto si distinguono due fasi: una **prima fase**, detta **di iniziazione**, che segna il passaggio dall'epitelio normale all'adenoma, e una **seconda fase, di promozione**, che segna il passaggio dall'adenoma all'adenocarcinoma. Questa progressione è determinata dall'accumularsi di mutazioni a carico di oncogeni, oncosoppressori e geni implicati nella riparazione del DNA.

Attualmente si riconoscono **3 vie patogenetiche alternative** per lo sviluppo dell'adenocarcinoma del colon-retto, tutta accumunata dall'alterazione precoce del sistema APC-β-catenina:

❖ Instabilità cromosomica

L'instabilità cromosomica, o CIN, è la più frequente via patogenetica nelle forme sporadiche di cancro e caratterizza la poliposi adenomatosa familiare.

Nell'epitelio normale si verifica la mutazione di APC, fisiologicamente implicato nei processi di degradazione della β-catenina, di conseguenza la β-catenina si accumula a livello citoplasmatico, migra a livello nucleare e induce la trascrizione di oncogeni, portando ad iperproliferazione. Successivamente si verifica la mutazione di K-RAS, che porta alla formazione di adenomi. Si susseguono poi mutazioni di p53, SMAD4 e la perdita di funzione dei geni oncosoppressori localizzati sul braccio lungo del cromosoma 18. Ciò esita nella formazione del carcinoma.

I tumori associati a questa condizione sono più spesso localizzati nel colon sinistro.

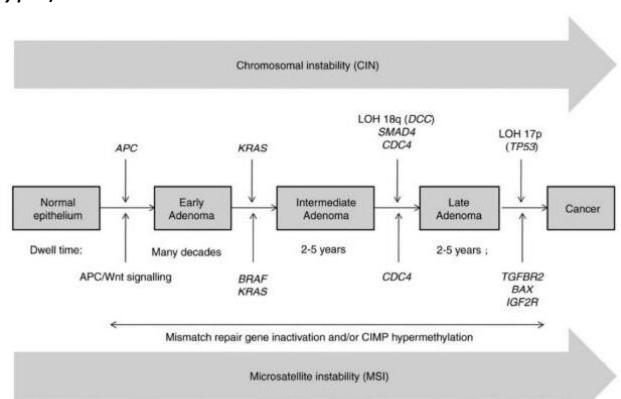
❖ Instabilità dei microsatelliti

L'instabilità dei microsatelliti, MSI, è dovuta a ipermetilazione o mutazione dei geni deputati alla correzione degli errori replicativi del genoma. I microsatelliti sono sequenze ripetute presente a livello di regioni codificant per oncosoppressori, pertanto questa condizione porta a numerose mutazioni. I cancri associati a MSI si trovano solitamente nel colon prossimale.

❖ Ipermetilazione

Si parla di CIMP (*CpG islands methylator phenotype*) e si ha nel momento in cui si verifica l'ipermetilazione, con conseguente silenziamento, di numero geni, soprattutto oncosoppressori (spesso risulta mutato B-RAF con conseguente inibizione dell'apoptosi). I CCR associati a questa condizione si sviluppano tipicamente a partire da adenomi serrati.

Le mutazioni ereditarie, germinali, sono responsabili delle forme ereditarie di cancro, mentre le mutazioni somatiche, acquisite, determinano le forme sporadiche, che rappresentano la maggioranza.



Sindrome di Lynch

La sindrome di Lynch, o *Hereditary non polyposis colorectal cancer* – HNPCC, è una **forma di cancro colon-rettale autosomica dominante ad alta penetranza e rappresenta il 3-5% di tutti i casi di CCR.**

Alla base della neoplasia, che risulta istologicamente aggressiva ma con evoluzione clinica abbastanza favorevole, vi è l'**instabilità dei microsatelliti**. Il cancro insorge mediamente prima dei 44 anni, in sede prossimale rispetto alla flessura splenica e vi si associa anche la presenza di neoplasie extra-coliche, come tumori all'ovaio, all'uretere, all'endometrio e alla pelvi.

L'analisi genetica deve essere eseguita se:

- Paziente con CCR ha meno di 50 anni
- Sono presenti tumori sincroni o metacroni del colon-retto o altri tumori tipicamente associati a HNPCC
- Familiare affetto da HNPCC

I soggetti portatori della mutazione genetica devono iniziare lo screening endoscopico intorno ai 20 anni.

Clinica

I sintomi dipendono dallo stadio e dalla sede della neoplasia.

In caso di neoplasia del cieco o del colon destro la sintomatologia compare più tardivamente e i primi segni possono essere: anemia, astenia, calo ponderale e dispnea da sforzo.

La sintomatologia tipica di neoplasia al colon sinistro o al retto è data da: sanguinamenti, fastidio addominale e tenesmo.

La comparsa di massa addominale palpabile, dolore addominale crampiforme, modifiche dell'albo e disturbi urogenitali è solitamente tardiva.

I sintomi più comuni in caso di CCR sono:

- **Sanguinamento occulto**
- **Sanguinamento rettale**
- **Anemia**
- **Dolore addominale**
- **Calo ponderale**
- **Stipsi, diarrea, pseudo-diarrea** (molte scariche diarroiche ma di piccola entità, poiché vi è una subocclusione)
- **Nausea e vomito**
- **Tenesmo**

Le principali **complicanze** sono: sanguinamento intestinale, acuto e cronico, occlusione intestinale, perforazione, compressione ed invasione di strutture limitrofe e metastasi, locali e a distanza.

Diagnosi

In caso di rettorragia e tenesmo rettale il primo approccio consiste nell'**esplorazione rettale**, ma la conferma diagnostica in caso di sospetto clinico è facilmente ottenibile tramite **colonoscopia**, che permette di visualizzare la lesione ed effettuare **biopsie**.

Il dosaggio degli antigeni tumorali, come l'antigene carcino-embrionario, ha un'utilità limitata.

Solo in alcuni casi la neoplasia è asportabile completamente endoscopicamente, solitamente è richiesto l'intervento chirurgico.

Diagnosi differenziale

Un CCR sintomatico può inizialmente essere confuso con diverse patologie.

Il sanguinamento intestinale può far pensare ad emorroidi, ragadi anali, diverticolosi del colon, angiodisplasie, malattie infiammatorie. Le alterazioni dell'alvo possono far sospettare sindrome

dell'intestino irritabile, malattia diverticolare e malattie infiammatorie. Il dolore addominale può far pensare a malattie infiammatorie, ischemiche e funzionali.

La **stadiazione** è fondamentale per definire la prognosi e scegliere il trattamento terapeutico adeguato. Per la stadiazione si usa solitamente la **TC-addomino-pelvica** e il sistema TNM o la classificazione Dukes:

- Stadio I – Dukes A → T1-2, N0, M0; sopravvivenza a 5 anni pari a 80-100%, non c'è necessità di chemioterapia neoadiuvante
- Stadio II – Dukes B → T3-4, N0, M0; sopravvivenza a 5 anni pari a 50-75%
- Stadio III – Dukes C → T1-4, N1-3, M0; sopravvivenza a 5 anni 30-50%
- Stadio IV – Dukes D → T1-4, N1-3, M1; sopravvivenza a 5 anni pari al 5%

Terapia

Il trattamento chirurgico consiste nella **rimozione della massa tumorale, dei linfonodi satelliti, delle metastasi resecabili e di eventuali organi contigui infiltrati**. Sono state introdotte anche tecniche di resezione laparoscopiche, associate ad un minor dolore post-operatorio, ad una più rapida ripresa e ad un ridotto tempo complessivo di degenza.

Trattamenti complementari alla chirurgia non curativa sono la **chemioterapia**, la **radioterapia** e **l'immunoterapia**.

Dopo la chirurgia si eseguono controlli endoscopici periodici; per monitorare la terapia e il follow-up si può ricorrere anche al dosaggio dei marcatori tumorali, che però non possono essere adoperati per la diagnosi.

Prevenzione

L'alta incidenza della patologia, l'elevata mortalità associata e la lenta sequenza evolutiva adenoma-carcinoma, fanno di questa neoplasia una patologia ideale per realizzare misure di prevenzione.

La **prevenzione primaria** è diretta alla popolazione generale e ha come obiettivo la rimozione dei fattori di rischio associati allo sviluppo del cancro.

La **prevenzione secondaria** punta invece a diagnosticare precocemente un eventuale adenoma:

- Nella popolazione con rischio generico ed età > 45 anni più essere usato il test per rilevare sangue occulto nelle feci, da eseguire autonomamente a casa ogni 2 anni. Questo test non permette di fare diagnosi, ma permette di selezionare gli individui che dovranno sottoporsi a colonoscopia.
- Nella popolazione ad alto rischio, per presenza di fattori di rischio specifici, è necessario eseguire direttamente la colonoscopia, con frequenza variabile in base al rischio stesso

Caso clinico

Paziente si presenta con dolore addominale e alvo chiuso e feci e gas; l'addome risulta dolente alla palpazione, teso, espanso e alla percussione il suono è ipertimpanico. La TC evidenzia una occlusione intestinale e gli esami di laboratorio uno squilibrio elettrolitico dovuto all'accumulo di liquidi nell'intestino. Le occlusioni intestinali vengono solitamente risolte chirurgicamente se localizzate a livello di colon destro ed endoscopicamente, mediante stent autoespandibile, se localizzate a livello di colon sinistro.

La TC del paziente evidenzia anche una massa metastatica a livello di fegato, pertanto in sala operatoria si esegue una colonoscopia che evidenzia un carcinoma completamente occludente a livello di sigma.

MORBO DI CROHN

Il morbo di Crohn è una **malattia infiammatoria cronica intestinale**, ad eziologia sconosciuta, caratterizzata da **lesioni che possono interessare qualsiasi segmento del tubo digerente**, dalla bocca all'ano, anche se solitamente si localizzano a livello di ileo distale e colon. Le lesioni sono caratterizzate da una **distribuzione segmentaria**, con aree lese intervallate da aree esenti da alterazioni, e dal fatto che **la flogosi interessa tutto lo spessore della parete** dell'organo.

Le lesioni possono essere di diverse tipologie:

- Fibrostenosanti, frequentemente associate ad ostruzioni
- Penetranti, associate allo sviluppo di ascessi
- Infiammatorie

Queste diverse caratteristiche delle lesioni possono coesistere nello stesso paziente o evolvere l'una nell'altra. Inoltre, la malattia di Crohn si caratterizza per un'elevata tendenza allo sviluppo di recidive dopo l'intervento chirurgico, soprattutto vicino all'area dell'anastomosi.

Il morbo di Crohn risulta più frequente nei paesi ad elevato sviluppo socioeconomico, come America e Europa, e più rara nei paesi in via di sviluppo, dato che suggerisce il ruolo di fattori ambientali nell'eziopatogenesi. In Italia l'incidenza è di 6,9 casi su 100.000 abitanti all'anno, senza significative differenze tra uomini e donne, e negli ultimi 25 anni si è osservato un aumento dell'incidenza.

Si hanno **due picchi di incidenza**, uno tra i 15 e i 40 anni e uno tra i 50 e i 60 anni; nel corso degli ultimi decenni si è osservata una riduzione dell'età di diagnosi.

Nonostante l'eziologia della malattia sia sconosciuta sono stati identificati alcuni **fattori di rischio**:

- Familiarità: il 12% dei pazienti affetti ha un consanguineo di primo o secondo grado affetto da Crohn o rettocolite ulcerosa. Si pensa che i geni coinvolti siano varianti dei geni codificanti per il recettore di IL-23, geni coinvolti nell'autofagia, come ATG16L1, geni codificanti per GTPasi coinvolte nell'immunità, ecc. Si osserva una maggiore incidenza tra gli ebrei ashkenaziti.
- Fumo di sigaretta: si associa anche ad un decorso più severo e ad una recidiva post-chirurgica precoce
- Appendicectomia
- Uso di contraccettivi orali
- Uso di antibiotici nell'infanzia
- FANS
- Abitudini alimentari, come una dieta ricca di grassi

Aspetto macroscopico delle lesioni

Le principali caratteristiche delle lesioni sono:

- **Possibile coinvolgimento di qualsiasi tratto del canale alimentare**
- **Segmentarietà**
- **Interessamento di tutti gli strati della parete**

Sebbene le lesioni possa interessare qualsiasi tratto del canale alimentare risultano più frequenti a livello di ileo distale (30-40%), ileo distale e colon (40-55%) o solo a livello di colon (5-10%).

Il quadro macroscopico include un **ispessimento della parete**, secondario ad edema, infiltrato infiammatorio e fibrosi, e **ulcere serpiginose** che si estendono anche in profondità.

La presenza delle ulcere estese in profondità predisponde alla formazione di **fistole e aderenze**, mentre l'ispessimento della parete e la fibrosi possono portare a **stenosi** di gravità variabile.

La **malattia infiammatoria** si caratterizza per la presenza di un **ispessimento della parete** dovuto all'infiammazione con **ulcere aftoidi**, tipiche della patologia di recente insorgenza, o **lesioni ulcerative profonde e circondate da aree di mucosa edematoso**, rilevata, che conferiscono alla superficie dell'organo il tipico aspetto a selciato, detto **cobblestone**.

La **malattia fibrostenosante** si caratterizza per la presenza di **stenosi**, singole o multiple e di lunghezza variabile, dovute all'ispezzimento infiammatorio della parete o all'esito fibrotico delle ulcerazioni.

La **malattia fistolizzante** è caratterizzata dalla presenza di **fistole**, che originano dalle fissurazioni o dalle aderenze determinate dalla flogosi della sierosa e possono essere entero-enteriche, entero-cutanee, entero-vesicali, entero-ureterali o retto-vaginali. In alcuni casi le fistole terminano a fondo cieco nel retroperitoneo o nel mesentere e danno vita a **raccolte ascessuali**.

Aspetto microscopico delle lesioni

La flogosi della parete è caratterizzata da **aggregati di cellule infiammatorie**, soprattutto macrofagi e linfociti T, a distribuzione focale e contemporanea in multipli strati parietali.

Si ha anche la presenza di **granulomi**, costituiti da cellule epitelioidi e cellule giganti del Langerhans, privi di aree di necrosi. Il mancato riscontro dei granuli non consente però di escludere la diagnosi di morbo di Crohn, poiché essi non sono presenti in tutti i pazienti.

Eziopatogenesi

L'eziologia della patologia è sconosciuta, ma le attuali conoscenze suggeriscono che, **in soggetti geneticamente predisposti, una inappropriata risposta immunitaria nei confronti del microbiota possa indurre e/o perpetuare il processo infiammatorio**.

Nei pazienti affetti da morbo di Crohn è stata infatti evidenziata una condizione di **disbiosi**, caratterizzata da:

- Riduzione di Bacteriodes e Firmicutes
- Aumento di Gammaproteobacteria e Actinobacteria
- Riduzione di Faecalibacterium prausnitzii, batterio commensale con proprietà anti-infiammatorie
- Aumento di E. Coli aderenti invasivi, in grado di invadere la mucosa, sopravvivere e replicarsi all'interno dei macrofagi, determinando una aumentata produzione di TNF- α
- Relativa espansione di alcune specie virali e fungine

Il ruolo del microbiota è testimoniato dal fatto che terapie in grado di modularlo possono modificare l'attività della malattie e la creazione di una stomia protettiva riduce il rischio di recidiva post-chirurgica.

Da un punto di vista immunitario si rileva la presenza di una **risposta cellulo-mediata, basata su macrofagi e linfociti T**, che porta alla produzione di citochine pro-infiammatorie: INF- γ , TNF- α , IL-12, IL-18, IL-21.

Sono stati **identificati diversi geni associati** con le malattie infiammatorie croniche intestinali in generale e anche nello specifico con il morbo di Crohn: si tratta di geni coinvolti nella processazione delle componenti batteriche, nella funzionalità dello strato mucoso dell'epitelio, nell'immunità innata e nella risposta immunitaria Th-17. Il fatto che la patologia sia ereditaria solo in una ridotta percentuale dei casi sottolinea però l'importanza anche di fattori epigenetici ed ambientali.

Presentazione clinica

La malattia di Crohn può avere esordio, sintomi e decorso clinico estremamente variabili.

Nel 10% dei casi la malattia ha un **esordio acuto**, che **simula un'appendicite**.

In alcuni pazienti, l'esordio della classica sintomatologia è **preceduto dalla comparsa di patologie peri-anali e manifestazioni extra-intestinali** cutanee, articolari, oculari o epatiche.

Nella maggior parte dei pazienti si hanno sintomi caratteristici, ma non specifici, quali: **dolore addominale, diarrea con o senza sangue, calo ponderale, febbre e astenia**.

Il tempo di latenza tra insorgenza della sintomatologia e diagnosi è mediamente di 8-9 mesi, ma può arrivare anche a 4 anni.

La manifestazione clinica dipende da:

- Caratteristiche delle lesioni → sede, estensione, tipologia, durata, complicanze

- Caratteristiche dell'ospite → età, sesso, stile di vita, fumo, condizioni psicosociali, familiarità

Il sintomo più frequente è rappresentato dal **dolore addominale associato a diarrea cronica**.

Il dolore può manifestarsi anche di notte e non regredisce con l'evacuazione, se continuo è espressione di flogosi e fistolizzazione, mentre se ricorrente indica la presenza di stenosi e dilatazione delle anse intestinali.

La diarrea cronica può essere diretta espressione delle lesioni o essere dovuta a malassorbimento di Salì biliari, tipico dei pazienti con resezione ileale.

Rettorragia e tenesmo sono associati a lesioni del retto-sigma.

La **febbre** può essere associata all'attività della malattia o alla presenza di raccolte ascessuali.

L'ispessimento della parete e la presenza di complicanze possono portare a **masse addominali palpabili**.

Il **calo ponderale** può essere secondario a ridotto apporto calorico, malassorbimento o aumentato consumo secondario alla flogosi; in età pediatrica il **ritardo della crescita** è un tipico segno della malattia.

Le **malattie peri-anali** possono precedere di anni l'insorgenza della patologia e hanno un andamento cronico recidivante.

Le manifestazioni extra-intestinali comprendono:

- **Manifestazioni articolari**: artrite periferica, spondilite anchilosante, sacroileite
- **Manifestazioni cutanee**: eritema nodoso, pioderma gangrenoso
- **Manifestazioni oculari**: uveite, iridociclite, episclerite

Si possono avere poi **complicanze epatobiliari**, come la colangite sclerosante primitiva, **calcolosi biliare**, **calcolosi renale** (secondarie a malassorbimento) e **complicanze tromboemboliche**.

Il decorso clinico della malattia è caratterizzato dall'**alternanza di periodi di riacutizzazione e periodi di remissione**. Nello corso della malattia si possono sviluppare complicanze che richiedono interventi di resezione intestinali, i quali sono però seguiti, dopo un tempo variabile, dalla ricomparsa di recidive, non per forza sintomatiche.

Il decorso clinico risulta più severo in caso di esordio giovanile della patologia, presenza di lesioni estese anche all'intestino tenue prossimale, fenotipo fistolizzante, presenza di patologie perianali e necessità di steroidi già all'esordio.

Oltre a fistole, ascessi, emorragie, perforazioni ed occlusioni, una complicanza rara ma possibile e rappresentata dallo sviluppo di un adenocarcinoma nella sede di flogosi.

Diagnosi

La diagnosi di morbo di Crohn si basa su anamnesi, esame obiettivo, esami ematochimici, esami radiologici, endoscopico ed istologici, ma risulta abbastanza complessa.

È necessaria una attenta **diagnosi differenziale** con:

- Rettocolite ulcerosa (retto sempre interessato, distribuzione continua, no fistole)
- Coliti e enterocoliti infettive
- Sindrome dell'intestino irritabile
- Linfoma
- Enterocoliti ischemiche e da radiazioni
- Carcinoma del colon
- Colite associata a malattia diverticolare
- Appendicite
- Endometriosi intestinale e pelvica
- Malattia celiaca e digiuno-ileite ulcerativa cronica non granulomatosa
- Malattie rare come amiloidosi, gastroenterite eosinofila e colite microscopica

In alcuni casi, circa 5%, non è possibile, almeno inizialmente, distinguere tra morbo di Crohn limitato al colon e rettocolite ulcerosa: nel caso in cui la diagnosi differenziale non sia possibile nemmeno dopo indagine istologica delle lesioni si parla di Colite non classificata, mentre si parla di Colite indeterminata quando non è possibile una diagnosi differenziale nemmeno dopo esame istologico del colon asportato.

Indagini biochimiche

Le indagini di laboratorio possono rilevare:

- Anemia ipocromica sideropenica o macrocritica
- Leucocitosi neutrofila, aumento di VES, PCR e mucoproteine
- Ipoalbuminemia, ipocolessolemia, ipotrigliceridemia, deficit di vitamina D, deficit di vitamina B12, deficit di acido folico
- Alterazioni elettrolitiche (secondarie a diarrea cronica)

L'esame culturale e parassitologico delle feci permette di escludere condizioni di natura infettiva.

L'aumento di calprotectina fecale depone per una malattia infiammatoria cronica e la sua valutazione può essere usata anche per monitorare la terapia.

Indagini endoscopiche

L'esame di riferimento è l'ileocolonscopia che permette di visualizzare la superficie della mucosa e di eseguire biopsie. L'esofagogastroduodenoscopia è raccomandata in caso di sintomi riferibili al tratto gastroenterico superiore, come nausea, vomito ed epigastralgie.

Un altro esame che può essere effettuato, soprattutto in presenza di sanguinamento occulto, è l'endoscopia con videocapsula; onde evitare che la videocapsula rimanga intrappolata in punti stenotici l'esame viene solitamente preceduto da una prova effettuata con capsula biodegradabile non registrante.

Indagini radiologiche

Sono cruciali per confermare la diagnosi e definire sede, estensione ed eventuali complicanze delle lesioni. TC ed entero-TC sono usata principalmente in pazienti con sintomatologia acuta per la diagnosi delle complicanze, mentre entero-MR ed ecografia sono indicata nelle indagini preliminari alla diagnosi e nel follow-up delle lesioni, dal momento che non sono invasive e non espongono a radiazioni.

L'RX-addome è indicato in caso di sospetta perforazione o sospetta occlusione.

Quadro clinico, reperti biochimici ed indagini strumentali concorrono anche a definire l'attività della patologia. L'**attività clinica della malattia** viene definita grazie a specifici indici, tra cui il più usato è il **Crohn's disease activity index**, CDAI, che si basa su:

- Numero di evacuazioni liquide/semiliquide
- Dolore addominale e sensazione globale complessiva negli ultimi 7 giorni
- Presenza di manifestazioni extraintestinali
- Assunzione di farmaci anti-diarroici
- Massa addominale
- Ematocrito
- Peso corporeo

Indice di attività della malattia di Crohn (CDAI)

P1. Numero di evacuazioni liquide o molli (nell'arco di una settimana)	2
P2. Dolore addominale quotidiano (nell'arco di una settimana)	5
P3. Benessere del paziente (nell'arco di una settimana)	7
P4. Presenza di complicanze	20
P5. Assunzione di difensolato o oppiacei come anti-diarroici	30
P6. Massa addominale	10
P7. Ematocrito	6
P8. Peso corporeo	1

$CDAI = (P1 \times 2) + (P2 \times 5) + (P3 \times 7) + (P4 \times 20) + (P5 \times 30) + (P6 \times 10) + (P7 \times 6) + P8$
≤150 remissione/151-219 attività lieve/220-450 attività moderata/>450 attività grave o molto grave



Un punteggio < 150 identifica pazienti in fase di

remissione, mentre un punteggio >

150 identifica pazienti in fase attiva.

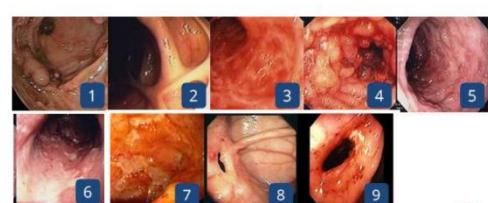
Esiste anche il corrispettivo indice endoscopico:

Indice di attività endoscopica del Crohn (CDEIS)

- | | | |
|-----------------------------|------------------------|-------------------------|
| 1. Pseudopolipo | 4. Edema della mucosa | 7. Ulcera profonda |
| 2. Ulcerazione cicatrizzata | 5. Ulcerazione aftoide | 8. Stenosi non ulcerata |
| 3. Eritema | 6. Ulcera superficiale | 9. Stenosi ulcerata |

	Rectum	Sigmoid & Left Colon	Transverse Colon	Right Colon	N/A	Results	Total
Deep ulcerations (12 present, 0 absent)	0	12	0	12	N/A	24	Total 1
Superficial ulcerations (0 absent, 2 absent)	6	6	6	6	N/A	24	Total 2
Surface involved by the disease (per 10 cm ²)	5.6	4.9	3.4	5.6	N/A	19.5	Total 3
Ulcerated surface (per 10 cm ²)	0.7	0.5	0.9	0.4	N/A	2.5	Total 4
Total A = Total 3 + Total 4						19.5	Total A
Number of segments totally or partially examined (1-5)					n		
Total A divided by n						22.4	Total B
Quotient 3 if ulcerated stenosis anywhere, 0 if not						3	C
Quotient 3 if ulcerated stenosis anywhere, 0 if not						0	D
Total B + C + D						25.4	CDEIS

* Analog scales to be converted to numeric values.
Adapted from Mary PC, Modigliani R. Development and validation of an endoscopic index of the severity for Crohn's disease: a prospective multicentre study. Groupe d'Etudes Therapeutiques des Affections Inflammatoires de l'Appareil Digestif (GETAD). Gut 1993;36:6-10 with permission.



Terapia

Terapia medica

Non essendo nota l'eziologia della patologia **non esistono terapie curative**; la terapia medica punta a:

- Indurre la remissione (la remissione è definita *profonda* se è sia clinica che endoscopica)
- Mantenere la remissione
- Guarire o migliorare le ulcere intestinali
- Prevenire la recidiva post-chirurgica

I farmaci convenzionali più efficaci nell'indurre la remissione sono i **corticosteroidi**, in particolare metilprednisolone e prednisone, ma anche budesonide a rilascio ileale, solo nelle forme lievi; l'efficacia di questi farmaci può essere aumentata dalla sospensione dell'alimentazione orale e dalla somministrazione di antibiotici, come metronidazolo e ciprofloxacina. Una percentuale di paziente diviene però steroido-dipendente o refrattaria alla terapia.

Si può quindi ricorrere a **farmaci biologici**:

- Anticorpi monoclonali contro TNF- α → infliximab o adalimumab
- Anticorpi monoclonali contro alfa4/beta7 integrina → vedolizumab
- Anticorpi monoclonali contro IL-23 e IL-12 → ustekinumab

I farmaci biologici sono efficaci nell'indurre e nel mantenere la remissione, ma sono associati ad un aumentato rischio di infezioni, sia batteriche che virali, e al rischio di slatentizzare la tubercolosi, che deve quindi essere ricercata ed esclusa prima del trattamento.

Nel mantenimento della remissione, visti gli effetti collaterali degli anticorpi monoclonali, si preferisce usare **immunosoppressori convenzionali**, come azatioprina e metotrexato; talvolta si somministrano contemporaneamente biologici e immunosoppressori.

Per la prevenzione della recidiva post-chirurgica si usano prevalentemente mesolazina e azatioprina.

Alcuni antibiotici si rivelano temporaneamente efficaci nella riduzione dell'infiammazione intestinale e delle manifestazioni extra-intestinali dovute ad overgrowth batterico.

Nel caso di **complicanze anali** è fondamentale la terapia con farmaci biologici, da abbinare sempre ad un antibiotico. Nelle forme suppurative si ricorre alla chirurgia.

Terapia chirurgica

Le indicazioni chirurgiche comprendono le **complicanze acute e croniche e il fallimento della terapia medica**, in cui rientra la steroido-dipendenza.

L'intervento prevalente è la **resezione intestinale**: dal momento che spesso si eseguono interventi multipli nell'arco della vita del paziente è importante preservare il più possibile l'intestino durante la resezione. Una complicanza possibile della chirurgia è la **sindrome dell'intestino corto**, caratterizzata da insufficiente assorbimento alimentare.

Un evento relativamente frequente nella storia naturale della patologia è l'occlusione intestinale: inizialmente si deve provare a risolvere la complicanza in maniera non chirurgica tramite sondino nasogastrico e terapia anti-infiammatoria sistematica.

Una tecnica che permette di risolvere la stenosi senza asportare il tratto di intestino interessato è la **stricturoplastica**.

L'intervento chirurgico si rende necessario nel 70-80% dei pazienti entro 20 anni dalla diagnosi.

Le stenosi possono essere sia di natura fibrosa che di natura infiammatoria: quelle infiammatorie sono distinguibili poiché captano meglio il mezzo di contrasto e possono essere trattate con i farmaci biologici, mentre quelle fibre richiedono l'intervento chirurgico.

Prognosi

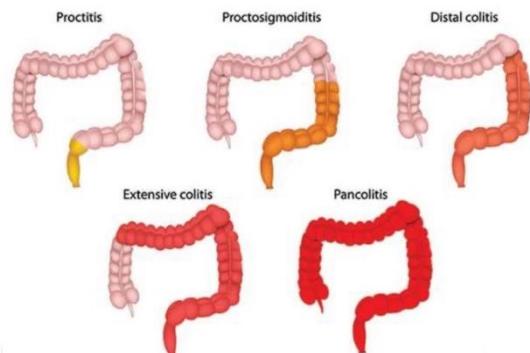
Il 20% dei pazienti ha una recidiva ogni anno, mentre il 65% recidiva con cadenza irregolare.

Pazienti giovani, non fumatori, con patologia prevalentemente infiammatoria e localizzata a livello di colon hanno una maggiore probabilità di rispondere positivamente alla terapia con anti-TNF.

RETTOCOLITE ULCEROSA

La rettocolite ulcerosa è una **malattia infiammatoria cronica intestinale caratterizzata da lesioni che interessano inevitabilmente il retto e possono poi estendersi prossimalmente in modo continuo e uniforme, fino ad interessare tutto il colon**. Infatti, si riconoscono diverse forme:

- Lesioni limitate al retto → proctiti
- Lesioni limitate al retto-sigma → proctosigmoiditi
- Lesioni estese fino alla flessura colica sinistra → colite sinistra
- Lesioni estese fino al colon trasverso → colite subtotale
- Lesioni estese fino al colon destro → pancoliti



L'estensione delle lesioni non varia solo da paziente a paziente, ma può variare anche nel singolo paziente nel corso dell'evoluzione della patologia. Il quadro clinico dipende da estensione ed intensità delle lesioni. Altra caratteristica delle lesioni è quella di **interessare solo lo strato superficiale della parete dell'organo, quindi solo la mucosa**.

La rettocolite ulcerosa è ubiquitaria, ma **più comune nei paesi occidentali industrializzati**; in Italia l'incidenza è di 5-10 casi su 100.000 abitanti all'anno. La patologia può insorgere in tutte le età, ma l'incidenza risulta aumentata **tra i 20 e i 40 anni**, con un secondo picco tra i 50 e i 70 anni, senza differenze di sesso. L'incidenza risulta maggiore negli ebrei ashkenaziti.

Il principale fattore di rischio è rappresentato dalla familiarità, ovvero dall'avere un parente affetto, mentre **fumo ed appendicectomia risultano fattori protettivi**.

Fusaroli non è d'accordo su definire il fumo un fattore protettivo.

Aspetto macroscopico delle lesioni

Caratteristiche delle lesioni sono la continuità e la superficialità.

La **mucosa** intestinale risulta **edematoso, iperemico e granulare**; si hanno **ulcere estese ma poco profonde**. In alcuni casi compaiono **lesioni polipoidi**, risultato di una esuberante rigenerazione epiteliale dei lembi delle ulcere.

Aspetto microscopico delle lesioni

La flogosi risulta tipicamente distribuita uniformemente e limitata a mucosa e strato superficiale della sottomucosa, solo nelle forme più gravi si può avere una estensione delle ulcere fino allo strato muscolare, con conseguente necrosi ischemica.

Si ha un **infiltrato infiammatorio** caratterizzato da granulociti neutrofili, linfociti, plasmacellule, macrofagi, eosinofili e mastociti. I neutrofili tendono ad invadere l'epitelio delle cripte, dando vita a **ascessi criptici**.

Tipiche sono **riduzione e distorsione delle cripte e riduzione del secreto delle cellule mucipare**.

Si possono innescare anche **processi displastici** che predispongono allo **sviluppo di adenocarcinoma**.

Eziologia

La rettocolite ulcerosa è una patologia ad **eziologica sconosciuta**. L'ipotesi attualmente più accreditata prevede una anomala risposta immune, in soggetti geneticamente predisposti, contro antigeni presenti nel lume intestinale, di origine alimentare o più probabilmente batterica. Attualmente non sono stati però identificati geni potenzialmente coinvolti, né particolari composizioni del microbiota associate.

Quadro clinico

La malattia è caratterizzata dall'**alternarsi di fasi di acuzie e periodi di quiescenza**.

I sintomi all'esordio sono solitamente lievi e progressivamente ingravescenti, anche se vi sono casi di esordio acuto, tipici di pazienti che presentano pancoliti già alla diagnosi.

Il sintomo caratteristico è il **sanguinamento rettale**, spesso associato a **tenesmo**, che possono rappresentare le uniche manifestazioni in caso di interessamento del solo retto, cosa che complica la diagnosi perché può indirizzare verso patologie perianali.

Se l'infiammazione è più estesa al sanguinamento si associa anche **diarrea**, anche notturna, e **dolore addominale**, che si allevia solo parzialmente con l'evacuazione.

Solo nei casi più gravi si osservano **distensione addominale e riduzione della peristalsi** intestinale.

Si possono avere anche **sintomi sistematici**: febbre, disidratazione, squilibri elettrolitici, tachicardia, anemia sideropenica a causa delle perdite ematiche, ipoalbuminemia, secondaria a proto-dispersione intestinale, e aumento degli indici di flogosi (VES, PCR). Durante le fasi più intense si possono avere anche leucocitosi, ipokaliemia e alcalosi metabolica.

L'attenta valutazione dell'intensità dei sintomi è fondamentale per la corretta impostazione terapeutica.

La **classificazione di Truelove-Witts** permette di distinguere la fase di attività in quattro forme, lieve, moderata, grave e fulminante:

Colite lieve	Colite moderata	Colite grave	Colite fulminante
< 4 evacuazioni/die	4-6 evacuazioni/die	> 6 evacuazioni/die	> 10 evacuazioni/die
Sanguinamento infrequente	Sanguinamento medio	Sanguinamento frequente	Sanguinamento profuso
Hb normale	Hb 75%-normale	Hb < 75% del normale	Anemia grave
VES normale	VES < 30	VES > 30	VES > 30
Temperatura normale	Temperatura normale/elevata	Temperatura elevata	Temperatura elevata
Frequenza cardiaca normale	Frequenza cardiaca normale	Frequenza cardiaca normale/elevata	Frequenza cardiaca elevata

Un altro indice utile nella classificazione della RCU è la calprotectina fecale, che risulta > 150-200 mcg/g nei casi gravi e fulminanti. Nelle forme fulminanti sarebbe più corretto parlare di movimenti intestinali e non di evacuazioni del momento che spesso esce solo sangue.

Generalmente si ha l'alternanza di fasi di acuzie e di fasi di remissione, ma in una percentuale di pazienti (10-20%) la malattia ha un andamento cronicamente attivo, privo di fasi di quiescenza; in altri casi ancora dopo l'iniziale fase di acuzie la patologia non dà più segni di sé, ma è probabile che in questo caso di trattarsi di altre forme di colite, come la colite acuta autolimitante.

Si possono avere poi diverse **complicanze**, sia a livello intestinale che extra-intestinale.

In alcuni casi il **sanguinamento rettale è talmente profuso da divenire un'emergenza**, che richiede trasfusioni e in alcuni casi l'intervento chirurgico.

Nella colite fulminante si possono avere segni di **sepsi sistemica**, con tachicardia e ipotensione.

La **perforazione intestinale** è un evento possibile, soprattutto in caso di **megacolon tossico** (dilatazione gassosa acuta del colon, solitamente trasverso, definita tramite RX se il calibro dell'organo < 6cm) e può richiedere un intervento chirurgico in urgenza.

Tra le **complicanze extra-intestinali** rientrano:

- Eritema nodoso, pioderma gangrenoso
- Episclerite, uveite
- Artrite periferica e spondilite anchilosante, quest'ultima non modifica la propria storia naturale in relazione alla flogosi intestinale, nemmeno dopo colectomia
- Steatosi epatica e colangite sclerosante, nemmeno quest'ultima è in relazione con l'attività della rettocolite ulcerosa

Le manifestazioni extra-intestinali possono talvolta precedere quelle intestinali.

Infine, la rettocolite ulcerosa è associata ad un **maggior rischio di neoplasia colonrettale**, pertanto si eseguono controlli endoscopici periodici con biopsie multiple, in modo da andare ad identificare precocemente la presenza di displasia: quando si identifica la presenza di displasia di altro grado si procede con colectomia.

Diagnosi

Esami di laboratorio

L'esame emocromocitometrico può evidenziare **anemia sideropenica** da perdita ematica cronica o **anemia da flogosi cronica**; l'anemia può essere talmente grave da richiedere emotrasfusioni.

L'innalzamento degli **indici di flogosi, leucocitosi e trombocitosi** sono reperti presenti solo nelle forme più gravi.

Per escludere che il quadro clinico sia dovuto a infezioni si eseguono **l'esame culturale e l'esame parassitologico delle feci**. Si ricercano anche infezioni da citomegalovirus o C. Difficile, poiché possono impattare sulla terapia. Prima di iniziare la terapia con immunosoppressori è necessario ricercare ed escludere infezioni virali o batteriche latente, che la terapia stessa potrebbe riattivare.

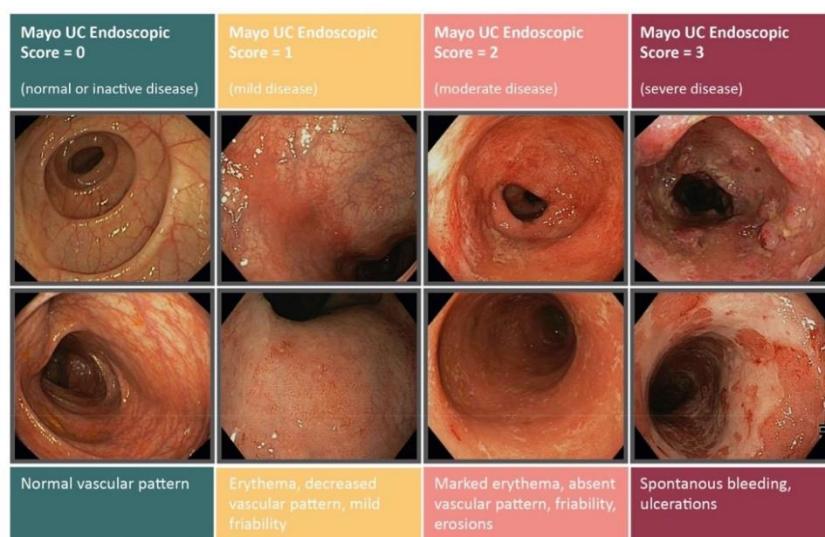
Un buon marker di infiammazione è rappresentato dal dosaggio della **calprotectina fecale**, proteina derivante dalla degranulazione dei neutrofili.

Indagini endoscopiche

L'esame fondamentale è **l'ileocoloscopia**, che permette di valutare l'estensione della patologia e la sua attività endoscopica e di prelevare **campioni biotecnici**, importanti per la conferma diagnostica.

Endoscopicamente la patologia viene classificata secondo il Mayo Score:

- Mayo 0 – malattia assente → pattern vascolare preservato
- Mayo 1 – malattia lieve → eritema, pattern vascolare rarefatto, fragilità della mucosa
- Mayo 2 – malattia moderata → eritema, erosioni, pattern vascolare assente
- Mayo 3 – malattia severa → ulcerazioni diffuse e sanguinamento spontaneo; non è prudente eseguire una colonoscopia totale e ci si limita ad una rettosigmoidoscopia diagnostica, la stadiazione verrà eseguita in maniera più accurata dopo terapia



Indagini radiologiche

L'RX-addome risulta importante nelle forme gravi per valutare distensione addominale (megacolon) e/o perforazioni.

Diagnosi differenziale

Vi sono coliti infettive, soprattutto batteriche ma non solo, che possono mimare la rettocolite ulcerosa.

Anche alcune patologie sessualmente trasmissibili possono dare quadri analoghi.

La diarrea sanguinolenta può essere dovuta anche ad emorroidi o ragadi.

Entrano in diagnosi differenziale anche malattia diverticolare, colite ischemica, sindrome dell'ulcera solitaria del retto, cancro colonrettale e ovviamente la malattia di Crohn.

Terapia

Terapia medica

La terapia medica punta a controllare e far regredire le fasi acute (terapia della fase acuta) e a mantenere lo stato di quiescenza della patologia (terapia di mantenimento).

Nella scelta della terapia della fase attiva sono molto importanti l'attività clinica della malattia e l'estensione delle lesioni, poiché influenzano il tipo di farmaco e la formulazione scelta.

Il trattamento delle **forme lievi-moderate** non richiede l'ospedalizzazione: i farmaci di prima scelta per il trattamento di queste forme sono gli **aminosalicilati**, in particolare la **mesalazina**, per via orale o rettale o in terapia combinata orale e rettale.

Nei pazienti refrattari alla terapia con salicilati si ricorre ai **corticosteroidi**.

Nel caso in cui si manifesti steroido-dipendenza si usano immuno-modulatori: **azatioprina o mercaptopurina**. Nelle forme steroido-dipendenti o steroido resistenti si usano gli **anticorpi monoclonali diretti contro TNF, integrine o citochine pro-infiammatorie**.

Il trattamento delle **forme gravi** (Schema Oxford) prevede:

- Ospedalizzazione e riposo
- Monitoraggio clinico-strumentale e medico-chirurgico invasivo
- Corticosteroidi endovenosi
- Infusioni di liquidi/elettroliti/emotrasfusioni
- Dieta a basso residuo o nulla per bocca
- Eparina a basso peso molecolare
- Terapia topica con mesalazina o steroidi
- Eventualmente antibiotici

Queste misure dovrebbero essere messe in atto per 5 giorni e in caso di mancata risposta il paziente andrebbe indirizzato verso l'uso dei farmaci biologici o l'intervento chirurgico.

La **terapia di mantenimento** prevede solitamente la somministrazione continua di **mesalazina**, per via orale o per via topica nelle forme limitate al retto e al colon sinistro.

Nei pazienti con numerose riacutizzazioni è indicata **l'azatioprina**, indicata anche nel mantenimento delle forme resistenti. Nella terapia di mantenimento si possono usare anche i **biologici**, soprattutto nei casi in cui essi sono stati usati per ottenere la remissione.

Terapia chirurgica

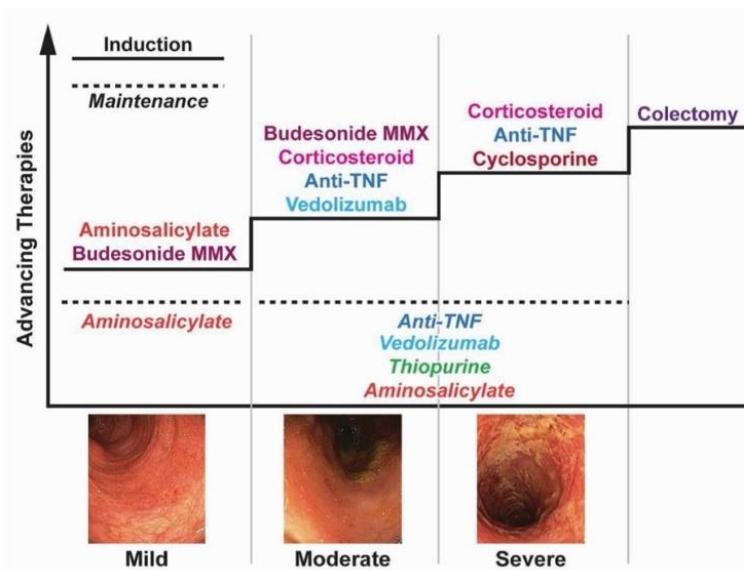
Circa il 15-20% dei pazienti con RCU necessitano di un intervento chirurgico a causa di complicanze o mancata risposta alla terapia medica; in caso di complicanze l'intervento è in urgenza, altrimenti in elezione. Dal momento che le lesioni interessano solo retto e colon la proctocolectomia è sostanzialmente curativa. Vi sono varie opzioni per il trattamento chirurgico:

- **Proctocolectomia restaurativa con pauch ileo-anale** → è l'intervento più usato e prevede la resezione del colon e la creazione di un serbatoio confezionato con l'ultimo tratto di ileo (pouch) che viene poi anastomizzato con il canale anale. L'intervento è solitamente effettuato in due tempi intervallati dalla creazione di una ileostomia escludente: la ricanalizzazione avviene in un secondo

momento. È eseguibile in laparoscopia e ha una mortalità < 1%, ma può presentare complicanze a breve termine, come la sepsi pelvica, e complicanza a lungo termine, in particolare la pouchite, probabilmente dovuta ad una risposta immunitaria nei confronti di una flora batterica alterata; la pouchite risponde solitamente bene al trattamento con antibiotici e probiotici e raramente richiede la demolizione del serbatoio. Subito dopo l'intervento si hanno circa 4-6 evacuazioni al giorno ed è abbastanza frequente l'incontinenza notturna, ma dopo il primo anno si ha un miglior risultato funzionale poiché l'intestino si adatta e aumenta la capacità del serbatoio.

- **Colectomia con anastomosi ileo-rettale** → consiste nella rimozione del colon, preservando il retto, e nella creazione di una anastomosi ileo-rettale; è indicata nei casi in cui il retto presenta una malattia in fase lieve o la diagnosi differenziale con Morbo di Crohn è dubbia o le caratteristiche anatomiche impediscono la creazione di una pouch ileale. La complicanza più comune è rappresentata dalla riaccensione della patologia a livello di moncone rettale.
- **Proctocolectomia con ileostomia** → rimozione chirurgica di colon, retto e ano con formazione di una ileostomia permanente.

Terapia step-up



8

ALTRÉ COLITI INFIAMMATORIE

In questa categoria rientrano tutte quelle **malattie causa di diarrea e caratterizzate da un processo infiammatorio del colon distinto da quello presente nella malattia di Crohn, nella rettocolite ulcerosa e nelle coliti indeterminate**. In base all'eziologia si distinguono:

- Coliti **idiopatiche** → colite acute autolimitantesi e coliti microscopiche
- Coliti **secondarie** → colite segmentaria associata a diverticoli, colite da diversione, colite da radiazioni e colite ischemica.

Quelle più frequenti sono le coliti microscopiche.

COLITI MICROSCOPICHE

Le coliti microscopiche sono **caratterizzate dalla persistenza o ricorrenza di diarrea acquosa, senza sangue, in presenza di mucosa normale all'endoscopia, mentre l'esame istologico rivela un processo infiammatorio localizzato elettivamente a livello di mucosa**.

L'assenza di lesioni macroscopiche ha dato origine al nome; dal momento che anche gli esami radiologici e di imaging non mostrano alterazioni **la diagnosi è clinica e istologica**.

Esistono essenzialmente due forme di colite microscopica: la **colite linfocitica** e la **colite collagenica**; queste due forme hanno aspetti istologici sovrapponibili, cosa che suggerisce una patogenesi comune, e possono coesistere o evolvere l'una nell'altra.

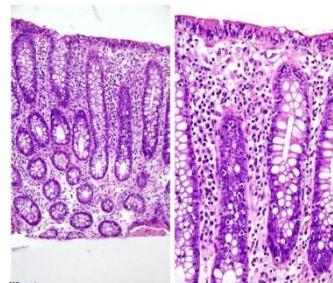
Le coliti microscopiche si riscontrano nel 20% dei pazienti che si sottopongono a colonoscopia per diarrea cronica o ricorrente senza sangue. L'incidenza varia tra 1 e 12 casi su 100.000 abitanti all'anno e risulta maggiore **dopo i 50 anni e nel sesso femminile**. Si ha una leggera prevalenza della colite linfocitica.

Anatomia patologica

Le lesioni istologiche sono localizzate soprattutto nel colon destro ascendente, ma non solo.

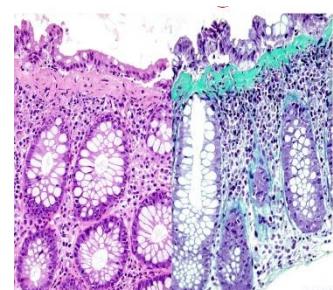
Nella **colite linfocitica** si riscontrano:

- Aumento dei linfociti intraepiteliali > 20%
- Infiltrato infiammatorio cronico nella lamina propria
- Membrana basale con spessore normale
- Architettura ghiandolare conservata, anche se vi può essere un lieve danno all'epitelio, come appiattimento e distacco



Nella **colite collagenica** si hanno:

- Aumento dello spessore dello strato subepiteliale di collagene > 10 µm
- Infiltrato infiammatorio cronico nella lamina propria
- Architettura ghiandolare conservata, anche se vi può essere un lieve danno epiteliale



L'ispessimento del collagene può essere continuo o a salti; normalmente la membrana basale è costituita da college di tipo IV, laminina e fibronectina, mentre in corso di colite collagenica si riscontrano collagene di tipo IV e tenascina, prodotta durante la riparazione tissutale.

Eziopatogenesi

L'eziologia della forma primitiva è **sconosciuta e probabilmente multifattoriale**; alcuni considerano le coliti microscopiche primitive un sottotipo di malattie infiammatorie croniche intestinali.

Fattori probabilmente implicati sono:

- **Predisposizione genetica** → si è osservata un'associazione con polimorfismi di HLA-DQ, TNF e metalloproteinasi-9; il 12% dei pazienti affetti presenta un familiare affetto da malattie infiammatorie intestinali.
- **Fattori ormonali** → estrogeni e progesterone risultano protettivi nei confronti della barriera intestinale, pertanto un loro calo potrebbe favorire l'insorgenza della colite
- **Fattori immunitari** → molti pazienti affetti presentano altre patologie autoimmuni
- **Fattori endoluminali** → si è visto che l'esclusione del transito intestinale induce una remissione delle lesioni
- **Fumo**
- **Farmaci** → FANS, PPI, antipsicotici e antidepressivi

Clinica e terapia

Il sintomo predominante è la **diarrea acquosa**, che risulta di tipo infiammatorio dal momento che è tanto più severa quanto più intenso è l'infiltrato infiammatorio. Possono essere presenti anche **dolore addominale e perdita di peso**. Il decorso clinico è caratterizzato dall'alterarsi di periodi di acuzie e periodi di remissione, ma è generalmente benigno, con complicanze rare; non sembra vi sia associato un maggior rischio di cancro al colon-retto.

Da un punto di vista terapeutico nelle forme idiopatiche si usano **anti-diarroici**, come loperamide, o **steroidi**, come budesonide. Se la causa della colite è un farmaco esso, dove possibile, deve essere sospeso.

COLITE DA DIVERSIONE

La colite da diversione consiste in un **processo infiammatorio che si sviluppa a carico della mucosa di un tratto di colon escluso dal transito intestinale in seguito ad ileostomia o colostomia**.

All'esame endoscopico possono essere visibili tutti i segni di infiammazione, comprese le ulcere.

Istologicamente si ha la presenza di infiltrato infiammatorio cronico con conservazione della struttura ghiandolare.

La terapia definitiva è rappresentata dalla **ricanalizzazione**, ma in attesa di essa risulta efficace la **sommministrazione di acidi grassi a catena corta** (butirrato) principale nutrimento dei colonociti.

COLITE SEGMENTARIA ASSOCIATA A DIVERTICOLOSI

Si tratta di una **forma aspecifica di colite che rimane confinata alle aree coliche coinvolte dalla presenza di diverticoli**. Si presenta con aree eritematosi e friabili di mucosa e clinicamente è caratterizzata da **diarrea muco-ematica con o senza dolori addominali**.

Normalmente l'infiammazione è **autolimitante** ma può anche richiedere la somministrazione di mesalazina e steroidi; i casi refrattari che richiedono intervento chirurgico sono rarissimi.

È più frequente **dopo i 50 anni** e in soggetti di **sesso maschile**.

La terapia si basa su mesalazina e/o budesomide.

COLITE ISCHEMICA

In genere colpisce soggetti con **più di 60 anni** ed è più frequente nel **sesso femminile**. **Fattori di rischio** sono rappresentati da: interventi di chirurgia vascolare, scompenso cardiaco con improvvisa riduzione della gittata, vasculiti, diatesi tromboemboliche, farmaci, soprattutto farmaci che agiscono sulla serotonina, e droghe, come cocaina e metanfetamina.

Il segmento intestinale più interessato è il colon sinistro e si distinguono **forme gangrenose da forme non gangrenose**.

Il quadro clinico è variabile: **dolori addominali crampiformi, tenesmo, diarrea muco-sanguinolenta e addome acuto**; solitamente è autolimitante. La diagnosi di base su RX, TC, endoscopia ed eco-doppler.

COLITE DA RADIAZIONI

La proctite attinica insorge in soggetti sottoposti a radioterapia per neoplasie ginecologiche, urologiche o rettali. Si possono avere dolore pelvico, tenesmo, fuci poco formate frammate a sangue, fistole perianali, stenosi o incontinenza.

In fase acuta, istologicamente, si riscontrano colonociti giganti, proliferazione fibroblastica e assenza di attività mitotica, mentre in fase cronica sono evidenti alterazioni vascolari, trombi piastrinici e fibrosi della lamina propria.

La terapia si basa su somministrazione topica di mesalazina e/o steroidi.

COLITI INDOTTE DA FARMACI

La diagnosi della coliti indotte da farmaci si basa essenzialmente sull'anamnesi e la terapia sull'interruzione del trattamento con il farmaco responsabile. Farmaci associati a colite:

- **FANS**
- **Statine**
- **Carbamazepina**
- **Isotretionina**
- **Stupefacenti**

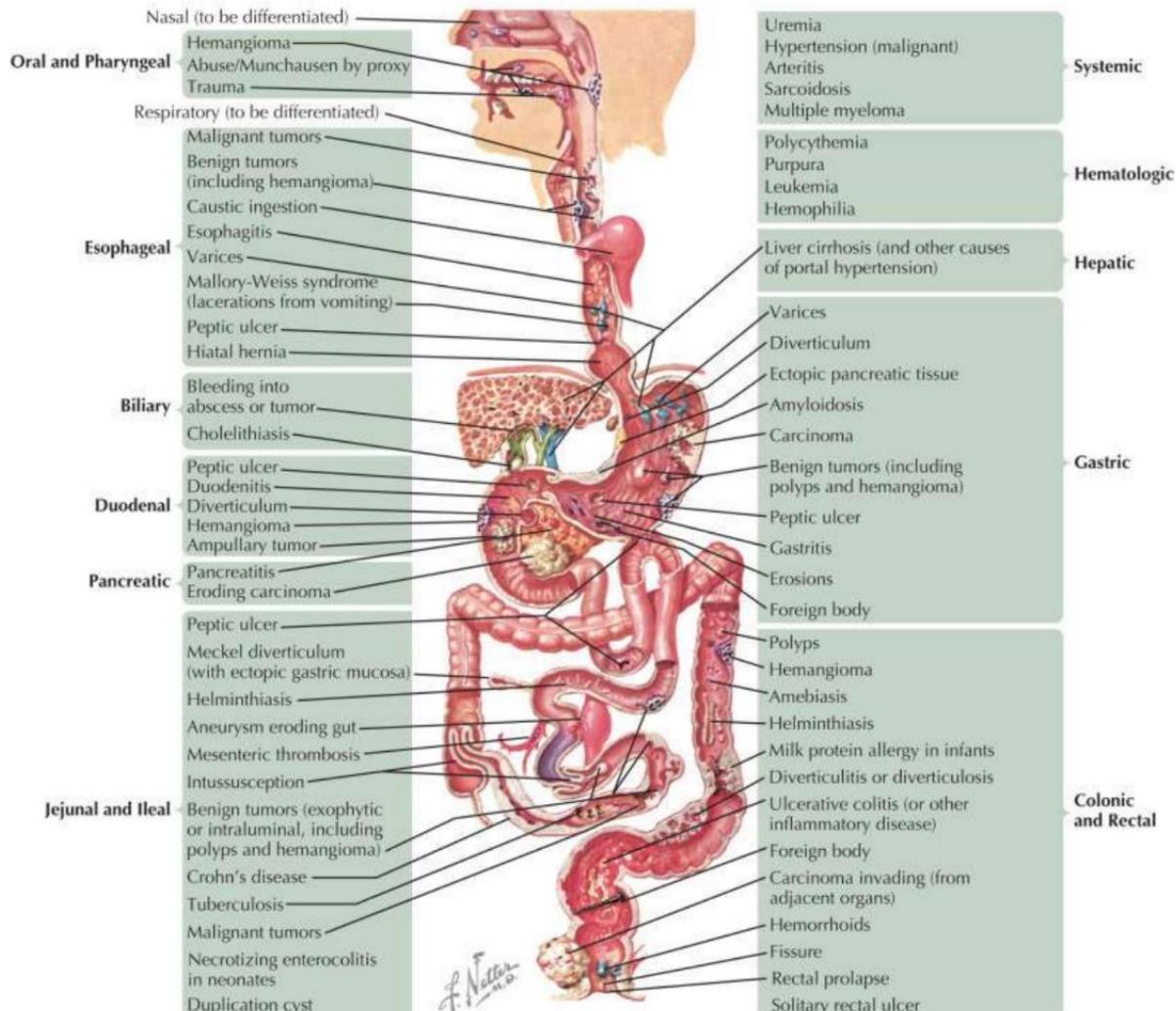
In questi casi si ha generalmente una colite lieve, mentre quadri più severi si possono sviluppare in caso di trattamenti con **antineoplastici inibitori dei check-point immunitari**, quindi farmaci anti-CTLA4 e anti-PD1/PD1-L; questi farmaci possono portare a colite acuta con accessi criptici e richiedere il trattamento con steroidi o farmaci biologici.

EMORRAGIE DIGESTIVE

Con emorragia digestiva si intende **qualsiasi sanguinamento che abbia origine dal tubo digerente**.

Alla base del sanguinamento vi possono essere condizioni benigne o maligne, spontanee o iatrogeniche; esempi di cause iatrogeniche sono la colonoscopia o la polipctomia.

Nell'immagine seguente sono illustrate tutte le possibili cause di emorragia digestive:



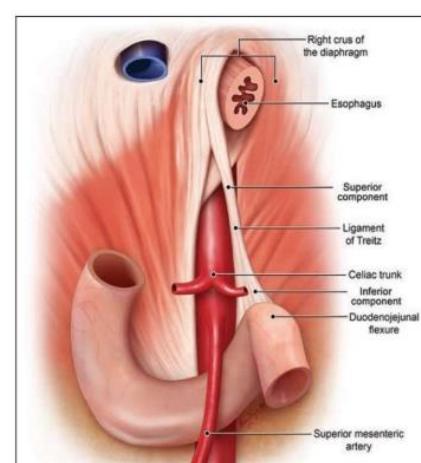
Le emorragie digestive sono suddivisibili in tre macro categorie:

- **Emorragie non varicose**
- **Emorragie varicose o da ipertensione portale**
- **Emorragie del tratto gastrointestinale inferiore**

Le prime due categorie si riferiscono al tratto gastrointestinale superiore, mentre le emorragie del tratto gastrointestinale inferiore originano distalmente al legamento di Treitz.

Nel 5% circa dei casi non si riesce a definire la sede del sanguinamento, nemmeno mediante esami endoscopici convenzionali, pertanto si parla di emorragia digestive di origine oscura.

L'incidenza dell'emorragie digestive superiori è di circa 60/100.000/anno, con una mortalità del 40%, mentre le emorragie digestive inferiori hanno un'incidenza inferiore, circa di 30/100.000 e una mortalità del 5%.



EMORRAGIE NON VARICOSE

L'emorragia acuta del tratto gastrointestinale superiore è una condizione diffusa in tutto il mondo con una incidenza annuale di circa 40-150/100.000 abitanti; è frequentemente causa di ricovero ospedaliero e risulta associata, soprattutto nei pazienti anziani, ad elevate morbilità e mortalità (pari circa al 10%).

Cause principali

- **Ulcere peptiche** (28-59%)
- **Malattia erosiva della mucosa di esofago, stomaco o duodeno**, ad esempio gastriti erosive severe o esofagiti (1-47%)
- **Sindrome di Mallory-Weiss**, ovvero una lacerazione dell'esofago con conseguente sanguinamento che si verifica tipicamente in seguito a protratti e intensi episodi di vomito; la diagnosi di questa condizione richiede quindi un'anamnesi attenta. (4-7%)
- **Tumori maligni del tratto gastrointestinale superiore** (2-4%)
- **Angiodiplosia**
- Altro
- Cause non identificate (7-25%)

La prima causa a cui bisogna pensare in caso di emorragia digestiva acuta superiore è quindi l'ulcera peptica, il cui principale fattore di rischio è rappresentato dall'assunzione di FANS, valutabile tramite l'anamnesi.

Manifestazione clinica

La manifestazione clinica dipende da sede, volume e intensità del sanguinamento.

La presentazione più comune è rappresentata da **ematemesi e/o melena**:

- L'ematemesi consiste nella emissione di sangue con il vomito; il sangue può essere rosso vivo o bruno-nero, caffeo, se è stato alterato dall'acidità dello stomaco
- La melena consiste nell'emissione di fuci nere, a causa della degradazione di emoglobina ed emantina quando il sangue passa nell'intestino, e maleodoranti

In caso di **sanguinamento massivo** si possono avere anche **ematochezia o rettorragia**, ovvero l'emissione di sangue rosso vivo, rispettivamente di entità minima o abbondante, da solo o misto a fuci; in questi casi si hanno sanguinamenti tali da determinare un rapido passaggio del sangue attraverso l'intestino e l'instabilità emodinamica del paziente.

Ematochezia e rettorragia sono più frequenti in pazienti con ulcera duodenale che erode la parete di un grosso vaso o in pazienti gastroresecati in cui viene meno la funzione di filtro del piloro.

L'emorragia acuta superiore può essere una complicanza di trattamento con FANS, antagonisti della vitamina K o nuovi anticoagulanti orali.

Diagnosi e terapia

Di fronte ad un paziente con emorragia digestiva bisogna **prima di tutto pensare alla stabilizzazione emodinamica** e solo successivamente alla diagnosi e alla terapia.

La fase operativa prevede:

1. Valutazione iniziale del paziente e reintegrazione emodinamica
2. Stratificazione del rischio
3. Gestione pre-endoscopica
4. Terapia farmacologica
5. Terapia endoscopica
6. Gestione dopo endoscopia/emostasi endoscopica

Una delle prime cose da fare è reintegrare le perdite ematiche del paziente, ma è importante anche stratificare i pazienti in base al rischio in modo da sapere se e quando procedere con l'endoscopica.

Per la stratificazione del rischio si usa lo Score di Blatchford:

MARKER DI RISCHIO	Punteggio
Pressione arteriosa sistolica (mm Hg)	
100-109	1
90-99	2
<90	3
Azotemia mg/dl	
≥ 18 E < 22	2
≥ 22 < 28	3
≥ 28 E < 70	4
≥ 70	6
Emoglobina (g / L) per gli uomini	
≥ 12.0 < 13.0	1
≥ 10.0 < 12	3
< 10	6
Emoglobina (g / L) per le donne	
≥ 10.0 < 12.0	1
< 10.0	6
Altri markers	
FC ≥ 100 (per minuto)	1
Presentazione con melena	1
Presentazione con sincope	2
Epatopatia	2
Scompenso cardiaco	2

Ovviamente maggiore è il punteggio dello Score, peggiore è la condizione del paziente.

È utile anche valutare lo Shock Index, ovvero il rapporto tra frequenza cardiaca e pressione sistolica, infatti valori > 1 indicano uno stato di instabilità emodinamica; utile anche monitorare la diuresi oraria.

È necessario stimare la perdita ematica, tramite la valutazione di alterazioni della pressione e della frequenza cardiaca e la comparsa di segni specifici, in modo da poterla opportunamente reintegrare.

Il valore iniziale di ematocrito non è un buon indicatore di perdita ematica acuta poiché col sanguinamento vengono perse sia la componente liquida che quella corpuscolata, in eguali proporzioni; l'ematocrito è invece un buon indicatore di perdita ematica cronica dal momento che dopo 24-72 ore dall'inizio del sanguinamento si ha il richiamo di liquidi dal compartimento extravascolare e l'ematocrito si riduce.

La correzione dell'ipovolemia è essenziale per evitare che il paziente vada in shock e si abbia una insufficienza multiorgano (anche correggere la causa dell'emorragia senza correggere l'ipovolemia non permette di ridurre la mortalità).

Per la reintegrazione emodinamica **si effettuano trasfusioni di globuli rossi concentrati** con l'obiettivo di raggiungere concentrazioni di emoglobina pari a circa 9 g/dl e un ematocrito superiore al 20-30%.

La trasfusione di plasma e/o piastrine si usa in caso di trasfusione di grandi quantità di sangue o in caso di alterazioni della coagulazione.

Vanno monitorare anche le alterazioni dell'equilibrio acido-base poiché l'ipossia cellulare può determinare la produzione di lattati e l'instaurarsi di acidosi metabolica.

In caso di terapia anticoagulante prima di sosperderla è necessario valutare il rischio cardiovascolare cui il paziente andrebbe incontro, infatti, se il rischio trombotico è superiore al rischio di recidiva emorragica la sospensione della terapia è controindicata. In caso di terapia anticoagulante doppia o tripla si può valutare la sospensione di un solo farmaco.

Mentre si stabilizza il paziente è importante **eseguire un'anamnesi e un esame obiettivo accurati**.

Tramite l'anamnesi si devono valutare: età del paziente, visto che le cause di emorragia più frequenti sono diverse nelle diverse fasce di età, precedenti episodi di sanguinamento ed eventualmente la sede, sintomi di accompagnamento, comorbilità, assunzione di farmaci, abuso di alcol ed eventuali interventi precedenti. L'esame obiettivo punta a ricercare zone di dolorabilità addominale, masse addominali o cirrosi; la presenza di rumori iperperistaltici è in genere indicativa di un sanguinamento digestivo alto.

Il sondino naso-gastrico può essere posizionato dopo l'iniziale valutazione e fornisce indizi sulla sede del sanguinamento: sangue rosso vivo o caffearno sono indicativi di sanguinamento alto, mentre la presenza di bile raramente è associata a sanguinamenti prossimali; la presenza di liquido chiaro non consente di

escludere un sanguinamento alto poiché potrebbe trattarsi di emorragia duodenale con piloro continent che impedisce il reflusso di materiale duodenale nello stomaco.

Il sondino naso-gastrico permette anche di eseguire lavaggi della cavità gastrica, facilitando l'endoscopia, ed evita che episodi di vomito possano portare a polmonite ab-ingestis.

In caso di emorragia non varicosa la terapia medica si basa sulla **somministrazione di inibitori di pompa protonica ad alte dosi** (bolo e.v. + infusione e.v.), che in una buona percentuale dei casi permette di risolvere il quadro clinico. Prima dell'avvento dei PPI i pazienti con ulcera gastrica andavano tutti incontro a resezione chirurgica, pertanto questi farmaci hanno nettamente rivoluzionato il trattamento.

Un altro farmaco che può essere somministrato è **l'eritromicina**: avendo effetto pro-cinetico può essere usato per svuotare lo stomaco prima dell'endoscopia, migliorando la visuale.

La strategia terapeutica dipende dallo Score di Blatchford:

- Score < 1 → dimissione
- Score > 1 → necessario effettuare gastroscopia nelle 12-24 ore successive

In presenza di instabilità emodinamica, presenza di sangue nel sondino naso-gastrico o controindicazione all'interruzione della terapia anticoagulante è necessario effettuare l'endoscopia entro 12 ore; altrimenti è sufficiente farla entro 24.

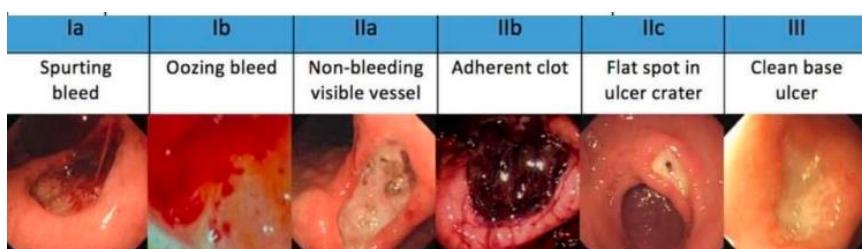
Se la gastroscopia riesce a fare diagnosi e terapia il paziente va in follow-up.

Se le metodiche di primo livello non hanno successo si ricorre alle metodiche di secondo livello.

Se tramite endoscopia non è possibile intervenire si ricorre all'embolizzazione arteriografica transcatetere, TAE, o alla chirurgia.

La principale causa di emorragia non varicosa sono le ulcere peptiche; la **classificazione di Forrest** è una classificazione endoscopica delle ulcere sanguinanti che sancisce il rischio di risanguinamenti e la necessità di ricorrere all'intervento chirurgico.

Classe di Forrest	Aspetto della lesione	Risanguinamento %	Intervento chirurgico %
Ia	Sanguinamento a getto	50-70	35
Ib	Sanguinamento a nappo	50-70	35
IIa	Vaso visibile sul fondo dell'ulcera	50-70	35
IIb	Coagulo adeso sul fondo dell'ulcera	33-36	10
IIc	Chiazza ematica sul fondo dell'ulcera	18-25	5
III	Ulcera con fondo fibrinoso	1-3	0



Nelle classi Ia, Ib, IIa l'endoscopia non ha solo valore diagnostico, ma anche terapeutico.

Le opzioni endoscopiche terapeutiche sono diverse.

Il sistema più semplice, utilizzato in prima battuta, è **l'注射 di adrenalina diluita nell'ulcera**, metodica che permette di ridurre notevolmente il sanguinamento, ma non è definitiva, poiché induce un momentaneo vasospasmo. L'注射 di adrenalina è solitamente accompagnata da terapia termica o meccanica.

La **terapia termica** può avvalersi di:

- Argon plasma → il flusso di ioni di argon viene convogliato dall'elettrobisturi
- Sonde termiche → si tratta di sonde dotate di spirali che una volta poggiate sul vaso sanguinante permettono la formazione di un coagulo, sempre grazie alla corrente di coagulo erogata dall'elettrobisturi
- Pinze emostatiche → si posizionano le pinze nel punto in cui si ha il sanguinamento e poi si fornisce corrente di coagulo con l'elettrobisturi

La **terapia meccanica** prevede invece l'uso di clip convenzionali o clip over-the-scope, che chiudono l'ulcera; si tratta di interventi di seconda linea, usati quando quelli di prima linea non si sono rivelati efficaci.

Infine, si possono usare **polveri emostatiche**, usate inizialmente in ambito militare.

La terapia con PPI e l'eradicazione dell'infezione da H. Pylori riducono significativamente le recidive, sia a breve che a lungo termine.

EMORRAGIE DA IPERTENSIONE PORTALE

Nei pazienti con ipertensione portale si può avere una **emorragia digestiva causata da varici esofagee, varici gastriche, varici duodenali e coliche o gastropatia ipertensiva portale**. La rottura delle varici esofagee o gastriche rappresenta la causa del 70% dei sanguinamenti nel cirrotico.

L'emorragia acuta varicosa del tratto gastrointestinale superiore rappresenta un'emergenza medica associata ad una mortalità a 6 settimane dall'evento acuto pari al 10-20%.

Fase operativa e trattamento

1. **Valutazione emodinamica**
2. Ricovero in ambiente intensivo e attuazione di **terapia trasfusionale restrittiva**
3. Decidere timing e modalità dell'esame endoscopico
4. Somministrazione di **farmaci vasoattivi che riducano il sanguinamento** e rendano più agevole l'endoscopia. Si usano Terlipressina, Somatostatina o Octreotide, che riducono l'ipertensione portare e quindi l'entità del sanguinamento.
5. **Profilassi antibiotica** con Ceftriaxone; la profilassi antibiotica è fondamentale perché il sangue che si riversa nel tenue provoca, complice anche l'aumentata permeabilità della mucosa, la traslocazione batterica, con rischio di infezioni gravi.
6. Nei **casi refrattari alla terapia medica ed endoscopica si valuta l'attuazione di un TIPS**, ovvero di una derivazione porto-sistemica intraepetica transgiugulare usata per ridurre l'ipertensione portale. Questa metodica punta a creare uno shunt tra la vena porta, o uno dei suoi vasi maggiori, e una vena sovraepatica afferente al circolo sistematico, in modo da far defluire parte del sangue ad alta pressione dal circolo portare al circolo cavale; è una procedura radiologica interventistica con accesso dalla vena giugulare.

La strategia terapeutica prevede l'attuazione di una **esofagogastroduodenoscopia** entro 12 ore e se è confermata la diagnosi di emorragia varicosa si procede con terapia endoscopica, che consiste nella legatura delle varici; questa terapia è effettuata sia come trattamento in caso di sanguinamento, sia come profilassi in caso di varici ad alto rischio di emorragia. La terapia preventiva delle varici può essere basata anche su terapia con beta-bloccanti non selettivi, che riducono la gittata e la vasocostrizione splanchnica.

La classificazione delle varici esofagee si basa sulle dimensioni (varici classificate in F1, F2, F3 in ordine di dimensioni crescenti), sul colore, infatti le varici possono essere bianche o blu, in quest'ultimo caso il sangue è più vicino al lume dell'organo, e su segni colorati, come i *cherry red spot*.

Le opzioni per la **terapia endoscopica delle varici esofagee** sono:

- Legatura endoscopica → si applicano anelli elastici che determinano compressione e conseguente ischemia delle varici
- Scleroterapia → iniezione di sostanza sclerosante, come polidocanolo, sia dentro che accanto alla vena; è stata progressivamente sostituita dalla legatura, dal momento che può portare alla formazione di stenosi importanti e non è sempre efficace
- Stent autoespandibile → si tratta di una tecnica usata solo quando le altre falliscono e prevede l'inserimento di uno stent a livello esofageo, in modo da stabilizzare la situazione acuta, che successivamente andrà rimosso

Nel **trattamento delle varici gastriche le tecniche endoscopiche** più usate sono:

- Scleroterapia con cianoacrilato, che porta a trombosi completa delle varici
- Terapia EUS-guidata → la terapia ecoendoscopica permette di effettuare sia la terapia con cianoacrilato in maniera più specifica, sia di inferire coil che determinano l'immediata coagulazione del sangue; la si usa però solo in casi refrattari.

Nelle varici gastriche non è possibile effettuare la legatura, viste le dimensioni le dimensioni delle varici stesse.

EMORRAGIE DEL TRATTO GASTROINTESTINALE INFERIORE

Le emorragie digestive del tratto gastrointestinale inferiore rappresentano il 20-30% di tutte le emorragie gastrointestinali e **nella maggior parte dei casi tendono ad arrestarsi spontaneamente**; ospedalizzazione, morbilità e mortalità, tendono ad aumentare nei pazienti anziani o fragili.

Le principali cause sono rappresentate da:

- **Diverticolosi** (30-60%) a causa della lesione di una arteriola penetrante in prossimità del diverticolo
- **Angiodiplasie** ((6-17%)
- **Ischemia intestinale** (6-12%)
- **Patologie anali**, soprattutto emorroidi e ragadi (2-11%)
- **Neoplasie e polipi**; le neoplasie, sia benigne che maligne, possono infatti portare a sanguinamento acuto, nonostante nella maggior parte dei casi si manifestino con sanguinamento occulto (3-13%)
- **Sanguinamento post-resezione endoscopica** (1-8%)
- **Ulcera solitaria del retto** (1-7%)
- **Malattie infiammatorie intestinali, proctiti attiniche, varici del retto e Dieulafoy** (le lesioni di Dieulafoy sono delle piccole soluzioni di continuità della mucosa, localizzate potenzialmente anche a livello gastrico e duodenale, alla cui base vi è una arteriola che si ulcerà nel lume intestinale; si possono avere sanguinamenti massivi e le recidive sono abbastanza comuni)

La causa principale di emorragie digestive inferiore è quindi la diverticolosi.

Le manifestazioni principali delle emorragie digestive inferiori sono **ematochezia o proctorragia**, ma in caso di **rallentato transito intestinale** un sanguinamento a carico di ileo o colon destro può manifestarsi con **melenia**.

L'**esplorazione rettale** consente di verificare la presenza e le caratteristiche del sanguinamento, ma anche di valutare la presenza di varici emorroidali o masse rettali.

Tramite lo **Score di Ockland** si definisce il rischio del paziente e di conseguenza se esso debba essere ricoverato o meno.

Il paziente emodinamicamente stabile non richiede particolari trattamenti, se non una flebo, mentre il paziente instabile deve essere gestito da un team multidisciplinare che include il radiologo interventista, il chirurgo e l'endoscopista.

L'instabilità del paziente è valutata anche tramite lo Shock Index.

In caso di **paziente instabile** il primo esame da effettuare è un **angio-TC**, a meno che non si sospetti un sanguinamento massivo del tratto gastroenterico superiore, caso in cui si effettua una esofagogastroduodenoscopia.

Tramite angio-TC è possibile identificare la sede del sanguinamento e se possibile effettuare una **emobilizzazione superselettiva**.

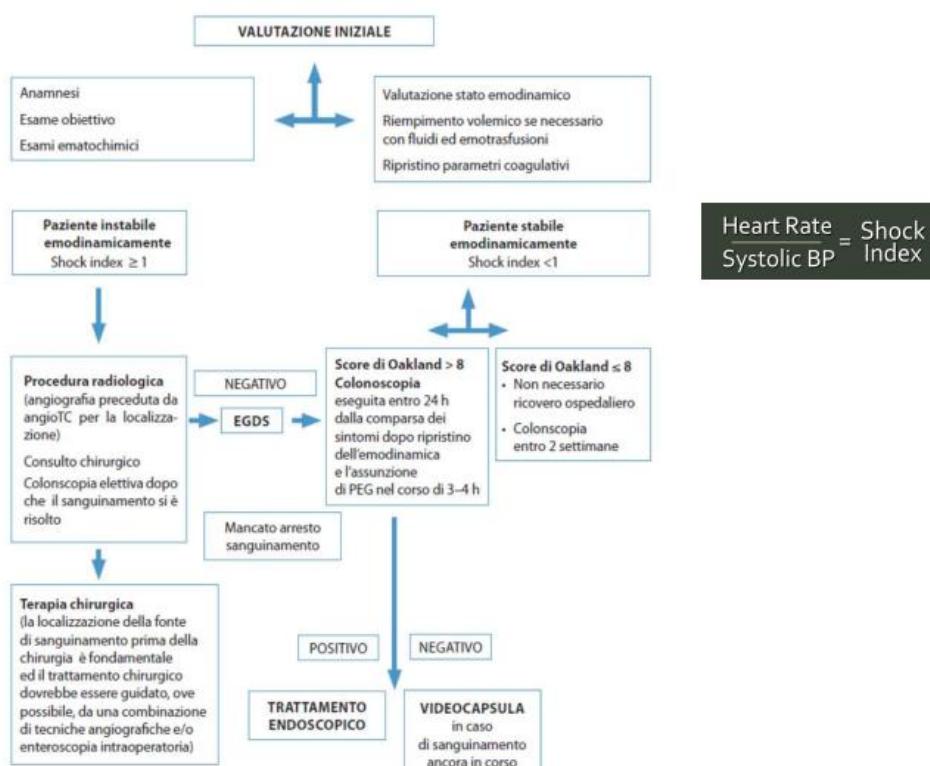
In caso di mancato controllo con del sanguinamento con la procedura radiologica si richiede il consulto chirurgico.

In caso di controllo dell'emorragia con procedura radiologica è indicata la colonoscopia in elezione.

Se l'angio-TC è negativa si procede con esofagogastroduodenoscopia.

Se il paziente è stable, con **Score di Ockland < 8**, non è necessario il ricovero ospedaliero e si fissa una **colonoscopia entro due settimane**.

Se il **paziente è stabile e lo Score di Ockland > 8** si esegue una **colonoscopia entro 24 ore**, previa preparazione intestinale. Tramite colonoscopia è possibile effettuare diagnosi e terapia, ma non sempre ciò accade.



PREDITTORI	punteggio
Età	
<40	0
40-69	1
>70	2
Sesso	
Femminile	0
maschile	1
Pregresso ricovero per sanguinamento inferiore	
No	0
Si	1
Esplorazione rettale	
No sangue	0
Sangue	1
Frequenza cardiaca	
<70	0
70-89	1
90-109	2
>110	3
Pressione sistolica	
<90	5
90-119	4
120-129	3
130-159	2
>160	0
Emoglobina (g/L)	
<70	22
70-89	17
90-109	13
110-129	8
130-159	4
>160	0

In alcuni casi si effettua una **diagnosi presuntiva**, ad esempio se non si riscontrano altre cause apparanti tranne i diverticoli, si presume che siano essi la causa dell'emorragia.
In alcuni casi può essere utile la videocapsula.

EMORRAGIA DIGESTIVA DI ORIGINE OSCURA

Se la sede e la causa del sanguinamento non sono identificabili con le comuni tecniche diagnostiche, quindi esofagogastroduodenoscopia e colonscopia, si parla di sanguinamento di origine oscura.

Se l'emorragia di origine oscura si manifesta con sanguinamento evidente, si parla di **sanguinamento oscuro-palese**, mentre se può essere rilevata solo mediante la ricerca di sangue occulto nelle feci o ipotizzata per la presenza di anemia sideropenia, si parla di **sanguinamento oscuro-occulto**.

In caso di anemia sideropenica da perdita ematica o sangue occulto fecale **si procede in primo luogo con esofagogastroduodenoscopia e colonscopia, se questi esami non risultano diagnostici si procede con:**

- Enteroscopia con videocapsula
- Enteroscopia con doppio pallone, in cui l'endoscopio scorre all'interno di specifico overtube e all'apice di entrambi sono presenti due palloncini gonfiabili che permettono di sospingere l'endoscopio lungo l'intestino tenue e di raccogliere "a fisarmonica" il tratto di intestino già visualizzato.
- Enteroscopia intraoperatoria
- Scintigrafia con emazie marcate con tecnezio
- Arteriografia
- Angio-TC
- Entero-RM

Le cause più comuni di sanguinamento oscuro sono **angiodisplasie, neoplasie**, malattie infiammatorie croniche, malattia celiaca, diverticolo di Meckel, vasculiti, sindrome di Zollinger-Ellison, enterite attinica, diverticolosi, ischemia mesenterica cronica.

FEGATO

FUNZIONE EPATICA, MECCANISMI DI DANNO EPATICO, STORIA NATURALE DELLA MALATTIA EPATICA E TECNICHE DIAGNOSTICHE

Anatomia del fegato

Il fegato è la ghiandola più voluminosa di tutto il corpo, con un **peso di 1,2-1,5 kg**. Riceve sangue, a livello dell'ilo, dall'**arteria epatica** e dalla **vena porta**, mentre il sangue refluò dall'organo è raccolto dalle **vene sovraepatiche**, tributarie della vena cava inferiore.

Il parenchima epatico è organizzato in **lobuli**, delimitati da tessuto connettivo e costituiti da lamine di epatociti, che delimitano i sinusoidi epatici. I **sinusoidi epatici** si aprono nella **vena centrolobulare**, situata al centro del lobulo epatico e tributaria della vena epatica.

La zona dove tre o più lobuli epatici convergono assume un aspetto stellato ed è definita **spazio portale**, all'interno del quale si trovano le diramazioni della vena porta, dell'arteria epatica e del dotto biliare.

L'unità funzionale del parenchima epatico è rappresentata dall'**acino**, ovvero dall'area situata tra due vene centrolobulari; l'acino epatico può essere suddiviso in tre zone in base alla distanza dai vasi nutritivi: la zona 1 è quella che riceve il massimo apporto ematico, mentre la zona 3 è quella più periferica, che risente maggiormente del danno ischemico.

Cellule del fegato:

- **Epatociti** → sono le cellule più numerose del fegato, la struttura e il metabolismo cambiano in base all'afflusso di sangue che ricevono: gli epatociti in posizione periferica hanno un metabolismo maggiore e sono più ricchi di mitocondri, dal momento che ricevono più sangue arterioso rispetto agli epatociti posti intorno alla vena centrolobulare
- **Cellule stellate di Ito** → sono cellule di origine mesenchimale, contenenti vescicole di vitamina A, poste alla base degli epatociti; producono componenti della matrice, tra cui il collagene, e sono fondamentali nei processi di rigenerazione epatica
- **Cellule endoteliali** → costituiscono l'endotelio dei sinusoidi venosi
- **Cellule di Kupffer** → macrofagi posti a livello dei sinusoidi
- **Colangiociti** → sono le cellule dell'epitelio biliare

Funzione epatica

Il fegato risulta essere la centrale metabolica dell'organismo, infatti, svolge molteplici funzioni:

- Produzione e secrezione di bile
- Gluconeogenesi, glicogenosintesi, glicogenolisi
- Metabolismo di ormoni, tra cui insulina e ormoni sessuali
- Sintesi e degradazione di diverse proteine plasmatiche: albumina, transferrina, aptoglobina, lipoproteine, α_1 -antitripsina, globuline, fattori della coagulazione
- Sintesi di ormoni
- Deaminazione e transaminazione degli amminoacidi
- Sintesi di amminoacidi non essenziali
- Sintesi di colesterolo e trigliceridi
- Catabolismo dell'emoglobina
- Metabolismo di farmaci e sostanze tossiche esogene
- Conversione dell'ammoniaca in urea
- Deposito di vitamina B12, ferro, rame
- Emopoiesi nella vita fetale (dalla 32° settimana interviene il midollo)

Meccanismi danno epatico acuto e cronico

I meccanismi alla base del danno epatico sono complessi e attualmente non del tutto chiariti.

Tranne casi in cui si ha un danno citotossico diretto, come in caso di danno ischemico, epatite A o danno da tossici, un evento lesivo endogeno o esogeno a livello epatico stimola l'instaurarsi di una risposta infiammatoria. Nel momento in cui la risposta infiammatoria è eccessiva o perdura a lungo si ha la perdita di elementi cellulari e l'instaurarsi di processi fibrotici.

Pertanto nel danno epatico sono coinvolti:

1. Infiammazione

In primo luogo vengono attivati i macrofagi residenti, i quali producono chemochine e citochine pro-infiammatorie (IL-1, TNF- α , INF- γ , IL-6) che richiamano altre cellule infiammatorie dal circolo, come granulociti, linfociti T e linfociti B.

2. Apoptosi e/o necrosi cellulare

Le citochine pro-infiammatorie prodotte sono in grado di determinare l'apoptosi o la necrosi degli epatociti, ma al tempo stesso inducono proliferazione cellulare e rigenerazione epatica, in modo da compensare la perdita degli epatociti danneggiati. **Nel momento in cui il danno è ingente si possono però avere fenomeni necrotici epatici rilevanti, non accompagnati da una adeguata rigenerazione cellulare, condizione che porta ad un quadro di insufficienza epatica**. Questo meccanismo si realizza soprattutto in condizioni di danno acuto ingente, tipicamente un danno virale o da tossici.

3. Fibrosi

In caso di **danno epatico cronico** la necrosi/apoptosi delle cellule epatiche stimola **l'attivazione delle cellule stellate**, con conseguente aumento della produzione di collagene, fibronectina e laminina. Il materiale collageno prodotto si diffonde lungo i tratti necrotici, fino a generare noduli epatocitari circondati da materiale fibroso, **sovvertendo così la cito-angio-architettura dell'organo**. Fino a qualche anno fa si riteneva che i processi fibrotici epatici fossero irreversibili, ma si è visto che è possibile una regressione parziale, soprattutto se si rimuove lo stimolo lesivo e si limita l'attività delle cellule stellate.

Storia naturale della malattia epatica

Le malattie epatiche possono avere un decorso acuto, se l'agente lesivo viene rapidamente eliminato, o cronico, se l'agente lesivo persiste.

L'**epatite acuta** è un **processo flogistico-necrotico del parenchima epatico che si rivolve nell'arco di 6 mesi**. La caratteristica comune a tutte le forme di epatite acuta è l'aumento delle transaminasi, mentre le altre manifestazioni cliniche dipendono dall'entità della necrosi cellulare. Si distinguono diversi scenari:

- **Transaminiti**, ovvero un aumento isolato delle transaminasi, senza altri segni clinici
- **Epatite anitterica**, talvolta associata a nausea, vomito, febbre, anoressia, astenia e dolore addominale, ma senza ittero
- **Epatite itterica**, caratterizzata da ittero, ma senza encefalopatia
- **Insufficienza epatica acuta**, con riduzione dei fattori della coagulazione e/o encefalopatia.

L'insufficienza epatica acuta spesso richiede il trapianto ed è associata ad alta mortalità.

Le principali cause di epatite acuta sono: epatite A, B, C, D, E, virus di Epstein-Barr, citomegalovirus, tossici, farmaci e alcol.

Si definisce **epatite cronica** una un'entità clinico-patologica caratterizzata dalla persistenza nel tempo (più di 6 mesi) dei fenomeni di necrosi epatobiliare, associati ad un grado variabile di fibrosi.

Le principali cause di epatite cronica sono:

- Virus dell'epatite B, C e D
- Alcol
- Steato-epatite non alcolica – NASH

- Epatite autoimmune
- Colangite biliare primitiva, colangite sclerosante primitiva
- Farmaci
- Emocromatosi e malattia di Wilson

L'epatite cronica ha solitamente un **esordio subdolo** e rimane asintomatica per un intervallo di tempo variabile in relazione alla causa, durante il quale l'unico segno della malattia, se presente, è l'alterazione delle transaminasi. Con il perdurare del processo infiammatorio però si formano progressivamente **tralci fibrosi** nel parenchima epatico che arrivano a sovvertire la cito-architettura dell'organo, determinando un quadro istologico di cirrosi. Inizialmente la **cirrosi** è **compensata** e la funzionalità epatica non è alterata, successivamente si hanno manifestazioni cliniche dovute allo **sviluppo di ipertensione portale**, come splenomegalia, aumento del diametro della vena porta, inversione del flusso portale, varici esofagee e gastropatia congestizia. La funzione epatica si deteriora progressivamente e iniziano a comparire i segni dell'**insufficienza epatica**, il primo dei quali è solitamente l'ascite, ma si possono avere anche encefalopatia, emorragie e ittero.

Il lasso di tempo di tempo che intercorre tra l'inizio dell'epatite cronica e la cirrosi scompensata è variabile: risulta rapido, circa un anno, nelle forme autoimmuni, breve, circa 5 anni, in caso di HBV, e lungo, circa 20 anni, in caso di HCV e NASH.

La cirrosi può favorire la formazione di epatocarcinoma e può portare alla morte del paziente.

L'evoluzione della fibrosi epatica può essere valutata tramite biopsia e metodi non invasivi come Fibroscan.

Epatite cronica da HBV

La maggior parte dei pazienti è asintomatica per anni, anche se alcuni lamentano sintomi aspecifici come astenia; i sintomi di insufficienza epatica compaiono tardivamente.

La progressione dell'epatite cronica a cirrosi ed epatocarcinoma dipende da: livelli di replicazione virale, età avanzata, sesso maschile, anamnesi familiare positiva per cirrosi o epatocarcinoma, etnia africana, obesità, diabete mellito, coinfezioni, alcol.

La negativizzazione da HBV-DNA, ottenuta grazie alla terapia antivirale con analoghi nucleosidici o nucleotidici, riduce il rischio di cirrosi ed epatocarcinoma.

La combinazione di marcatori sierologici, virologici, biochimici e fibrosi permette di definire 5 fasi nella storia naturale dell'epatite cronica da HBV:

1. Infezione cronica HBeAg positiva (antigene e, che correla con il grado di replicazione virale) → sierologia positiva, viremia alta e ALT nella norma
2. Epatite cronica HBeAg positiva → ALT elevate e danno istologico
3. Infezione cronica HBeAg negativa → ALT nella norma e viremia ridotta
4. Epatite cronica → elevate transaminasi
5. Fase in cui si ha la guarigione, spontanea o indotta da terapia, dall'epatite, ma non dall'infezione

Epatite cronica da HCV

Nella maggior parte dei casi i pazienti sono asintomatici e l'infezione si manifesta solo con l'aumento delle transaminasi; nel 25% dei casi si hanno segni di cirrosi già all'esordio.

L'evoluzione dell'epatite cronica verso la cirrosi è lenta ed impiega circa 20 anni, se non vi sono fattori che la accelerano; la progressione risulta più rapida in pazienti di età avanzata, nel sesso maschile, in soggetti che fumano sigarette o cannabis e consumano più di 20 g/die di alcol, in presenza di obesità o diabete e in caso di coinfezione da HBV.

Una volta instaurata la cirrosi, l'intervallo di tempo che porta allo sviluppo di ipertensione portale e/o insufficienza epatica è di 5-10 anni; inoltre, l'infezione da HCV è un fattore di rischio maggiore per lo sviluppo di epatocarcinoma e comporta anche manifestazioni extra-epatiche, come crioglobulinemia mista, linfomi, porfiria cutanea, artrite reumatoide-simile, insufficienza renale cronica, patologie cardiovascolari e diabete mellito.

Epatite cronica da HDV

Manifestazioni cliniche ed istologiche molto simili alle altre epatiti, soprattutto all'epatite B.

Risulta però istologicamente più aggressiva e con una progressione più rapida verso la cirrosi e l'epatocarcinoma.

Epatite cronica da HEV

Rara, insorge in pazienti immunocompromessi, come trapiantati, HIV+ o sottoposti a chemioterapia.

Steato-epatite non alcolica – NASH

La steatosi epatica non alcolica rappresenta ormai la causa di epatopatia più frequentemente riscontrata a livello ambulatoriale e può evolvere in steatoepatite non alcolica, caratterizzata da steatosi micro- e macrovesicolare, danno epatocellulare e/o infiammazione. La NASH può dare origine a cirrosi ed epatocarcinoma. La patogenesi della NASH è multifattoriale e risultano coinvolti:

- Insulinoresistenza
- Alterazioni del microbiota e della permeabilità intestinale
- Qualsiasi stato pro-infiammatorio sistematico
- Varianti ereditarie che influenzano metabolismo lipidico epatico, risposta infiammatoria e processi fibrotici

Test epatici di routine

L'impiego dei test biochimici gioca un ruolo importante nella diagnosi e nella gestione delle malattie del fegato.

Indici di danno epatocellulare: AST e ALT

L'**aspartato aminotransferasi, AST o GOT**, e l'**alanina aminotransferasi, ALT o GPT**, sono localizzate all'interno degli epatociti e sono sensibili indicatori di danno.

La **ALT** si trova in concentrazioni nettamente maggiori nel fegato rispetto agli altri tessuti, pertanto è considerata un **marker di danno epatico più specifico**. Questo enzima si trova **nel citoplasma** degli epatociti.

AST si trova anche a livello di muscolo scheletrico, muscolo cardiaco, rene e cervello; per quanto riguarda gli epatociti si trova **sia nel citoplasma che nei mitocondri**.

La necrosi degli epatociti o un danno alle loro membrane induce il rilascio di AST e ALT: livelli fino a 300 UI/l sono aspecifici di qualsiasi epatopatia, mentre livelli > 1000 UI/l si associano ad estesa necrosi epatica dovuta a danno da farmaci, ischemia, epatite acuta virale, epatite autoimmune, malattia di Wilson.

Anche una ostruzione biliare può causare un acuto e transitorio incremento di AST e ALT, mentre un aumento solo delle AST è tipicamente indice di rabdomiolisi.

Le ALT sono presenti maggiormente negli epatociti della zona 1 dell'acino epatico, pertanto la necrosi della zona pericentrolobulare (zona 3 dove si ha un minor flusso di sangue arterioso) determina un iniziale aumento soprattutto delle AST.

Un rapporto **AST/ALT > 1** (soprattutto > 3) è indice di **epatopatia alcolica**, dal momento che l'alcol induce un danno a livello mitocondriale.

Alterazioni delle transaminasi possono essere riscontrate anche in patologie non epatiche, come tireopatia, malattia celiaca, patologie muscolari ed anoressia nervosa.

Dal momento che **l'emivita delle ALT risulta maggiore** di quella delle AST, il loro livello si riduce più lentamente.

Indici di colestanesi

La **fosfatasi alcalina** comprende un gruppo di enzimi che catalizzano l'idrolisi di esteri fosfati inorganici; i diversi isoenzimi sono distinguibili mediante elettroforesi.

La fosfatasi alcalina, FA, si trova **nell'epitelio canicolare degli epatociti e nei dotti biliari**, ma anche negli **osteoblasti**, negli **enterociti**, nei tubuli prossimali **renali**, nella **placenta** e nei **globuli bianchi**.

L'**incremento della FA di 2-3 volte è tipico di colestanesi intra- o extra-epatica**, anche se solitamente l'origine epatica viene confermata da un innalzamento concomitante dei livelli di γ -glutamiltransferasi. Un aumento

isolato di FA si riscontra nelle patologie ossee, in gravidanza o in caso di colestasi intraepatica ricorrente benigna o colestasi intraepatica familiare.

La **γ -glutamiltransferasi, γ -GT**, catalizza il trasferimento di peptidi del gruppo gammaglutamilico ed è presente a livello di **epatociti pericentrolobulari e epitelio biliare**, ma anche a livello di **rene, pancreas, intestino e milza**.

L'incremento di γ -GT può indicare **colestasi, danno alcolico, danno da farmaci, ma anche diabete, ipertiroidismo, malattia polmonare cronica ostruttiva e insufficienza renale**.

Indici di protidosintesi

Il fegato è sede esclusiva della sintesi di albumina e fattori della coagulazione K-dipendenti, pertanto la **valutazione dell'albuminemia e dell'INR permettono di valutare la funzionalità epatica**.

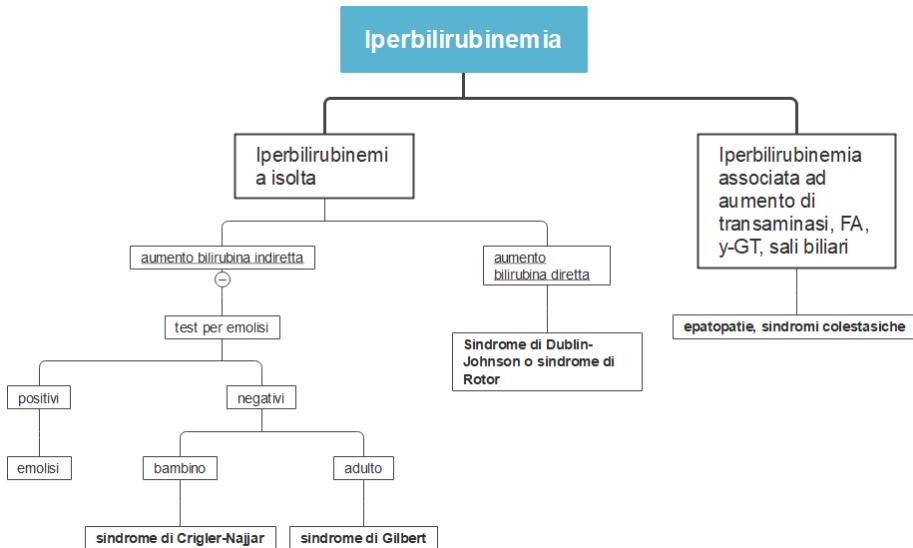
L'**albumina** ha una emivita di 21 giorni, pertanto **non è un indicatore utile in caso di epatite acuta**, inoltre, l'ipoalbuminemia può essere dovuta anche a malnutrizione, infezioni, sindrome nefrosica e enteropatia protodisperdente, pertanto **non è specifica** di danno epatico.

I fattori della coagulazione hanno invece una emivita minore, pertanto **l'INR risulta utile in caso di epatite acuta**.

Indici di capacità di captazione, coniugazione ed escrezione dell'epatocita

La bilirubina è il prodotto finale del catabolismo dell'eme e ogni giorno ne vengono prodotti circa 250-300 mg, derivanti dall'emocateresi, dall'eritropoiesi inefficiente e dal catabolismo di molecole emoproteiche. La bilirubina così formata viaggia nel sangue legata all'albumina ed è detta **bilirubina indiretta** o bilirubina non coniugata. Una volta giunta a livello epatico la bilirubina non coniugata è trasportata, grazie a proteina Z e ligandina, all'interno del reticolo endoplasmatico rugoso dell'epatocita, dove viene glucuronata; si ottiene così **bilirubina coniugata**, detta anche **diretta**, che viene immessa nella bile grazie al trasportatore MRP2.

L'iter diagnostico in caso di iperbilirubinemia è il seguente:



Esami diagnostici

Servono a confermare o escludere l'ipotesi diagnostica fatta sulla base della storia clinica e dell'esame obiettivo.

Marcatori virali

- Infezione da HCV → si ricercano anticorpi anti-HCV e se questi risultano positivi si effettua la ricerca di HCV-RNA, quest'ultimo può essere ricercato in maniera isolata se si sospetta una epatite acuta,

in cui gli anticorpi contro il virus non si sono ancora formati. Inoltre, la ricerca di HCV-RNA risulta molto utile per valutare la risposta alla terapia antivirale.

La terapia va imposta anche in base ai risultati ottenuti nella determinazione del genotipo.

- Infezione da HBV → si ricercano gli antigeni virali HbsAg, antigene di superficie, e HBeAg e gli anticorpi anti-HBe; la presenza di anticorpi anti-HBc indica una infezione pregressa. I livelli sierici di HBV-DNA sono utili per differenziare i portatori cronici asintomatici da coloro che hanno infezione attiva. Vista l'elevata frequenza della coinfezione è opportuno ricercare anche gli anticorpi contro HDV.
- Infezione da HAV → la presenza di anticorpi contro HAV di tipo IgG indica una precedente infezione, mentre gli anticorpi di tipo IgM indicano una infezione in atto.

Diagnosi delle epatiti autoimmuni

Si ricercano anticorpi antinucleo, anticorpi anti-muscolo liscio, anticorpi anti-microsomi di fegato e reni, anticorpi anti-mitocondriali, anticorpi ANCA, quindi autoanticorpi non organo specifici.

Diagnosi delle malattie da accumulo ereditarie

- Malattia di Wilson → dosaggio della ceruloplasmina, proteina legante il rame, che in circa metà dei pazienti affetti risulta ridotto
- Emocromatosi → se si sospetta l'accumulo di ferro epatico vanno misurati la percentuale di saturazione della transferrina e i livelli sierici di ferritina.
Se la saturazione della transferrina è superiore al 45% è opportuno ricercare le anomalie genetiche alla base dell'emocromatosi; elevati livelli di ferritina confermano la diagnosi e sono utili come predittori della fibrosi epatica
- Deficit di α1-antitripsina → si dosa la proteina nel sangue

Valutazione della fibrosi epatica

La biopsia epatica consente informazioni riguardanti la gravità della patologia epatica, sia in termini di estensione delle lesioni necro-infiammatorie (grading) sia in termini di quantità della fibrosi (staging); inoltre, permette di valutare le caratteristiche istologiche specifiche della patologia. È un esame invasivo e gli effetti collaterali associati sono il dolore e, eccezionalmente, il sanguinamento.

Negli ultimi anni sono stati creati metodi non invasivi per la valutazione della fibrosi epatica, tra cui il Fibroscan: è trasmessa una vibrazione al tessuto epatico e si misura la velocità di propagazione che ne deriva; più aumenta la consistenza del tessuto epatico, maggiore è la velocità di propagazione dell'onda. Anche l'ecografia addominale, attraverso l'osservazione di segni come la nodularità della superficie epatica, l'ipertrofia del lobo caudato e le caratteristiche flussimetriche delle vene sopraepatiche, fornisce informazioni utili sul grado di fibrosi.

Infine, vi sono anche marcatori ematochimici di fibrosi:

- I marcatori indiretti di fibrosi sono rappresentati dagli indici di funzionalità epatica, che tende a calare con l'aumentare del grado di fibrosi
- I marcatori diretti sono invece rappresentati da indici che riflettono il turnover della matrice extracellulare, come l'acido ialuronico

Valutazione dell'ipertensione portale

Tramite endoscopia si possono osservare varici esofagee o gastriche, la cui presenza è sufficiente per porre la diagnosi di cirrosi con ipertensione portale.

Tramite inserimento, ecoguidato, di un catetere radiopaco dotato di palloncino attraverso la vena giugulare fino alle vene epatiche è possibile misurare il gradiente pressorio venoso-epatico; un valore > 10 mmHg è predittivo dello sviluppo di complicanze della cirrosi.

EPATITI VIRALI

Le epatiti virali sono frequentemente dovute ai virus dell'epatite A, B, C, D e E, ma si possono riscontrare anche in caso di virosi sistemiche causate da citomegalovirus, virus di Epstein-Barr, Herpes virus, Coxachie virus e Coronavirus-19.

Le epatiti virali si possono presentare in **forma acuta o cronica**; si parla di epatite acuta quando l'infiammazione e il danno epatocitario persistono per meno di 6 mesi, altrimenti si ha una epatite cronica.

Nelle forme acute si può arrivare a **insufficienza epatica, coma epatico e morte**.

Le forme croniche possono evolvere nel tempo in **cirrosi** e la rapidità dell'evoluzione dipende dall'eziologia e da eventuali cofattori, come abuso di alcol e co-infezioni.

EPATITI VIRALI ACUTE

Con il termine epatite acuta virale si indica un **processo necro-infiammatorio del fegato causato da un'infezione virale che dura da meno di 6 mesi**.

L'epatite acuta virale si può presentare in due forme:

- **Forma sintomatica** → caratterizzata dalla presenza di ittero, anoressia, nausea, vomito, dolore addominale e sintomatologia simil-influenzale. È tipica degli adulti con infezioni da HAV o HBV
- **Forma asintomatica** → diagnosticata causalmente per il riscontro di elevati livelli di transaminasi, non si hanno segni o sintomi associati. È tipica dei bambini con infezione da HAV o HEV nei paesi in via di sviluppo, dopo tali infezioni sono endemiche, delle infezioni da HCV e dei pazienti immunocompromessi o in terapia immunosoppressiva.

Patogenesi

Si ha un **danno necro-infiammatorio diffuso del parenchima epatico** dovuto a degenerazione eosinofila che induce l'apoptosi cellulare e a necrosi litica; si hanno un incremento dell'infiltato infiammatorio, pleiomorfismo degli epatociti, aree di necrosi, mitosi degli epatociti, che indica la presenza di processi di rigenerazione, e proliferazione delle cellule di Kupfer.

Indipendentemente dall'eziologia si distinguono due fasi, comuni a tutte le forme di epatite acuta:

1. **Fase prodromica**, con astenia, febbre,cefalea, dolori muscolari e articolari e sintomi digestivi. Durante questa fase non si hanno quindi sintomi che possano far pensare ad una epatite.
2. **Fase sintomatica**, con dolore in ipocondrio destro, ittero, fuci acoliche, urine ipercromiche, epatomegalia e prurito. All'esame obiettivo il fegato risulta palpabile e aumentato di dimensioni, si ha dolore alla palpazione ma segno di Murphy negativo.

Diagnosi

Tramite **l'anamnesi** è importante investigare:

- Recenti viaggi in zone endemiche per le infezioni virali
- Possibili infezioni in corso di epidemie familiari o di comunità
- Storia di tossicodipendenza
- Storia di tatuaggi, agopuntura, piercing o trattamenti estetici
- Contatti sessuali non protetti con soggetti a rischio

È importante anche farsi dare una lista di tutti i farmaci e prodotti naturali assunti di recente, in modo da escludere una epatite tossica, ed escludere l'abuso di alcol.

È importante tenere in considerazioni cause minori di epatite acuta, come EBV, CMV ed herpes virus.

È importante eseguire poi i test di funzione epatica: per definire un'epatite acuta **i valori di AST e ALT devono essere almeno 5 volte i valori normali** e nelle forme sintomatiche si riscontra un aumento della bilirubinemia. I marker sierologici permettono poi di definire l'eziologia dell'epatite.

Si ha una breve finestra tra l'infezione e la comparsa degli anticorpi, durante la quale non è possibile fare diagnosi; tale finestre coincide con la fase prodromica e dura circa una settimana. Successivamente nel siero del paziente compaiono le IgM, che raggiungono un picco e calano dopo 2-3 mesi. Oltre che con la ricerca degli anticorpi si può procedere con la determinazione della viremia, ovvero del genoma virale, che precede la comparsa degli anticorpi (la viremia risulta utile soprattutto in caso di infezione da HCV, poiché gli anticorpi specifici in questo caso compaiono tardivamente).

Terapia

Le forme lievi o moderate non necessita di ospedalizzazione, ma è opportuno prestare molta attenzione alla possibile trasmissione dell'infezione ai partner sessuali e ai familiari. Le forme di epatite fulminante richiedono l'ospedalizzazione e in alcuni casi il trapianto di fegato.

Epatite da virus A

HAV è un **virus a RNA** ubiquitario trasmesso per **via oro-fecale** che determina **solo epatite acuta**; la forma fulminante si ha in meno dell'1% dei pazienti infettati. L'incidenza dell'infezione è stata nettamente ridotta dall'introduzione della vaccinazione. Fattori di rischio sono condizioni socio-economiche e igieniche precarie, uso di droghe per via endovenosa e rapporti omosessuali.

I sintomi si sviluppano dopo 15-45 giorni dall'infezione e si hanno **febbre, stanchezza, anoressia, nausea, vomito, dolore addominale, mialgie, urine ipercromiche e feci acoliche**. L'infezione è tipicamente

asintomatica nei bambini e sintomatica negli adulti.

I sintomi persistono per 2-4 settimane e i valori di transaminasi tornano nella norma entro 3-4 mesi.

La diagnosi si basa sulla ricerca di IgM anti-HAV nel siero, mentre il riscontro di IgG anti-HAV indica una infezione pregressa con immunità protettiva che persiste tutta la vita.

In genere non è richiesta alcuna terapia specifica e **la prognosi è favorevole**, ma in pazienti fragili la mortalità si aggira intorno all'1%.

EPATITE A – CARATTERISTICHE CLINICHE

- **Decoro:** ~80% asintomatico
- **Incubazione:** Media 30 giorni (Range 15-50 giorni)
- **Casi fatali:** ~1%
- **Severità:** Aumenta con l'età:
<6 anni, <10%; 6-14 anni 40%-50%; >14 anni, 70%-80%
- **Cronicità:** no
- **Vaccinazione:** sì, raccomandata per soggetti che si recano in aree con alta endemia

Epatite da virus B

HBV è un virus a **doppio filamento di DNA** parzialmente circolare trasmesso per **via parenterale, sessuale e perinatale**; si tratta infatti di un virus che si trasmette bene attraverso i fluidi corporei. Il periodo di incubazione è lungo e va dai 40 ai 180 giorni, dopo di che si hanno **malessere generale, anoressia, nausea e ittero**, dovuti a danno epatico immunomediatato. La diagnosi si basa sul riscontro di **elevati livelli di IgM anti-HBc**, mentre le IgG anti-HBc compaiono successivamente e persistono per tutta la vita.

La prognosi dell'infezione acuta è buona e circa il 95% dei pazienti guarisce senza alcuna sequela, mentre nel 5% dei casi si ha la cronicizzazione dell'infezione.

La percentuale di cronicizzazione è altissima se l'infezione viene contratta nel periodo perinatale, quindi con trasmissione verticale, la percentuale di cronicizzazione scende al 50% se l'infezione viene contratta tra 1 e 5 anni e scende drasticamente, arrivando al 5%, se l'infezione è contratta dopo i 6 anni.

Nei pazienti con forma severa o protracta si può ricorrere all'uso di **analoghi nucleosidici o nucleotidici** per facilitare la guarigione. L'infezione contratta in età adulta non viene trattata immediatamente, vista l'elevata probabilità che il virus venga eliminato dal sistema immunitario senza l'ausilio di farmaci.

Epatite da virus D

HBV è un piccolo **virus a RNA** in grado di causare un'epatite solo nei pazienti che presentano simultanea **infezione da HBV** dal momento che sfrutta le componenti di HBV per replicarsi. Si può quindi presentare come co-infezione o come super-infezione in pazienti con epatite B cronica: in caso di **co-infezione** nel 95% dei casi si ha guarigione, mentre la **sovra-infezione** porta ad un quadro di epatite severa che tende a cronicizzare nell'80% dei casi.

La diagnosi si basa sul riscontro di IgM anti-HDV e non esiste alcun trattamento specifico e si usa INF. Attualmente è in sperimentazione un farmaco specifico, Bulevirtide o Hepcludex.

	Co-infection:	Superinfection:
HBV infection:	Acute	Chronic
Outcome:	Recovery with seroclearance	Usually persistent infection
Markers:		
HDV infection	Acute	Acute or chronic
Outcome	Recovery with seroclearance (5% progress to chronicity)	Usually persistent infection (80% progress to chronicity)
Markers:		
Liver HDAg	Positive and transient	Positive, may be negative at a late stage
Serum HDV RNA	Positive, early and transient	Positive, early and persistent
Anti-HDV	Late acute phase, low titre	Rapidly increasing, high titres
IgM anti-HDV	Positive	Rapidly increasing, high titres.

Epatite da virus C

HCV è un virus a **singola catena di RNA** trasmesso per **via parenterale, sessuale e perinatale**.

La maggior parte dei casi sono asintomatici e **solo il 25% dei pazienti affetti sviluppa ittero**, ma si ha una elevata propensione alla cronicizzazione, infatti, circa **85% dei pazienti sviluppa un'epatite cronica** e di questi il 20% va incontro a cirrosi. Probabilmente, in parte, l'elevato tasso di cronicizzazione è dovuto anche alla difficoltà di eseguire una diagnosi in acuto, visto che l'infezione è solitamente asintomatica.

La diagnosi si basa sul riscontro di anticorpi anti-HCV e sulla valutazione dell'effettiva replicazione virale tramite il dosaggio dell'RNA virale, che risulta utile anche nel monitoraggio della risposta alla terapia.

I pazienti possono essere direttamente trattati con antivirali o si possono attendere 6 mesi per determinare l'effettiva cronicizzazione dell'infezione.

Epatite da virus E

HEV è un virus a **singola catena di RNA** responsabile, come HAV di forme epidemiche; si trasmette per via **oro-fecale (genotipi 1 e 2)**, **zoonosi**, tipicamente con consumo di carne di maiale poco cotta (**genotipo 3 e 4**) e per **trasmissione verticale**. La diagnosi si basa sul riscontro di IgM anti-HEV, dopo un periodo di incubazione di 15-60 giorni. In realtà i risultati dei test sierologici impiegano giorni ad arrivare, pertanto nei pazienti critici si rende necessaria la valutazione della viremia mediante PCR, che fornisce i risultati dopo 24-48 ore. Inoltre, i test sierologici sono spesso negativi in pazienti immunocompromessi e pertanto sono necessari i test molecolari.

Nella maggior parte dei casi è **asintomatica**, altrimenti sono presenti **ittero, malessere generale, anoressia, nausea, dolore addominale, diarrea, artralgia e prurito**. L'infezione cronicizza solo in pazienti **immunocompromessi**.

HEV può dare anche **manifestazioni neurologiche**, dal momento che è in grado di infettare il tessuto neuronale, **manifestazioni renali e placentari**. Essendo un virus in grado di attraversare la placenta, se contratta durante la gravidanza può implicare la necessità di interromperla. La **mortalità in gravidanza** è associata allo sviluppo di epatite acuta fulminante, eclampsia ed emorragia e risulta di circa il 25% per quanto riguarda i genotipi 1 e 2; l'infezione in gravidanza è associata anche ad una **elevata mortalità infantile perinatale**. La mortalità risulta elevata anche in pazienti che contraggono l'infezione e presentano già una malattia epatica cronica sottostante (mortalità a 12 mesi del 70%).

Non è richiesta, tranne in forme molto gravi, una terapia antivirale specifica; si possono usare rivibarina e interferone. Nei soggetti trapiantati si riduce la dose di immunosoppressori in modo da stimolare la reazione del sistema immunitario.

EPATITE VIRALE FULMINANTE

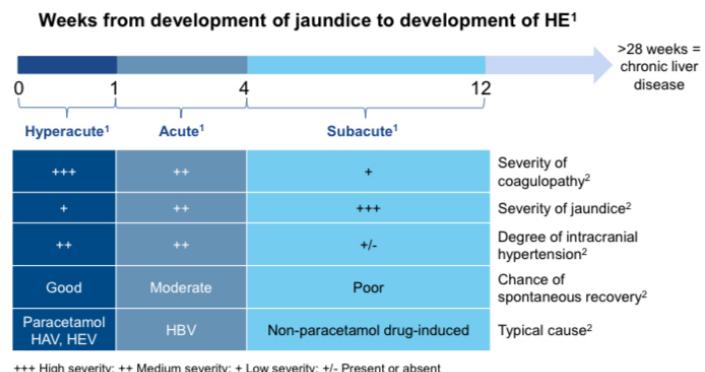
Si tratta di una **condizione rara caratterizzata dalla comparsa improvvisa di insufficienza epatica funzionale**. Si ha soprattutto nelle infezioni da HBV, in particolare quelle aggravate da HDV, e da HEV. Il quadro clinico è comune a tutte le forme di insufficienza epatica e comprende:

- **Ittero**
- **Deficit coagulativi (INR > 1,5)**
- **Encefalopatia epatica**

È importante sottolineare che si tratta di Acute Liver Failure, ALF, solo se non si ha evidenza di una malattia epatica precedente, altrimenti si tratta di una forma acuta su cronico.

In base al lasso di tempo che intercorre tra la comparsa di ittero e lo sviluppo di encefalopatia epatica si distinguono tre forme di ALF:

- **Iperacuta** → lasso di tempo 0-1 settimana. Sono solitamente date da HAV, HEV o da paracetamolo.
- **Acuta** → lasso di tempo 1-4 settimane; sono tipicamente dovute a HBV.
- **Subacuta** → lasso di tempo 4-12 settimane; dovute a xenobiotici (funghi) e farmaci diversi dal paracetamolo.



Nei paesi in via di sviluppo prevalgono le forme causate dai virus, mentre nei paesi industrializzati le forme causate da farmaci.

La capacità di recupero risulta buona per le forme iperacute, moderata per le forme acute e scarsa per le forme subacute, che spesso richiedono un trapianto di fegato.

Diagnosi e gestione

Per la diagnosi di AFL è necessario **escludere patologie epatiche pre-esistenti**, cosa che può essere fatta mediante **ecografia**: l'eco mostra infatti un fegato con struttura normale. Tramite gli **esami di laboratorio** è poi possibile **determinare severità ed eziologia** della patologia. La valutazione della severità e delle complicanze è importante perché permette di prevedere quali pazienti avranno bisogno di un trapianto; bisogna però tenere conto che le condizioni del paziente possono peggiorare in maniera improvvisa, pertanto potrebbe essere necessario un trapianto urgente, è quindi meglio contattare preventivamente il centro trapianti di riferimento e non aspettare che il paziente soddisfi tutte le condizioni di gravità necessarie.

Suggested criteria for referral of cases of ALF to specialist units

Paracetamol and hyperacute aetiologies	Non-paracetamol
Arterial pH <7.30 or HCO ₃ <18	pH <7.30 or HCO ₃ <18
INR >3.0 day 2 or >4.0 thereafter	INR >1.8
Oliguria and/or elevated creatinine	Oliguria/renal failure or Na <130 mmol/l
Altered level of consciousness	Encephalopathy, hypoglycaemia or metabolic acidosis
Hypoglycaemia	Bilirubin >300 µmol/l (17.6 mg/dl)
Elevated lactate unresponsive to fluid resuscitation	Shrinking liver size

Terapia

Se si individua l'eziologia si procede con **terapia specifica**. Se l'eziologia non è nota **si monitorano e si supportano le funzioni vitali**, inoltre si infonde **glucosio**, si effettua la **profilassi delle ulcere da stress**, si riduce la coagulazione e si somministra **N-acetilcisteina**.

EPATITI VIRALI CRONICHE

Sono caratterizzate da un decorso di **6-12 mesi di infezione persistente e seguono generalmente una fase acuta**, sintomatica o asintomatica. Spesso hanno un **esordio subdolo** e vengono diagnosticate accidentalmente, altre volte la diagnosi avviene già in fase cirrotica, quando compaiono segni e sintomi associati alle complicanze.

I virus che causano epatiti croniche sono HBV, HCV, HDV e, solo in alcuni pazienti immunocompromessi, HEV.

Epatite cronica da HBV

La prevalenza dell'infezione cronica da HBV varia da paese a paese, in Italia risulta inferiore all'1% della popolazione generale, con picchi maggiori tra gli immigrati.

Negli ultimi anni si è assistito ad una radicale riduzione dell'infezione da HBV grazie al miglioramento delle norme igienico-sanitarie, alle campagne di prevenzione, all'introduzione del vaccino obbligatorio (1991) e allo screening obbligatorio per le donne in gravidanza.

La diagnosi avviene spesso per il riscontro occasionale di transaminasi elevate e segni sierologici di infezione cronica (presenza di HbsAg), spesso in completa assenza di sintomi. **Se presente la sintomatologia è aspecifica: astenia, sintomatologia digestiva, segni reumatologici, vasculiti, panarteriti.** In caso di infezione di lunga durata non identificata e trattata, **la diagnosi avviene tardivamente, in presenza di cirrosi scompensata o epatocarcinoma.**

Vi possono quindi essere pazienti con tendenza all'evoluzione verso la cirrosi e l'epatocarcinoma, ma vi sono anche pazienti definiti **portatori asintomatici**, con patologia non evolutiva; questi ultimi non richiedono un trattamento, ma solo un'attenta sorveglianza e devono comunque evitare l'esposizione a fattori epatotossici, come l'alcol, e a farmaci immunosoppressori, quando possibile, perché rischiano di riattivare il virus.

Conventionalmente l'infezione da HBV viene **suddivisa in 5 fasi**:

Epatite cronica	HBeAg positivi		HBeAg negativi		
	Fase 1	Fase 2	Fase 3	Fase 4	Fase 5
Infezione cronica	Infezione	Epatite	Infezione	Epatite	Infezione risolta
Livelli HbsAg	Elevati	Elevati/intermedi	Bassi	Intermedi	Negativi
HBeAg	Positivo	Positivo	Negativo	Negativo	Negativo
HBV-DNA	>10 ⁷ IU/mL	10 ⁶ -10 ⁷ IU/mL	<2000 IU/mL*	>2000 IU/mL	<10 IU/mL†
ALT	Normali	Elevate	Normali	Elevate	Normali
Danno epatico	Assente/minimo	Moderato/severo	Assente	Moderato/severo	Assente‡
Precedente o altra terminologia	Immuno-tollerante	Immuno-attivo	Portatore inattivo	Epatite cronica HBeAg negativa	Infezione occulta

* I livelli di HBV-DNA possono fluttuare tra 2000 IU/mL in alcuni soggetti senza epatite

† Il cccDNA dell'HBV è presente nel fegato

‡ Permane un rischio residuale di HCC solo se è presente cirrosi prima della perdita dell'HbsAg

Per quanto riguarda la **gravidanza** si è visto che l'infezione da HBV non la influenza, così come la gravidanza non influenza il decorso dell'infezione. È stato però segnalato un maggior rischio di diabete gestazionale, emorragia ante-partum e parto pre-termine nelle donne affette da infezione cronica da HBV.

Terapie Specifiche	
Amanita phalloides	Penicillina G/silibinina
Epatite autoimmune	Immunosoppressione (es. metiprednisolone)
Epatite B	Analoghi nucleos(t)idici
Herpes	Acyclovir
Neoplasie	Chemioterapici
Paracetamolo	N-acetilcisteina
Sindrome di Budd-Chiari	Anticoagulanti/TIPS

In presenza di cirrosi scompensata la probabilità di portare a termine una gravidanza si riduce del 50% e aumenta il rischio di rottura delle varici.

Non vi è evidenza che il parto cesareo riduca il rischio di trasmissione materno-fetale; l'allattamento è controindicato solo in caso di terapia antivirale in atto.

La **terapia** consente di **sopprimere la replicazione virale, ridurre l'attività necro-infiammatoria epatica, arrestare/ritardare la progressione verso la cirrosi e le complicanze, ma solitamente non consente l'eliminazione definitiva del virus**; la terapia antivirale sostanzialmente trasforma il paziente in un portatore con infezione inattiva.

L'indicazione al trattamento si basa sul grado di fibrosi, sul livello di HBV-DNA ($> 2000 \text{ UI/L}$) e sui livelli di transaminasi.

Indicazioni alla terapia antivirale

- Tutti i pz con epatite cronica HbeAg+ o HbeAg-, definita da HBV-DNA $> 2000 \text{ UI/mL}$, ALT $> \text{ULN}$, almeno necroinfiammazione/fibrosi moderata (biopsia > TE);
- Pazienti con cirrosi compensata o scompensata, a prescindere dai livelli di HBV-DNA e transaminasi;
- Pazienti con HBV-DNA $> 20.000 \text{ UI/mL}$ e ALT $> 2 \times \text{ULN}$ con qualsiasi grado di fibrosi;
- Infezione cronica HbeAg + (viremia alta; ALT normali) sopra ai 30 anni di età;
- Infezione cronica HbeAg+ o HbeAg- con storia familiare di HCC o cirrosi e manifestazioni extraepatiche;
- Prevenzione della trasmissione verticale in donne gravide HbsAg+ con viremia elevata (in associazione a vaccino e HBIG somministrate al neonato);
- PREVENZIONE DELLE RIATTIVAZIONI NEI PAZIENTI A RISCHIO (HbsAg+ e HbsAg-/AntiHbc+).

Nella terapia viene usato **interferone- α peghilato**, ovvero a lento rilascio, somministrato una volta a settimana per cicli solitamente non superiori a 12 mesi. Il trattamento con INF può però portare ad alcuni effetti collaterali, tra cui astenia, anoressia, reazioni simil-influenziali, cefalea, mialgia, neutropenia e piastrinopenia.

Solitamente l'interferone è sconsigliato in pazienti con malattia epatica scompensata, leucopenici, trombocitopenici, tossicodipendenti, depressi, con malattie autoimmuni e in gravidanza.

Si possono poi usare gli **antivirali orali, NUC**, usati tipicamente quando il paziente non risponde o è intollerante all'interferone. I NUC si dividono in **agenti nucleosidici (entacavir)** e **nucleotidici (tenofovir)** e vanno ad inibire la replicazione virale, senza grossi effetti collaterali; inoltre, inducono una regressione della fibrosi.

Nella maggior parte dei pazienti la terapia con NUC è mantenuta a tempo indeterminato e il rischio principale, soprattutto nei farmaci di prima generazione, è la comparsa di varianti virali resistenti alla terapia dal momento che il farmaco induce una pressione selettiva.

I **NUC sono indicati anche dal terzo trimestre di gravidanza**, per ridurre il rischio di trasmissione dell'infezione al nascituro, senza effetti teratogeni.

Epatite cronica da HDV

La prevalenza dell'infezione dell'HDV in soggetti con epatite B cronica è del 6-11% e risulta maggiore in immigrati provenienti da zone come la Moldavia, la Mongolia e alcune zone dell'Africa, in cui HDV risulta endemico. La presenza di HDV **velocizza l'evoluzione verso la cirrosi**, ma una volta raggiunto lo stato cirrotico solitamente si sviluppa una condizione clinicamente stabile e compatibile con una sopravvivenza a lungo termine. L'unica terapia a disposizione contro HDV è l'**interferone**, anche se dà risultati limitati e le recidive sono frequenti; gli antivirali orali non sono efficaci. **Non esiste un vaccino** e l'unica misura profilattica è impedire l'infezione da HBV.

Epatite cronica da HCV

L'infezione da HCV è **inizialmente asintomatica o paucisintomatica**, per cui spesso la fase acuta passa inosservata e la diagnosi avviene in fase cronica, solitamente per il riscontro occasionale di transaminasi elevate o per la comparsa di segni e sintomi associati alla cirrosi. Alcuni pazienti con infezione cronica sviluppano una **sintomatologia extra-epatica**, tra cui risulta tipica la crioglobulinemia mista. Inoltre, è stata evidenziata una correlazione tra l'infezione da HCV e la presenza di alterazioni metaboliche, come insulino-

resistenza, steatosi epatica e diabete mellito di tipo 2, dovuta al fatto che il virus è in grado di interferire direttamente con le vie di segnalazione insuliniche e del metabolismo lipidico.

L'infezione da HCV aumenta il rischio di malattie linfoproliferative, soprattutto B-cellulari, il rischio di alterazioni cardiovascolari e aterosclerotico e correla con un deficit cronico di vitamina D.

Allo stesso tempo si è visto che condizioni di obesità e insulino-resistenza favoriscono l'evoluzione della patologia.

Il 25% delle infezioni croniche da HCV evolve in cirrosi e, dopo circa 5-10 anni dalla comparsa della cirrosi, ad ipertensione portale e insufficienza epatica. La progressione verso la cirrosi è lenta, circa 20 anni, ma può essere accelerata da fattori come alcol, fumo e coinfezioni, soprattutto confezione da HBV.

Il rischio di trasmissione dell'infezione dalla mamma affetta al neonato è inferiore al 5% e versomilmente in un terzo dei casi circa la trasmissione avviene già in utero. Nelle donne affette, ma senza cirrosi, la gravidanza non dà luogo a complicazioni, anche se aumenta il rischio di colestasi gestazionale.

Sono stati riscontrati **casi di guarigione spontanea dopo il parto**, versomilmente dovuti alla perdita di immunsoppressione legata alla gravidanza con conseguente ricostituzione post-partum di una risposta immune vigorosa.

La terapia dell'infezione da HCV è stata rivoluzionata dalla introduzione di **agenti antivirali diretti**, somministrabili per via orale e in grado di assicurare la **completa rimozione del virus nel 95% dei pazienti**. Questi farmaci, che tra l'altro hanno un ottimo profilo di tollerabilità, hanno soppiantato l'utilizzo di interferone e ribavirina, terapia tradizionale per l'HCV, e fanno pensare ad una possibile eliminazione del virus entro i prossimi 10 anni.

Questi farmaci hanno rivoluzionato anche la gestione del trapianto di fegato in pazienti con infezione da HCV: permettono al paziente di arrivare al trapianto libero dall'infezione ed evitano la recidiva dell'epatite post-trapianto, recidiva che prima avveniva nella totalità dei asi.

I nuovi antivirali orali comprendono:

- **Inibitori della polimerasi virale** (sofosbuvir)
- **Inibitori della proteasi HCV** (grazoprevir, glecaprevir, voxilaprevir)
- **Inibitori di NS5A**, proteina virale indispensabile per la replicazione e l'assemblaggio del virione (velpatasir)

Questi farmaci sono utilizzabili in combinazioni e presentano una elevata barriera genetica, ovvero è difficile che il virus diventi resitente.

Epatite cronica da HEV

La frequenza di cronicizzazione dell'epatite E è < 1%: l'epatite cronica da HEV si riscontra solo in **pazienti immunocompromessi**, come pazienti HIV+ e pazienti sottoposti a terapia immunsoppressiva.

Nei pazienti trapiantati si osserva un elevato tasso di recidiva dell'infezione e di fallimento del trapianto, pertanto **prima di procedere al trapianto è necessario ottenere la clearance virale**; prima di optare per il trattamento antivirale va valutato se è possibile ridurre l'immunsoppressione del paziente, infatti, si è visto che una riduzione della terapia immunsoppressiva, con conseguente ripresa dell'attività del sistema immunitario, porta ad una clearance virale nel 30% dei casi. Il trattamento antivirale si basa invece su rivarpirina e interferone.

EPATOPATIA ALCOL-CORRELATA

Per patologia epatica da alcol si intende un **danno acuto o cronico del fegato indotto da uso inadeguato di sostanze alcoliche**. Le patologie d'organo alcol-correlate sono estremamente diffuse e sono correlate non solo alla quantità di alcol, ma anche alla tipologia del bere, infatti il danno epatico può insorgere anche dopo un'ingestione acuta di importanti quantità di alcol.

La stima del consumo alcolico giornaliero può essere effettuata usando le unità alcoliche, UA: **una unità alcolica corrisponde a 12-13 g di etanolo**, quantità contenuta in un bicchiere di vino da 125 ml, in 330 ml di birra o in 40 ml di superalcolico.

Non esiste una quantità di alcol sicuramente non dannosa, dal momento che il danno d'organo associato è influenzato da diversi cofattori, ma **il limite di assunzione giornaliera convenzionalmente accettato è di 20 g/die per le donne e 30 g/die per gli uomini**. Ovviamente andrebbe esaminato il singolo caso, perché gli effetti dall'alcol sull'organismo sono determinati da diversi fattori, ad esempio gli enzimi deputati al suo metabolismo sono inducibili pertanto anche ridotte quantità di alcol possono determinare un danno in un soggetto astemio.

Nel 2016 il consumo di bevande alcoliche è stato responsabile del 5,5% dei decessi osservati in 30 Paesi Europei. Per quanto riguarda la mortalità l'alcol ha un ruolo proporzionalmente più importante nella popolazione giovane rispetto a quella adulta-anziana e ciò è legato agli incidenti stradali causati dall'alcol. In Italia, il consumo di alcol a maggior rischio è una prerogativa del Nord Italia. Infine, vi è un numero rilevante di ultra 65enni che consumano alcol pur avendo una controindicazione assoluta a farlo (28% di coloro che hanno una patologia epatica).

L'uso inadeguato di alcol può causare diversi danni epatici: **steatosi lieve, cirrosi ed epatocarcinoma**. Anche se la steatosi può risolversi rapidamente con l'astinenza, la progressione in fibrosi si verifica nel 10-20% dei soggetti e la cirrosi si manifesta entro 5 anni nel 10% degli individui che continuano ad assumere più di 50 g di alcol al giorno. Un quadro particolarmente evolutivo è **steato-epatite alcolica**: può portare a cirrosi e ipertensione portale, anche in assenza di cirrosi.

Patogenesi

L'etanolo ingerito è assorbito per la maggior parte (80%) da duodeno e digiuno e **tramite il circolo portale raggiunge il fegato**; la minore quantità di acqua corporea nelle donne ne determina una concentrazione ematica maggiore.

A livello epatico l'etanolo viene metabolizzato prevalentemente dagli epatociti della zona pericentrale, zona a ridotta pressione parziale di ossigeno, cosa che spiega la localizzazione prevalentemente centro lobulare del danno. I sistemi di metabolizzazione dell'alcol sono diversi:

- **Alcol deidrogenasi** → ossida l'etanolo ad acetaldeide e forma NADH⁺+H⁺
- **Aldeide deidrogenasi** → ossidata l'acetaldeide ad acetato, formando sempre NADH⁺+H⁺
- **Sistema di ossidazione microsomiale dell'etanolo** – MEOS → interviene in caso di continuativa assunzione di etanolo o in caso di concentrazioni elevate, la sua attivazione si traduce anche in un'accelerazione del metabolismo di alcuni farmaci con potenziali interferenze sull'effetto terapeutico

L'**acetaldeide** è un **composto tossico** ed è responsabile di molti effetti sistemici dell'alcol, come nausea, cefalea e flushing. A livello epatico l'acetaldeide induce il **rigonfiamento degli epatociti**, con conseguente stimolazione del sistema immunitario, la **perossidazione delle membrane** e il rilascio del citocromo c dai mitocondri, con conseguente **innesco dell'apoptosi**. Inoltre, l'acetaldeide può interagire con il DNA, con possibili **effetti cancerogeni**. Il danno da alcol è legato anche alla **produzione di ROS** e alla deplezione di sistemi antiossidanti.

L'acetato prodotto dal metabolismo dell'etanolo può essere convertito in Acetyl-CoA e può essere usato nel ciclo di Krebs o per la formazione di acidi grassi: l'etanolo stimola la **produzione di acidi grassi e trigliceridi**,

anche attraverso la stimolazione di specifici geni, come SREBP-1c, determinando il loro accumulo nel citoplasma degli epatociti e portando quindi a steatosi epatica.

Al danno da alcol contribuisce anche la **produzione di citochine pro-infiammatorie**, come IL-1, IL-6, IL-8, TNF, TGF- β , stimolate sia dalla perossidazione lipidica delle membrane che dall'ingresso in circolo di componenti batteriche derivanti dal microbiota, infatti, il consumo di etanolo altera la permeabilità della barriera intestinale.

A parità di consumo alcolico però **solo il 25% circa dei bevitori sviluppa una malattia epatica severa**, pertanto è probabile che vi siano dei **cofattori**, ad esempio si è visto che un ruolo nocivo è svolto da estrogeni, ferro, obesità, condizioni di malnutrizione, virus epatici e alcuni farmaci. In particolare si è visto che alcolismo e obesità interagiscono in maniera sinergica, aumentando in maniera cospicua il rischio di steatosi epatica.

L'assunzione di alcol, inoltre, rappresenta una delle cause precipitanti che determinano una condizione di insufficienza epatica acuta su epatopatia cronica.

Diagnosi

L'epatopatia alcol-correlata ha un **andamento cronico progressivo** in relazione al protrarsi dell'uso inadeguato di alcol, ma può anche **esordire o esacerbarsi in maniera improvvisa**, dando luogo a quella che viene definita epatopatia acuta alcol-correlata. Si possono avere quindi due modalità di presentazione dell'epatopatia alcol-correlata:

- Acuta, con epatite alcol-correlata, coma da intossicazione da alcol e astinenza
- Cronica, con quadri che vanno dalla steatosi alla cirrosi compensata

Quadri clinici ad andamento cronico

La **steatosi epatica** è presente nell'80-90% dei consumatori abituali di più di 30 g/die di etanolo; soltamente è di tipo misto, con micro- e macro- vesicole lipidiche nel citoplasma di almeno il 5% degli epatociti, che spostano il nucleo in periferia. La steatosi è asintomatica, ma all'esame obiettivo può essere presente epatopatia non dolente e all'ecografia il fegato appare ipereogeno, "brillante".

Nella **steatoepatite** si ha la presenza istologica di necroinfiammazione e la manifestazione clinica non differisce da quella della steatosi, ma si ha una probabilità del 40% di sviluppare cirrosi a 5 anni.

La **cirrosi epatica** è spesso asintomatica e talvolta sono sintomo di esordio direttamente le complicanze, come ascite, ittero, emorragie digestive, encefalopatia.

L'iter diagnostico dell'epatopatia alcol correlata punta quindi a:

- **Riconoscere la presenza e definire l'entità dell'uso inadeguato di alcolici**
- **Riconoscere l'esistenza e definire lo stadio evolutivo della malattia epatica**
- **Individuare eventuali cofattori**

Gioca quindi un ruolo importante l'anamnesi, che permette di indagare il consumo di bevande alcoliche (in alcuni casi è opportuno anche chiedere a familiari e conviventi). Tramite l'esame obiettivo si ricercano i segni di epatopatia, ma anche di altre patologie alcol-correlate (esofagiti, gastriti, anemia macrocitica, ipogonadismo, ecc.) ed è importante valutare l'alito del paziente, che potrebbe indicare una recente assunzione di etanolo.

Quadri clinici ad esordio acuto

L'**epatite alcol-correlata** è caratterizzata dall'insorgenza di **ittero e ascite** in un paziente che fa un uso inadeguato di bevande alcoliche. Oltre all'ittero si possono avere **febbre, malnutrizione, perdita di peso, hepatomegalia e infezioni**. La diagnosi clinica di epatite alcol-correlata è determinata, in paziente con ittero e complicanze epatiche in rapido sviluppo o peggioramento, da:

- **Bilirubina sierica > 3 mg/dl**
- **ALT e AST > 1,5 volte il limite superiore di normalità, con rapporto AST/ALT > 1,5**
- **Documentazione del consumo intenso e persistente di alcolici fino a 8 settimane prima dell'inizio dei sintomi**
- **Esclusione di altre malattie epatiche**

I pazienti con epatite alcol-correlata sono inclini a sviluppare infezioni batteriche e insufficienza renale. L'epatite alcolica, HA, può svilupparsi sia su un fegato sano che su un organo in cui è già presente una epatite cronica.

La gravità dell'epatite è stimata in base a parametri clinici e laboratoristici:

- Lo **score MDF** si basa sui valori del tempo di protrombina e sulla bilirubina ($MDF=4,6x(PT \text{ del paziente} - PT \text{ di controllo}) + \text{bilirubina sierica}$); se tale score è > 32 si ha una epatite acuta severa ed è necessario intervenire con prednisone o altri corticosteroidi.
- Lo **score di MELD** valuta bilirubina, INR, creatinina e Na^+ e l'epatite è considerata severa se lo score è > 21
- Lo **score di LILLE** considera età, albumina, PT, bilirubina e i suoi cambiamenti in 7 giorni. Il LILLE score viene effettuato il **7 giorno dall'inizio della terapia** steroidea e se risulta > 0,45 vuol dire che il paziente non risponde alla terapia e probabilmente sarà necessario il trapianto.

L'uso inadeguato di sostanze alcoliche può insorgere anche con **coma etilico**.

La **sindrome d'astinenza** è scatenata in un etilista cronico dalla brusca sospensione o riduzione del consumo di alcol e si manifesta con tremori, nausea, vomito, diarrea, crampi, insonnia, agitazione psicomotoria, convulsioni, allucinazioni uditive a contenuto accusatorio e minaccioso, delirium tremens.

I principali **marcatori del consumo di alcol** sono quindi:

- Aumento di γ -GT, su cui l'alcol ha un effetto inducente
- Aumento ALT e AST, con rapporto $AST/ALT > 1-2$
- Aumento di MCV, dovuto ad un ridotto assorbimento dei folati
- Aumento della transferrina desialata, come effetto diretto dell'alcol
- Aumento trigliceridi
- Aumento uricemia, poiché aumenta la degradazione delle purine e si riduce l'escrezione renale
- Aumento delle IgA, come esito della risposta immunitaria dovuta all'effetto dell'alcol sulla mucosa intestinale

In casi dubbi la diagnosi può essere confermata tramite biopsia epatica, ma essendo una tecnica invasiva si cerca di limitarne l'uso.

Terapia

Fosfatidicolina, sibilina e la vitamina E sono stati proposti come possibili trattamenti per **steatosi e steato-epatite**, mentre **l's-adenosil-metionina, la colchicina e il propiltiouracile** per la **cirrosi**. La gestione clinica della cirrosi alcol-correlata è analoga a quella della cirrosi da altre eziologie.

Nell'epatite alcol correlata grave sono raccomandati gli steroidi e le pentoflissine. La terapia con steroidi è eseguita per 7 giorni, dopo di che si valuta lo score di LILLE: se lo score è < 0,45 la terapia sta funzionando e viene protratta, se lo score è > 0,45 la terapia è inefficace e viene interrotta.

Dal momento che nei pazienti con epatite alcolica sono frequenti le infezioni è raccomandato il campionamento sistematico dei liquidi corporei. Le forme gravi vanno considerate fattori di rischio per lo sviluppo di nefropatia.

È ovviamente necessario **sospendere il consumo di alcol** e a questo proposito si sono rivelati utili i centri di auto-aiuto, come gli alcolisti anonimi. Nei pazienti con epatopatia alcol-correlata grave sembra che il baclofene sia utile per prevenire le ricadute.

Gli etilisti sono spesso soggetti malnutriti pertanto è importante **intervenire anche sull'aspetto dietetico**, prescrivendo una alimentazione sana ed equilibrata e un implemento di tiamina.

Nei pazienti in sindrome di astinenza si prescrivono le benzodiazepine.

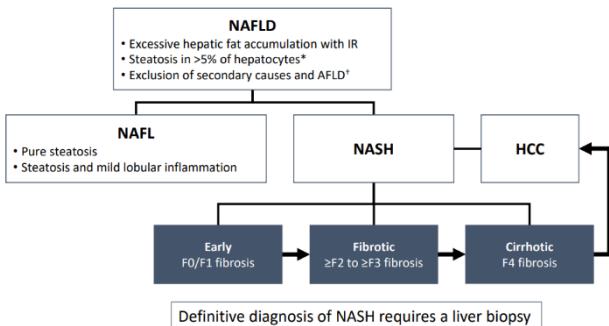
Il **trapianto** può essere preso in considerazione, ma solo **dopo 6 mesi di astinenza** dal bere, in modo da selezionare i pazienti con il minor rischio di recidive ed evitare di trapiantare organi che migliorano spontaneamente con la sospensione dell'alcol.

STEATOSI E STEATOEPATITE NON ALCOL-CORRELATA

Con Non-Alcoholic Fatty Liver Disease, NAFLD, si indica uno **spettro di alterazioni istologiche epatiche caratterizzate da steatosi in assenza di consumo alcolico significativo (< 20 g/die nella donna e < 30 g/die nell'uomo) e di altre cause di epatopatia.**

La steatosi semplice, NAFL, è definita dall'accumulo intracellulare di grasso in almeno il 5% degli epatociti, con o senza infiammazione associata.

Nel momento in cui si ha steatosi, infiammazione e necrosi si parla di **steato-epatite non alcolica, NASH**, condizione che può evolvere in fibrosi, cirrosi ed epatocarcinoma.



La NAFLD è una condizione ad eziologia multifattoriale, considerata solitamente **espressione della sindrome metabolica**, ovvero di una condizione caratterizzata dalla presenza di obesità addominale, ipocoolesterolemia HDL, iperglicemia ed ipertensione. In casi più rari la steatosi epatica può essere legata ad altre condizioni, come ipotiroidismo, policistosi ovarica, operazione di by-pass intestinale, uso di corticosteroidi o anti-estrogeni, ecc.

Da un punto di vista epidemiologico **la NAFLD è la causa più comune di danno epatico cronico**, vista anche l'incidenza di diabete e obesità e le possibilità di trattamento dell'infezione da HCV e HBV. La reale incidenza della steatosi epatica nella popolazione generale non è facile da ottenere, dal momento che la sua valutazione richiede la biopsia epatica, metodica invasiva, pertanto si hanno solo delle stime: in Europa **la prevalenza di NAFLD è stimata tra il 20 e il 30%, con un 3% di NASH. La prevalenza di NAFLD aumenta con l'aumentare del BMI**, arrivando al 91% nei soggetti obesi.

Patogenesi

Il meccanismo principale alla base della NAFLD è **l'insulino-resistenza**, condizione che comporta una **aumentata lipolisi a livello di tessuto adiposo e una aumentata produzione di glucosio e trigliceridi a livello epatico**; l'insulino-resistenza si traduce quindi si traduce nell'accumulo di lipidi a livello epatico, con conseguente attivazione delle cellule di Kupffer e delle cellule stellate, infiammazione e fibrosi. Nello sviluppo dell'insulino-resistenza, e quindi della NAFLD, sono coinvolti fattori genetici ed ambientali, come una dieta ipercalorica ricca di carboidrati semplici e lipidi e uno stile di vita sedentario. Va tenuto presente che vi sono soggetti con BMI elevato e metabolismo glucidico normale, mentre vi possono essere soggetti magri con insulino-resistenza.

Fino a qualche anno fa la steatosi epatica era considerata una condizione benigna, ma è stato dimostrato che **la NAFL può evolvere in NASH, condizione che può a sua volta evolvere in cirrosi**. Circa il 10-15% dei pazienti con NASH sviluppano cirrosi epatica e non è noto perché alcuni pazienti progrediscano verso la cirrosi e altri no. **La cirrosi può poi portare ad epatocarcinoma** (in alcuni casi la neoplasia si sviluppa direttamente su un fegato non cirrotico); l'epatocarcinoma legato a NASH sta diventando una delle principali indicazioni al trapianto di fegato nei paesi occidentali.

Negli ultimi anni sono stati identificati **polimorfismi genetici associati ad un maggior rischio di sviluppare NAFLD, anche in soggetti magri senza insulino-resistenza.**

Il principale fattore genetico coinvolto nella NAFLD è il gene **PNPLA3** (*patatin-like phospholipase domain-containing 3*), situato sul cromosoma 22, codificante per l'adiponutrina, proteina coinvolta nella lipasi dei trigliceridi negli adipociti e nei processi di mobilizzazione e stoccaggio dei lipidi: un polimorfismo di tale gene è associato ad un maggior contenuto epatico di trigliceridi (esiste anche un polimorfismo protettivo associato ad un ridotto contenuto epatico di trigliceridi).

Un altro gene coinvolto è il **gene TM6SF2** (*transmembrane 6 superfamily member 2*), localizzato sul cromosoma 19, che se mutato implica una ridotta secrezione di lipoproteine e un accumulo di trigliceridi negli epatociti. Infine, anche la mutazione del **gene MBOAT7** (*membrane bound o-acyltransferase domain containing 7*) si associa ad un incremento di grassi intraepatico e ad un maggior rischio di sviluppare fibrosi. Sono coinvolti anche polimorfismi di **GCKR**, recettore della glucochinasi, **TNF** (*tumor necrosis factor*) e **MTTP** (*microsomal triglyceride transfer protein*).

Gene	Protein function	Association with NAFLD
Patatin-like phospholipase domain containing 3 (PNPLA3)/adiponutrin	Triglyceride esterase activity Retinyl-palmitate esterase activity	I148M variant associated to impairment of lipid catabolism, and VLDL secretion Hepatocyte regeneration: ↑ risk of cirrhosis and HCC
Transmembrane 6 superfamily member 2 gene (TM6SF2)	Lipid metabolism and secretion	E167K variant associated to ↓ secretion of VLDL, ↑ lipid hepatocyte content ↑ risk of steatosis, NASH and advanced fibrosis
Tumour necrosis factor-alpha (TNF)	Pro-inflammatory cytokine	TNFα-238 polymorphism associated to ↑ risk of NAFLD and insulin resistance
Microsomal triglyceride transfer protein (MTTP)	Synthesis and secretion of VLDL	493 G/T SNP associated with ↑ risk of development and progression of NAFLD

L'identificazione dei polimorfismi genici coinvolti apre la strada all'introduzione di screening genetici che permettano di selezionare i pazienti a rischio di sviluppare la patologia e i pazienti più a rischio di evoluzione della stessa.

La predisposizione genetica da sola, tranne in casi eccezionali, non è sufficiente per determinare lo sviluppo di NAFLD, ma è necessario che il soggetto presenti altri fattori come il sovrappeso e l'insulino-resistenza.

Dal momento che è il meccanismo patogenetico principale è l'insulino-resistenza, la NAFLD si associa anche ad altre manifestazioni, legate sempre all'insulinoresistenza e alla sindrome metabolica, come **osteoporosi, malattie cardiovascolari e neoplasie**. La principale causa di morte nei pazienti con NAFLD non sono le complicanze epatiche, ma le patologie neoplastiche (1° causa) e cardiovascolari; le complicanze epatiche rappresentano la terza causa di morte, seguite dalle complicanze infettive.

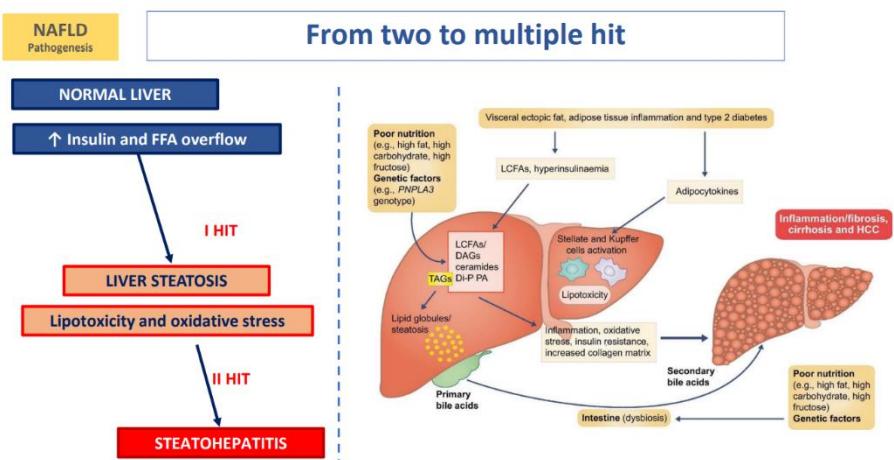
La complicanza epatica più temibile della NASH è l'epatocarcinoma, che insorge anche allo stadio di NASH pre-cirrotica, non solo in presenza di cirrosi conclamata. Obesità e DMT2 sono fattori di rischio aggiuntivi. Secondo il libro la prima causa di morte in pazienti con NAFLD sono le patologie cardiovascolari, secondo azzaroli le neoplasie.

Fino a qualche tempo fa si riteneva che l'insulino-resistenza determinasse l'accumulo di lipidi e a livello epatico, fino a superarne le capacità di immagazzinamento, inducendo quindi infiammazione e portando a steato-epatite (teoria del doppio colpo).

Questa teoria non è errata, ma è riduttiva, infatti, attualmente è noto che si realizzano contemporaneamente anche altri meccanismi. Si è visto, ad esempio, che un ruolo è giocato anche dal **microbiota intestinale**: nei pazienti con NASH si ha spesso una disbiosi caratterizzata dalla presenza di ceppi di E. Coli produttori di etanolo, che viene poi assorbito contribuendo alla patogenesi del danno epatico. Inoltre, si è visto che l'eccessiva produzione di citochine pro-infiammatorie può essere anche una causa, non solo una conseguenza, di insulino-resistenza e accumulo di lipidi.

Diagnosi

Vista l'elevata propensione della NASH ad evolvere in cirrosi sarebbe auspicabile



una diagnosi precoce di questa condizione, ma ciò è complicato dal fatto che le transaminasi risultano solitamente normali e non esistono marcatori sierici di NAFLD e NASH.

Il sospetto di NASH si basa quindi sulla **presenza di fattori di rischio metabolici**, come insulino-resistenza, e quando presenti **sintomi aspecifici come astenia, alterazioni del sonno e senso di pesantezza in ipocondrio destro**. Nelle giovani donne spesso la steatosi epatica si associa ad un quadro di ovaio policistico.

La NASH solitamente viene identificata con il **riscontro occasionale di ipertransaminasemia e/o di steatosi epatica all'ecografia**. Gli indici di necro-infiammazione possono essere normali anche in presenza di un danno istologico importante.

L'anamnesi deve indagare la **familiarità, l'alimentazione, il BMI, la misurazione del giro vita e i farmaci assunti**; all'esame obiettivo può essere riscontrata epatomegalia.

Va esclusa l'infezione da HBV e HCV e un'eventuale steatosi epatica ad essa legata.

In presenza di valori di trigliceridi e colesterolo inferiori alla norma potrebbe essere utile dosare l'apolipoproteina B poiché un suo deficit è una possibile causa, seppur rara, di NAFLD; un'altra possibile causa, anch'essa rara, è il deficit di lipasi acida lisosomiale.

Per quanto riguarda le tecniche di imaging l'ecografia può evidenziare la steatosi, ma non la NASH, e solo se l'infiltrazione adiposa interessa più del 20-30% del parenchima. La steatosi può essere valutata anche mediante RM.

Attualmente, l'unica metodica che permette una diagnosi certa di NASH è la biopsia epatica; vi sono anche tecniche non invasive per valutare la fibrosi epatica, come Fibroscan.

Prognosi

Il fattore prognostico principale nei pazienti con NAFLD è rappresentato dalla fibrosi epatica: **maggiori sono la fibrosi epatica maggiore è il rischio di morte per complicanze epatiche o extra-epatiche**. Il gold standard per la valutazione della fibrosi epatica è la biopsia, ma si possono usare anche metodi non invasivi, come fibroscan. Un altro fattore prognostico è la massa magra: **la presenza di sarcopenia si associa ad una prognosi peggiore**.

Terapia

La terapia di prima linea si basa sulle modificazioni dello stile di vita: **restrizione dietetica e aumento progressivo dell'esercizio fisico per raggiungere un calo ponderale**, efficace se pari al 5-10%.

In tutti i pazienti con NAFLD si applica il **trattamento farmacologico per i disordini metabolici concomitanti**, mentre il trattamento specifico diretto contro la patologia epatica è riservato solo alle forme avanzate di NASH.

Contro la NASH si sono rilevati efficaci gli **agonisti dei PPAR** che agiscono come insulino-sensibilizzanti e determinano un maggiore uptake di grassi nel tessuto adiposo, riducendone l'accumulo a livello epatico.

Questi farmaci provocano però obesità, visto che accumulano i trigliceridi in periferia, e possono portare ad effetti collaterali cardiovascolari. Si usano quindi **agonisti di GLP-1 e inibitori di SGLT2**.

Nei pazienti non diabetici con NASH è indicato l'uso di **vitamina E**, antiossidante.

Un'altra opzione terapeutica è rappresentata dalla **chirurgia bariatrica**, molto efficace in pazienti con obesità grave e non responsivi alla terapia farmacologica.

Nei casi più gravi si ricorre al **trapianto di fegato**, che è però inevitabilmente seguito dalla ricomparsa di steatosi.

Ogni farmaco usato nel trattamento della NASH è usato off-label, non esistono farmaci specifici.

Medications	Insulin Resistance	Body Weight	Body Fat	AST/ALT	Liver Histology
Biguanides (Metformin)	Decreased	Decreased	Decreased	Inconclusive	Inconclusive
Thiazolidinediones	Decreased	Increased	Increased	Decreased	Decreased
GLP-1r agonists*	Decreased	Decreased	Decreased	Decreased	Decreased
DPP-4 inhibitors**	Decreased	No Effect	No Effect	Decreased/No Effect	No Effect
SGLT2 inhibitors***	Decreased	Decreased	Decreased	Decreased	Inconclusive

Nomi commerciali: * = Liraglutide, Exenatide e Lixisenatide, dulaglutide (Victoza, Saxenda); Byetta, Bydureon; Suliqua, Lyxumia, Trulicity)
** = Sitagliptin, Vildagliptin, Saxagliptin e Linagliptin (Januvia, Klexiva, Tesav, Galvus, Ongliza, Trajenta);
***= Canagliflozin, Dapagliflozin o Empagliflozin (Forxiga, Invokana, Jardiance, Synjardy, Vokanamet e Xigduo)

EPATITE AUTOIMMUNE

L'epatite autoimmune è una **malattia cronica infiammatoria del fegato caratterizzata da un aumento delle transaminasi, un aumento delle immunoglobuline, la presenza di autoanticorpi circolanti non organo-specifici e una severa reazione necro-infiammatoria periportale**.

L'epatite autoimmune è più frequente nelle **donne**, si manifesta in tutte le etnie e in tutte le età, anche se presenta un picco di incidenza in età prepuberale e uno tra i 40 e i 60 anni.

Patogenesi

L'eziologia dell'epatite autoimmune è ad oggi sconosciuta, ma **si ipotizza che si sviluppi in soggetti geneticamente predisposti dopo l'esposizione ad uno o più fattori ambientali con conseguente perdita di tolleranza agli antigeni self** e attivazione di una risposta immunitaria diretta contro gli antigeni epatici. La predisposizione genetica sembra legata ai **polimorfismi HLA-DR3 e HLA-DR4** e diversi polimorfismi a singolo nucleotide relativi a vie immunologiche di attivazione dei linfociti T.

Sembrano coinvolte anche modifiche epigenetiche, modulate da inquinanti ambientali, fumo, metalli pesanti, radiazioni, luce ultravioletta, dieta e microbiota.

Nei pazienti geneticamente predisposti un potenziale meccanismo patogenetico è quello del **mimetismo molecolare**, con trigger rappresentati da infezioni virali (herpes virus, citomegalovirus e virus epatici), farmaci, tossici e prodotti erboristici.

Clinica

La presentazione clinica dell'epatite acuta è molto **eterogenea** e varia da casi asintomatici a casi di insufficienza epatica acuta.

La manifestazione più comune è caratterizzata dal riscontro occasionale di **ipertransaminasemia** e sintomi aspecifici come **astenia, artralgie, malessere, iporessia, calo ponderale e amenorrea**.

Un terzo dei pazienti manifesta una **forma acuta itterica**. L'epatite autoimmune viene definita acuta severa se sono presenti ittero, valori di INR > 2, insufficienza epatica ed encefalopatia.

La manifestazione acuta itterica può essere espressione di un esordio acuto di epatite autoimmune o di una riacutizzazione di una epatite autoimmune cronica non diagnosticata, per discernere tra le due forme si ricorre alla biopsia epatica: se presente fibrosi o cirrosi si è di fronte ad una forma cronica.

Una peculiare **variante** di epatite autoimmune è quella **colestatica**, che si manifesta con un incremento degli indici biochimici di colestasi, oltre all'aumento degli indici di citolisi e delle gammaglobuline.

In questi casi deve essere esclusa la presenza di patologie colestatiche primitive, come la colangite biliare primitiva e la colangite sclerosante primitiva, anche se in alcuni casi si ha la compresenza di caratteristiche istologiche di queste patologie e dell'epatite autoimmune (si parla di *sindrome da overlap*).

Spesso i pazienti affetti da epatite autoimmune **presentano anche altre patologie autoimmuni**, come l'anemia emolitica, la piastrinopenia autoimmune, il diabete mellito di tipo 1, la tiroide di Hashimoto, la malattia celiaca, la vitilagine, la sindrome poli-ghiandolare autoimmune, ecc.

Diagnosi

La diagnosi è basata sulle caratteristiche cliniche, biochimiche, immunologiche e istologiche e sull'esclusione di altre cause di epatite. **La diagnosi è confermata tramite biopsia epatica**.

Esiste anche un **score** utilizzabile per confermare o escludere la diagnosi, basato su immunoglobuline, autoanticorpi, istologia e l'esclusione dei marcatori di epatite virale:

Feature	Cut-off	Points
ANA or SMA +	≥1:40	1
ANA		
or SMA +	≥1:80	2*
or LKM	≥1:40	
or SLA/LP	Positive	
IgG		
	>upper limit of normal	1
	>1,10 times upper limit of normal	2
Liver histology	Compatible with AIH	1
	Typical AIH	2
Absence of viral hepatitis	Yes	2
		≥6: probably AIH
		≥7: definite AIH

La presenza di determinati autoanticorpi permette di distinguere due forme di epatite autoimmune:

- **Tipo 1** → presenta anticorpi anti-nucleo e anti-muscolo liscio ed è tipica degli adulti
- **Tipo 2** → presenta anticorpi anti-microsomi epatici/renali ed è tipica dei bambini

Nelle forme di tipo 2, che interessano preferenzialmente la fascia di età 2-14 anni, si hanno anticorpi diretti contro la citocromo ossigenasi P450 (CYP2D6) presente nel citosol degli hepatociti e si è visto che tale enzima presenta degli epitopi analoghi a quelli di HCV, cosa che sostiene l'ipotesi del mimetismo molecolare.

Repertorio standard	Bersaglio antigenico	Significato Clinico
ANA	Centromero, Ribonucleoproteine	Tipo 1
SMA	Actina, vimentina tubulina, desmina, skeletina,	Tipo 1
Anti-LKM1	CYP2D6	Tipo 2
LC1	Formiminotransferasi ciclodeaminasi	Tipo 2

In caso di negatività ai suddetti anticorpi si ricercano auto-anticorpi meno comuni, come gli anticorpi anti-antigene solubile del fegato e gli anti-citosol epatico; in rari casi si ha una forma di epatite autoimmune negativa ai test per la ricerca degli auto-anticorpi, forma che risponde comunque alla terapia con immunosoppressori.

L'esame istologico non sono conferma la diagnosi, ma permette anche di stabilire il grado di infiammazione e fibrosi e di monitorare la risposta alla terapia.

Terapia

La terapia di prima linea prevede l'uso di **corticosteroidi** (prednisone) in mono terapia o in combinazione con **azatioprina**; l'obiettivo della terapia immunosoppressiva è quello di indurre la remissione istologica e biochimica, se ciò avviene si procede con terapia di mantenimento basata su azatioprina.

La terapia di seconda linea prevede l'aggiunta di **mofetil micofelanato**.

La terapia di terza linea si basa su **tacrolimus, ciclosporina, metotrexato, ciclofosfamide, anticorpi monoclonali contro TNF e CD20**.

Il **trapianto di fegato** è indicato in caso di insufficienza epatica acuta o in caso di insufficienza epatica progressiva in pazienti non responsivi alla terapia immunosoppressiva; l'epatite autoimmune può recidivare nel fegato trapiantato.

MALATTIE EPATICHE DA ACCUMULO

MALATTIA DI WILSON

La malattia di Wilson fu descritta per la prima volta agli inizi del '900 come una patologia familiare caratterizzata da disfunzione neurologica progressiva e letale associata a cirrosi epatica e anello di Kayser-Fleischer, una anomalia corneale.

Si tratta di una **patologia genetica a trasmissione autosomica recessiva dovuta a mutazioni del gene ATP7B, codificante per una ATPasi ad espressione prevalentemente epatica che accoppia l'idrolisi di ATP al trasporto di rame dal citosol al Golgi**; disfunzioni di tale proteina determinano quindi un **accumulo di rame, prima a livello epatico e poi a livello sistematico**.

L'incidenza è stimata a 1/30.000 e sono state descritte più di 600 mutazioni possibili, la maggior parte missenso; visto l'elevato numero di mutazioni la diagnosi genetica non è semplice, nonostante ve ne siano alcune relativamente frequenti nella popolazione.

Fisiopatologia

Il rame è un elemento indispensabile per il corretto funzionamento di numerose vie metaboliche, ma il suo accumulo può essere deleterio per le cellule.

La **dieta occidentale** ha un contenuto medio di rame di **1,5-2,5 mg/die**. **Stomaco e duodeno** sono le sedi principali di assorbimento e presentano il **trasportatore CTR1, copper transporter 1**; la densità del trasportatore sulla membrana luminale è regolata dalla concentrazione di rame nell'organismo: condizioni di bassi livelli rame sierico (cupremia) inducono l'espressione del trasportatore. Una volta in circolo il rame viaggia **legato all'albumina** e raggiunge il **fegato**, dove viene captato da CTR1 epatico.

All'interno dell'epatocita il rame si lega a diversi enzimi che lo usano come cofattore e impediscono che causi danni cellulari; a livello di **apparato di Golgi** la **ATPB7 permette che il rame venga legato alla ceruloplasmina e rilasciato in circolo o venga eliminato con la bile**.

Nella malattia di Wilson entrambe queste funzioni di ATPB7 vengono meno: **il rame si accumula all'interno dell'epatocita** causandone la **distruzione** e la **ceruloplasmina viene secreta in forma deficitaria di rame** e si degradata rapidamente nel circolo ematico, determinando i bassi livelli sierici di ceruloplasmina tipici della malattia. **Il rame in eccesso nel fegato viene immesso in circolo**, non legato alla ceruloplasmina e **si accumula a livello di occhi, rene e gangli della base**; inoltre il rame libero in circolo danneggia i globuli rossi determinando **emolisi**.

Clinica

La presentazione clinica della malattia di Wilson è molto variabile.

Tipicamente si ha un esordio in **età pediatrica con manifestazioni epatiche**, mentre in caso di esordio tardivo, **dopo i 20 anni, prevalgono le manifestazioni neurologiche**. In alcuni casi la patologia può restare silente, asintomatica, per molti anni e si possono avere diagnosi in tarda età, intorno ai 60 anni.

Malattia epatica

Lo spettro delle manifestazioni epatiche è vario e va dall'insufficienza acuta a forme croniche con cirrosi. Le forme acute mimano un quadro di epatite acuta virale o autoimmune, con malessere, inappetenza, nausea, aumento delle transaminasi, ittero e alterazioni della coagulazione. In alcuni casi già all'esordio sono presenti segni di malattia epatica avanzata, come ipertensione portale.

Si possono avere anche quadri di epatite acuta fulminante con insufficienza renale acuta, encefalopatia, coagulopatia ed emolisi intravascolare acuta, dovuta al massiccio flusso di rame liberato dalla lisi epatocitaria. L'esordio fulminante è tipico delle giovani donne.

La malattia di Wilson non è associata ad un aumento del rischio di epatocarcinoma, ma ad un aumentato rischio di tumori addominali.

Malattia neurologica e psichiatrica

Circa la metà dei pazienti presenta problemi neurologici e/o psichiatrici. Inizialmente si osserva un lieve deterioramento delle capacità cognitive, associato a cambiamenti comportamentali; man mano che la malattia progredisce possono insorgere sintomi della sindrome extrapiramidale, con rigidità muscolare, rallentamento dei movimenti, tremori, espressioni facciali mascherate, difficoltà ad articolare le parole ecc. Nella popolazione pediatrica i cambiamenti comportamentali e il calo delle prestazioni scolastiche vengono spesso erroneamente attribuiti alla pubertà; nella popolazione adulta i sintomi comportamentali assumono le caratteristiche di psicosi e disturbi ansioso-depressivi.

Da un punto di vista diagnostico è utile la RM-encefalo, che permette di evidenziare gli accumuli di rame.

Segni oculari

I segni oculari includono:

- Anello di Kayser-Fleisher → formazione circolare bruno-verdastra che insorge alla periferia della cornea a causa dell'accumulo di rame; è presente in quasi tutti i pazienti con coinvolgimento neurologico, mentre può essere assente in pazienti con solo coinvolgimento epatico. Non è patognomico della malattia di Wilson, infatti può essere presente anche nella colangite biliare primitiva e nella colangite sclerosante primitiva, pertanto non è un criterio diagnostico e la sua assenza non permette di escludere la patologia.
- Cataratta a girasole → aspetto brillante e policromatico, non interferisce con la vista



Anemia emolitica

Nel 10-15% dei casi la malattia di Wilson può esordire con ittero da iperbilirubinemia indiretta associata ad anemia emolitica acuta Coombs-negativa.

Altri organi

La malattia può interessare anche il rene, principalmente come sindrome di Foconi, e si possono avere anche osteopenia, osteoporosi e cardiomiopatie.

Diagnosi

La presenza di epatopatia cronica associata anelli di K.F, tremori o distonia è altamente specifica della malattia di Wilson, ma questo quadro è piuttosto raro e nella maggior parte dei casi la malattia ha un esordio subdolo con sintomi aspecifici, pertanto si ha spesso un ritardo nella diagnosi.

La presenza di **bassi livelli di ceruplasmina** deve far sospettare la malattia di Wilson, tuttavia questa condizione non è patognomica, dal momento che può essere dovuta anche a malassorbimento, patologie intestinali, patologie renali o malattie epatiche croniche avanzate.

Inoltre, alcuni pazienti eterozigoti per la mutazione di ATPB7 presentano livelli ridotti di ceruplasmina senza avere un effettivo accumulo di rame, mentre in altri casi pazienti affetti dalla malattia possono avere livelli di ceruplasmina normali (ciò è probabilmente dovuto al fatto che la ceruloplasmina è una proteina della fase acuta e a causa dell'infiammazione sistemica aumenta fino a livelli di normalità).

Per quanto riguarda la cupremia, ovvero il rame circolante, può essere bassa, dal momento che si riduce la ceruplasmina. Un aumento della cupremia associato ad una riduzione della ceruloplasmina indica un **aumento della quota libera di rame**: la quantità di rame libero viene calcolata sottraendo al rame totale la quantità legata alla ceruplasmina, data da $(\text{concentrazione della ceruloplasmina}) \times 3,15$.

I livelli di rame libero possono però aumentare anche in presenza di epatiti acute di altra eziologia, colestasi croniche e intossicazione da rame.

La quantità di rame escreta con le urine rispecchia i livelli di rame sierico libero: i valori di **cupruria** ritenuti diagnostici nella malattia di Wilson sono **100 µg/24 ore** (40 µg/24 ore nella popolazione pediatrica).

La misurazione della **cupruria dopo somministrazione di D-penicillamina**, farmaco che aumenta l'escrezione di rame, permette di distinguere tra malattia di Wilson e altre malattie caratterizzate dall'aumento di rame sierico, infatti, nelle altre patologie lo stimolo farmacologico non induce un aumento significativo della escrezione renale di rame; tale test da stimolo si dimostra efficace solo nella popolazione pediatrica.

Inoltre, se il paziente presenta rame sierico ridotto ed escrezione urinaria di rame normale si può sospettare la Wilson, mentre se presenta rame sierico ed escrezione urinaria di rame entrambe di ridotte si è di fronte ad un caso di carenza di rame.

Se i test non invasivi non portano alla diagnosi o se si sospetta un'altra patologia sovrapposta si procede con **biopsia epatica**. Istologicamente possono essere presenti steatosi epatica, necrosi epatocitaria focale, lesioni sovrapponibili a quelle di una epatite autoimmune e cirrosi.

L'immunoistochimica permette di evidenziare solo il rame a livello lisosomiale, pertanto è spesso negativa, soprattutto nelle forme iniziali, visto che il rame si accumula prima a livello citosolico.

Utile per la diagnosi è il **dosaggio del rame su tessuto secco epatico: livelli > 250 µg/g di tessuto secco confermano la diagnosi**, ma visto che il rame ha una distribuzione non uniforme non sono rari i falsi negativi; inoltre, i livelli di rame intraepatico sono aumentati anche in altre patologie, come la cirrosi infantile indiana e le patologie colestatiche.

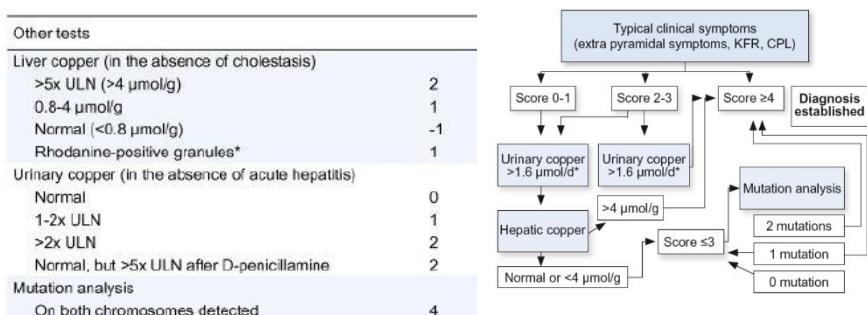
Per confermare la diagnosi si può eseguire anche il **test genetico**, utile anche per lo screening familiare.

Score di Leipzig per la diagnosi di malattia di Wilson:

Tab.3

Typical clinical symptoms and signs		Other tests
KF rings		
Present	2	Liver copper (in the absence of cholestasis)
Absent	0	>5x ULN (>4 µmol/g) 2 0.8-4 µmol/g 1 Normal (<0.8 µmol/g) -1
Neurologic symptoms**		Rhodanine-positive granules* 1
Severe	2	
Mild	1	
Absent	0	Urinary copper (in the absence of acute hepatitis)
Serum ceruloplasmin		Normal 0 1-2x ULN 1 >2x ULN 2
Normal (>0.2 g/L)	0	Normal, but >5x ULN after D-penicillamine 2
0.1-0.2 g/L	1	
<0.1 g/L	2	
Coombs-negative hemolytic anemia		Mutation analysis
Present	1	On both chromosomes detected 4 On 1 chromosome detected 1 No mutations detected 0
Absent	0	
TOTAL SCORE	Evaluation:	
4 or more	Diagnosis established	
3	Diagnosis possible, more tests needed	
2 or less	Diagnosis very unlikely	

In assenza di rame epatico quantitativo disponibile, ** o anomalie tipiche della risonanza magnetica cerebrale. KF, Kayser-Fleischer; ULN, limite superiore della norma



Terapia

L'obiettivo della terapia è quello di interrompere la progressione della malattia epatica e risolvere i sintomi neurologici. Il trattamento si basa su agenti chelanti e Sali di zinco.

Il **chelante** più usato è la **penicillamina** che mobilizza il rame dal tessuto epatico e dagli altri siti di deposito e ne induce l'escrezione renale. La risposta alla terapia è però molto lenta e gli effetti clinici iniziano a vedersi dopo 2-6 mesi, inoltre, inizialmente è comune un peggioramento della sintomatologia neurologica e il farmaco presenta molti effetti collaterali: reazioni di ipersensibilità, mielotossicità, nefrotossicità, ecc.

La terapia con penicillamina va monitorata eseguendo cupremia e cupruria ogni 3 mesi.

Proprio a causa dei numeri casi di intolleranza alla penicillamina è stato introdotto un altro **chelante**, la **trientina**, che però ha una efficacia lievemente inferiore.

I **Sali di zinco** agiscono invece inducendo la sintesi della metallotioneina, proteina che lega il rame nel citosol cellulare, sia a livello gastro-intestinale che a livello epatico; in questo modo interferiscono con l'assorbimento gastro-enterico del rame (competono con i trasportatori intestinali) e riducono gli effetti

collaterali del rame a livello epatico. I Sali di zinco hanno pochi effetti collaterali, ma sono indicati **solo in pazienti asintomatici o come terapia di mantenimento**, visto che hanno una efficacia limitata.

Spesso i Sali di zinco sono usati durante la gravidanza, visto che molte donne hanno paura del potenziale effetto teratogeno della penicillamina.

Tra le prospettive farmacologiche future si ha il **tetraiodiomolibdato** che lega il rame sia a livello intestinale, impedendone l'assorbimento, sia in circolo, impedendone la captazione epatocitaria.

La terapia viene monitorata con controlli periodici (cupremia, cupruria, ceruloplasmina, ecc. ogni 6 mesi). Nei pazienti con insufficienza epatica acuta o cirrosi scompensata non responsiva alla terapia farmacologica si procede con **trapianto di fegato**; gli esiti del trapianto sui sintomi neurologici sono controversi, mentre si sa che non ha alcun effetto sui sintomi psichiatrici.

I pazienti dovrebbero anche **eliminare dalla dieta i cibi ricchi di rame**, quindi frattaglie, crostacei, noci, cioccolato e funghi, e l'alcol.

La prognosi dipende molto dalla tempistica della diagnosi: una diagnosi tardiva in un paziente che ha già sviluppato sintomi neurologici e cirrosi impedisce di poter invertire l'andamento della patologia e i risultati ottenuti con la terapia sono modesti.

EMOCROMATOSI

L'**emocromatosi, o sovraccarico di ferro**, è una entità clinica associata a diverse condizioni, ereditarie o **acquisite**, tutte accumunate dal medesimo meccanismo patogenetico: aumentato assorbimento intestinale di ferro, eccessivo rilascio di ferro accumulato nelle cellule del sistema reticolo-endoteliale e accumulo negli organi parenchimatosi, soprattutto fegato, cuore e pancreas, con conseguente danno d'organo.

Le **forme genetiche** di emocromatosi comprendono:

- **Emocromatosi HEF-correlata, o emocromatosi di tipo 1** → è una condizione autosomica recessiva e rappresenta la forma più comune di emocromatosi
- **Emocromatosi giovanile, o emocromatosi di tipo 2** → dovuta a mutazioni del gene HFE2 o del gene HAMP
- **Emocromatosi di tipo 3** → dovuta alla mutazione del gene TFR2
- **Emocromatosi di tipo 4, o malattia della ferroportina** → è dovuta a mutazione del gene SLC40A1 ed è l'unica forma a trasmissione autosomica dominante

Le **forme secondarie** di emocromatosi possono essere associate a **eritropoiesi inefficiente, malattie croniche del fegato, aumentata assunzione di ferro**.

La forma più frequente è quindi l'emocromatosi di tipo 1, in particolare quella associata al polimorfismo C282Y, che presenta una frequenza di 1/250-300 individui; fattori genetici o ambientali addizionali possono influenzare l'espressione fenotipica e la progressione della patologia. Il polimorfismo secondario nell'emocromatosi-HEF-correlata è la sostituzione amminoacidica H63D, che secondo alcuni autori porta al fenotipo patologico solo in presenza di cofattori di danno, come sovrappeso, obesità, alcolismo, ecc.

Molto rara è la forma S65C, in cui la patologia si manifesta in eterozigosi combinata (C282Y + H63D).

Gli uomini risultano maggiormente a rischio di sviluppare la malattia d'organo rispetto alle donne in età fertile, che sono protette dalle perdite ematiche mensili.

Metabolismo del ferro

Quotidianamente vengono assorbiti circa **1-2 mg** di ferro tramite la dieta; con gli alimenti viene introdotto sia ferro feroso, Fe^{2+} , che ferro ferrico, Fe^{3+} , quest'ultimo è presente negli alimenti vegetali e necessita dell'acido ascorbico per venire assorbito.

Una volta nel **citoplasma dell'enterocita** il ferro può essere **ivi immagazzinato sotto forma di ferritina o può essere immesso in circolo grazie alla ferroportina**; una volta fuori dalla cellula il ferro viene ossidato da ferrossidasi, efestina, ceruloplasmina e **legato alla transferrina**, che può legare al massimo due atomi di

ferro. La transferrina riconosce poi specifici recettori e il complesso transferrina-ferro viene endocitato dalle cellule e il ferro rilasciato nella cellula.

Quando la saturazione della transferrina supera il 45% possono apparire nuove forme di ferro circolante, note come NTBI, non-transferrin bound iron. Le NTBI sono rappresentate da ferro legato a ligandi di basso peso molecolare, come citrato, acetato e gruppi carbossilici dell'albumina, che hanno come target principalmente cellule parenchimali. Quando la saturazione della transferrina supera il 75% può apparire una specie nota come *labile plasma iron*, LPI, potenzialmente molto tossica.

L'assetto marziale è finemente regolato: nel momento in cui la richiesta di ferro aumenta si ha un aumento dell'assorbimento intestinale e un maggior rilascio di ferro da parte di macrofagi o altre cellule che lo immagazzinano, viceversa, quando si ha un sovraccarico di ferro si ha la riduzione del suo assorbimento e un aumento dell'immagazzinamento.

Il principale regolatore del metabolismo del ferro è l'epcidina, molecola di 25 amminoacidi prodotta soprattutto a livello epatico, ma anche a livello di macrofagi, cellule β pancreatiche, rene, adipociti e polmone. L'azione dell'epcidina si esplica a livello di diversi tipi cellulari e **porta all'internalizzazione e alla degradazione della ferroportina**, quindi porta alla riduzione dell'assorbimento e del ricircolo sistemico di ferro.

La produzione di epcidina è indotta da: aumento della concentrazione di ferro, ipossia e anemia, eritropoiesi e infiammazione (agisce come una proteina della fase acuta). Tra le condizioni che possono impattare sulla produzione dell'epcidina vi è la NASH: la steatoepatite non alcolica determina un quadro di resistenza insulinica, un aumento dell'insulinemia e una maggior produzione di epcidina e un maggior accumulo di ferro in un fegato già steatosico, condizione che si traduce in un aumento della ferritina circolante, infatti, la ferritina circolante è un ottimo indicatore dei depositi marziali dell'organismo.

Fisiopatologia

Le diverse varianti di emocromatosi sono accomunate dal medesimo meccanismo patogenetico.

Si ha una **ridotta sintesi o funzione dell'ormone epatico epcidina**, fondamentale nell'omeostasi del ferro. Il ferro può essere accumulato all'interno degli enterociti, come ferritina, ed essere eliminato con la morte cellulare o può essere immesso in circolo grazie alla ferroportina.

L'epcidina prodotta dal fegato fisiologicamente si lega alla ferroportina in circolo e la degrada, riducendo l'assorbimento di ferro nel circolo ematico. La carenza di epcidina tipica dell'emocromatosi **determina un aumento della ferroportina e del rilascio di ferro in circolo da parte degli enterociti e delle cellule del sistema reticolo-endoteliale (macrofagi).**

Una volta superata la capacità di legame della transferrina sierica si ha un **sovraffondo di ferro a livello tissutale** che interessa fegato, pancreas, apparato genitale, cuore, articolazioni e cute.

Clinica e diagnosi

L'emocromatosi va sospettata in un paziente giovane-adulto con **epatopatia cronica, diabete, impotenza o amenorrea, cardiomiopatia, artropatia e iperpigmentazione cutanea** (si può avere un colorito bronzeo se prevale la melanina, grigiastro se prevale il ferro).

A livello epatico l'accumulo di ferro è responsabile di una moderata citolisi (innalzamento delle transaminasi minore di 3 volte il limite), hepatomegalia e progressiva fibrosi, con rischio di cirrosi ed epatocarcinoma. Talvolta la diagnosi avviene in maniera accidentale quando il quadro è già avanzato, con presenza di cirrosi. I sintomi più comuni sono comunque: astenia (60%), artralgia (30-40%), hepatomegalia (70%).

Tuttavia la presentazione clinica più frequente è rappresentata da **iperferritinemia in pazienti asintomatici e in tal caso si procede misurando la saturazione della transferrina, che risulterà aumentata**.

La ferritina sierica è un indice sensibile delle scorte di ferro corporeo, ma non è specifico dal momento che è una proteina della fase acuta e può aumentare in diverse condizioni infiammatorie.

Pertanto si valuta la saturazione della transferrina, che risulta indicativa se > 45% in due misurazioni.

La presenza di queste caratteristiche giustifica l'esecuzione del **test genetico**.

La **biopsia epatica** non è necessaria in fase diagnostica, tuttavia in pazienti con **ferritinemia > 1000 mg/l** e ipertransaminasemia è indicata per quantificare il ferro tissutale e **studiare il danno d'organo**.

Se il danno tissutale è confermato, tramite biopsia o RM, ma il test genetico è negativo si ricercano le altre forme non correlate a HFE.

L'**emocromatosi di tipo 1** è caratterizzata da:

- Iperferritinemia
- Elevata saturazione della transferrina (> 55%, cut-off patologico)
- Affaticamento, hepatomegalia, artralgia e dark skin; attualmente i quadri avanzati con dark skin sono piuttosto rari poiché la ferritinemia è spesso richiesta in corso di screening.

L'**emocromatosi di tipo 2, giovanile**, è dovuta alla mutazione del gene HAMP, codificante per l'epcidina, o del gene HJV, codificante per l'emojuvelina, e si manifesta precocemente, intorno ai 15 anni o prima.

Il quadro clinico è caratterizzato da:

- Iperferritinemia
- Elevata saturazione della transferrina
- Impotenza/amenorrea e/o cardiomiopatie

L'emocromatosi di tipo 3, dovuta alla mutazione del gene del recettore della transferrina 2, è estremamente rara e si presenta solitamente tra i 30 e i 40 anni con:

- Iperferritinemia
- Elevata saturazione della transferrina
- Soprattutto sintomi cardiaci, come aritmie o cardiomiopatie, ma anche epatopatie ed endocrinopatie

La **malattia della ferroportina** è l'unica forma autosomica dominante ed è la forma più rara. Può presentarsi in pazienti dai 10 agli 80 anni di età, ma solitamente esordisce in età avanzata, anche perché la diagnosi non è immediata a meno che non vi sia familiarità. È caratterizzata da:

- Iperferritinemia meno marcata rispetto alle altre forme (500-600 ng/ml)
- Saturazione della transferrina normale

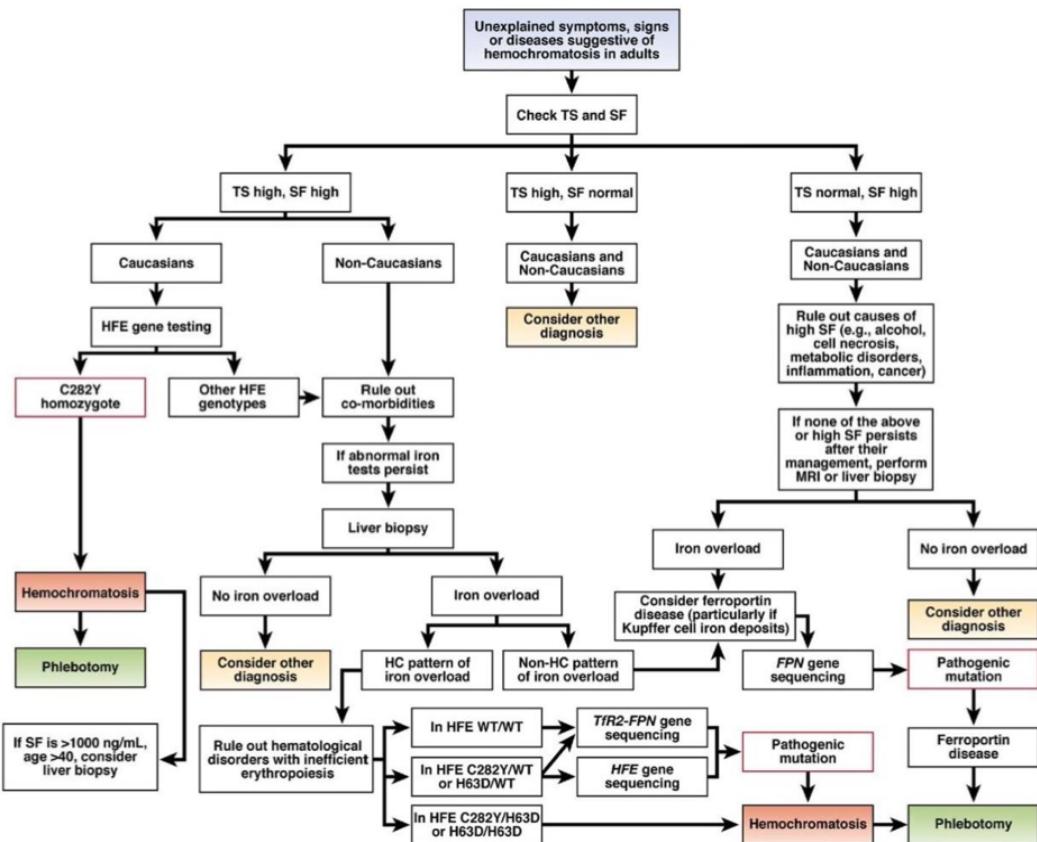
La diagnosi differenziale, in assenza di familiarità, non è immediata e spesso si pensa subito alla NASH, ma le due condizioni sono distinguibili tramite RM o biopsia.

L'**algoritmo diagnostico** prevede quindi diversi casi:

1. Riscontro di ferritinemia e saturazione della transferrina aumentate
2. Esclusione di altre cause di iper-ferritinemia ed esecuzione del test diagnostico per HEF
3. Se il test genetico è positivo la diagnosi è confermata.
Se il test genetico è negativo e il sospetto diagnostico forte si procede a ricercare altri polimorfismi meno comuni

1. Riscontro di ferritinemia aumentata e saturazione della transferrina normale
2. Valutazione di tutte le possibili cause alternative di iperferritinemia ed esecuzione di RM pesata per il ferro
3. Se la risonanza magnetica evidenzia un sovraccarico marziale si prende in considerazione la diagnosi di malattia della ferroportina e si eseguono i test genetici.
Se la risonanza magnetica è negativa si procede cercando altre cause.

1. Riscontro di ferritinemia normale e saturazione della transferrina aumentata
2. Prendere in considerazione altre diagnosi.



Terapia

La terapia di riferimento è la **salassoterapia**, che permette di rimuovere il ferro in eccesso e di prevenire/limitare il danno d'organo. La terapia iniziale prevede un salasso di 450-500 ml una volta a settimana fino al raggiungimento di ferritina sierica pari a 50 ng/ml e saturazione della transferrina < 30%, mentre la terapia di mantenimento prevede un numero variabile di salassi (solitamente 2-4 all'anno) in relazione ai livelli di ferritina sierica.

I farmaci chelanti sono riservati ai pazienti in cui la salassoterapia è controindicata. Possono essere usati anche inibitori della pompa protonica, che riducendo l'acidità gastrica riducono l'assorbimento di ferro e deve essere limitata l'assunzione di vitamina C.

L'ipertransaminasemia, la fibrosi epatica, l'iperpigmentazione cutanea e l'astenia migliorano dopo salassoterapia, mentre l'artropatia, il diabete e l'ipogonadismo sono irreversibili.

Il **trapianto di fegato** è considerato nelle forme più gravi.

Le più comuni cause di morte sono rappresentate da complicanze epatiche e cardiovascolari.

EPATOPATIE DA FARMACI E DA TOSSICI

Il danno epatico da farmaci o tossici (DEF) è definito come **epatotossicità in corso di terapia farmacologica o di assunzione di prodotti a base di erbe o integratori**.

L'incidenza è variabile e probabilmente sottostimata, anche perché spesso i pazienti sono asintomatici e perché non sempre i casi vengono adeguatamente segnalati.

Il paracetamolo è responsabile del 50% dei casi di insufficienza epatica acuta ed è la principale causa di trapianto di fegato per insufficienza epatica acuta da farmaci.

Meccanismi patogenetici

È possibile distinguere due tipi di danno epatico da farmaci o tossici:

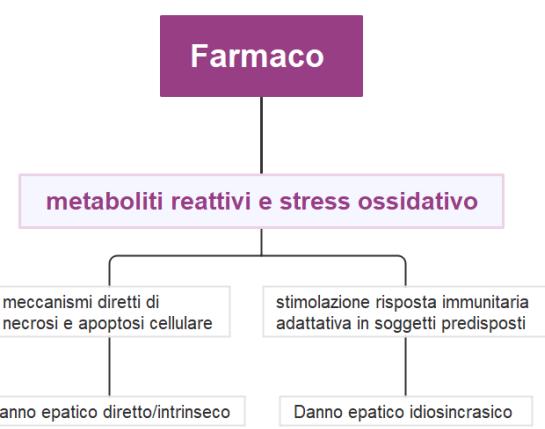
- **Danno epatico intrinseco o diretto** → è dose-correlato, prevedibile, insorge dopo un breve lasso di tempo dall'esposizione al farmaco (ore-giorni) e si verifica in una elevata percentuale di soggetti esposti ad elevate dosi del farmaco
- **Danno epatico idiosincrasico** → non è dose-correlato, si verifica in una piccola percentuale di soggetti predisposti e l'esordio presenta una latenza di giorni-settimane dall'esposizione; inoltre, si può clinicamente associare a manifestazioni sistemiche, come febbre, prurito, porpora ed eosinofilia.

In entrambi i casi il danno è legato al fatto che **il farmaco determina l'esposizione degli hepatociti a metaboliti reattivi che causano stress ossidativo** e deplezione di glutathione. **Nel danno diretto** lo stress ossidativo e i metaboliti reattivi interferiscono con i pathway intracellulari e portano a necrosi o apoptosi, mentre **in caso di danno idiosincrasico i metaboliti reattivi si legano a proteine cellulari e formano neoantigeni che vengono riconosciuti dal sistema immunitario**.

Un esempio paradigmatico di farmaco che induce un danno epatico diretto è il paracetamolo, ma altri farmaci associati a danno intrinseco sono amiodarone, steroidi anabolici, ciclosporina, eparina e statine. Esempi di farmaci associati a danno idiosincrasico sono invece allopurinolo, amiodarone, amoxicillina, diclofenac, isoniazide, ketoconazolo, nimesulide, chinolonici, ecc.

Vi sono alcuni **fattori di rischio** associati al danno epatico da farmaco o tossico, in particolare al danno idiosincrasico:

- Età > 55 anni
- Sesso femminile
- Somministrazione contemporanea di più farmaci
- Assunzione di alcol
- Malnutrizione
- Recente intervento chirurgico
- Gravidanza
- Fattori genetici (HLA-correlati e HLA-non correlati)



Accanto al danno da farmaci convenzionali è importante ricordare il danno da integratori e prodotti erboristici, la cui commercializzazione non è strettamente regolata.

Manifestazioni cliniche

Nella **maggior parte dei casi** il danno epatico da farmaci è **asintomatico** e si manifesta solo con un rialzo delle transaminasi, in questo caso si risolve con la sospensione del farmaco o della sostanza tossica.

Nel **12%** dei casi invece vi sono segni di **danno epatico acuto**, come astenia, ittero, encefalopatia e coagulopatia; i casi di necrosi massiva associata a mortalità sono rari, ma può essere necessario il trapianto.

In caso di sospetto DEF è importante **l'anamnesi**, che indagini l'assunzione di farmaci, prodotti di erboristeria (tra cui gli estratti del the verde), integratori, steroidi anabolizzanti, ecc.

Il danno da farmaci/tossici può essere classificato come:

- **Danno epatocellulare** → si manifesta con un rialzo delle transaminasi ≥ 5 volte i valori normali oppure con rapporto ALT/v.n. ALT o fosfatasi alcalina/v.n. fosfatasi alcalina > 5 .
In caso di epatite severa si hanno i medesimi sintomi dell'epatite virale: iporessia, nausea, vomito, dolenzia in epigastrio ed ipocondrio destro ed eventualmente ittero.
La biopsia evidenzia tipicamente necrosi nella zona 3 dell'acino epatico, infiammazione degli spazi portalì e in alcuni casi steatosi.
Solitamente segni e sintomi regrediscono in fretta dopo la sospensione del farmaco; questo pattern è tipicamente associato a prodotti erboristici ed integratori.
- **Danno colestatico** → si presenta con fosfatasi alcalina ≥ 2 volte i valori normali o rapporto ALT/v.n. ALT o fosfatasi alcalina/v.n. fosfatasi alcalina < 2 . Aumenta anche la bilirubina.
Si manifesta tipicamente con ittero e prurito, mentre anoressia, nausea e vomito si hanno solo nei casi severi. È necessaria la diagnosi differenziale con patologie colestatiche.
La biopsia evidenzia bile negli hepatociti e addensamenti biliari nei canalicoli. Il decorso è lungo, con un miglioramento graduale e la risoluzione può richiedere mesi. È un danno tipicamente causato da steroidi anabolizzanti.
- **Danno misto** → si presenta con rapporto ALT/v.n. ALT e fosfatasi alcalina/v.n. fosfatati alcalina compresi tra 2 e 5.
La manifestazione clinica comprende ittero, prurito, nausea, vomito e anoressia.

Si hanno anche **quadri specifici** di danno epatico da farmaco/tossico:

- **Epatite autoimmune scatenata da farmaci**

Le principali caratteristiche cliniche sono:

- Inizio entro 3 mesi dall'assunzione del farmaco
- Rara osservazione di ittero all'esordio
- Miglioramento con terapia steroide (anche discontinua)
- Quadro istologico identico a quello dell'epatite autoimmune

Può essere dovuta o alla formazione di neoantigeni, generati dal legame dei metaboliti reattivi legati alle proteine cellulari, o alla presentazione di peptidi stessi del farmaco al sistema immunitario. In molti casi la produzione cospicua di citochine pro-infiammatorie, come TNF e INF, contribuisce a generare manifestazioni allergiche, come rash cutaneo, eosinofilia, febbre, prurito ed eosinofilia.

- **Danno epatico associato a immunoterapia per neoplasie**

Gli inibitori dei checkpoint immunitari agiscono inibendo CTLA4 o PD1/PD1-L con l'obiettivo di attivare il sistema immunitario, ma sono associati ad eventi avversi immuno-correlati che possono riguardare anche il fegato.

Solitamente si ha una ipertransaminasemia asintomatica, mentre i casi di epatite acuta severa sintomatica sono rari; tuttavia, durante il trattamento è necessario monitorare la funzionalità epatica. Istologicamente si ha un danno epatico di tipo linfocitico o granulomatoso.

- **Steatosi epatica acuta microvescicolare**

È una rara forma di danno epatico in soggetti esposti a farmaci che interferiscono con la funzionalità mitocondriale: la tossicità mitocondriale induce sia un difetto nella β-ossidazione degli acidi grassi liberi sia una compromissione nella produzione di ATP. La clinica include anoressia, nausea, vomito, encefalopatia e acidosis lattica da difetto della respirazione mitocondriale.

Alla sospensione del farmaco segue solitamente un rapido miglioramento che porta a completa guarigione; il trapianto di fegato è necessario solo in casi particolarmente severi.

- **Steatosi macrovescicolare da farmaci**

È una condizione molto frequente, spesso transitoria e di modesta entità, infatti, solitamente è del tutto asintomatica e si rileva al massimo epatomegalia modesta.

In alcuni casi si ha la compresenza di steatosi microvescicolare.

I farmaci prevalentemente associati allo sviluppo di steatosi macrovescicolare sono: amiodarone, tamoxifene, metotrexato e chemioterapici.

- **Colangite sclerosante secondaria**
- **Epatite granulomatosa**
- **Iperplasia nodulare rigenerativa**
- **Sindrome da ostruzione sinusoidale**

Diagnosi

Al fine di indagare il nesso di casualità tra esposizione ad un dato farmaco/tossico e il danno epatico è importante **indagare**:

- Tempo di latenza tra esposizione al farmaco/tossico e comparsa dei sintomi
- Tempo di risoluzione dopo la sospensione (dechallenge): solitamente dopo la sospensione del farmaco/tossico si assiste ad un progressivo miglioramento e solitamente, tranne che in alcuni casi in cui richiede mesi, il tempo di convalescenza va da giorni a settimane.
- Eventuale ricorrenza della sintomatologia dopo nuova esposizione (re-challenge): talvolta è dirimente una anamnesi passata di reazione avversa al farmaco/tossico (si parla di re-challenge involontario; il re-challenge volontario, ovvero la consapevole riesposizione al farmaco non è eseguita nella pratica clinica poiché rischiosa).
- Manifestazioni extra-epatica e reazioni di ipersensibilità, come rash, febbre, mucosite, eosinofilia, linfomegalia, vasculite, soppressione midollare, insufficienza renale, polmonite e pancreatite.
- Esclusione di altre cause di danno epatico: è importante la valutazione dei fattori di rischio, come il consumo di alcol o la presenza di patologie autoimmuni, l'esecuzione di indagini di laboratorio, come la sierologia per i virus epatotropi, i test di autoimmunità e lo studio del metabolismo di rame e ferro, e l'esecuzione di indagini strumentali, in particolare ecografia per studiare colecisti, vie biliari e parenchima epatico, ma anche RM.
- Presenza di fattori di rischio per DEF
- Descrizione in letteratura di eventi avversi simili relati al farmaco/tossico

La biopsia epatica non è sempre necessaria, ma permette di escludere altre eziologie ed è un importante supporto diagnostico nei casi più complessi, ad esempio per differenziare danno epatico da farmaci ed epatite autoimmune.

Terapia

I pazienti asintomatici o paucisintomatici non richiedono un trattamento specifico al di fuori della **sospensione dell'agente causale**.

In caso di epatite sintomatica con ittero è consigliato il **ricovero ospedaliero**, mentre il **trapianto** è indicato solo in rari casi di insufficienza epatica acuta.

In caso di **sintomi e segni di ipersensibilità** si può ricorrere alla **terapia steroidea**; in alcuni casi è necessaria la **terapia di supporto** basata su iniezione di vitamina K per trattare la coagulopatia e antistaminici, colestimamina o cicli di luce ultravioletta per il prurito.

Talvolta si ricorre inizialmente ai corticosteroidi, in caso di epatite acuta, perché non è chiara la diagnosi differenziale con epatite autoimmune, caratterizzata da ricaduta dopo sospensione del trattamento con steroidi.

L'overdose da paracetamolo ha un trattamento specifico basato sull'antidoto N-acetilcisteina.

N-acetilcisteina è un precursore del glutathione, infatti la conversione del metabolita NAPQI del paracetamolo in acido mercapturico, richiede glutathione: in caso di overdose di paracetamolo il glutathione a disposizione viene esaurito, con conseguente danno ossidativo, e si accumula NAPQI, metabolita tossico.

CIRROSI EPATICA

La cirrosi epatica è una **malattia a lenta progressione nella quale la normale architettura epatica è alterata dall'accumulo di tessuto connettivo che, nel lungo termine, impedisce un corretto funzionamento del fegato**. Sul piano istologico si caratterizza per la **presenza contemporanea di fibrosi e aree di rigenerazione**; queste alterazioni anatomiche rappresentano il risultato finale di diversi agenti epatolesivi, come virus, alcol, alterazioni metaboliche, che agiscono cronicamente e determinano necrosi degli epatociti, infiammazione e lo sviluppo di fibrosi.

Macroscopicamente la cirrosi può essere distinta in **micronodulare o macronodulare** a seconda della dimensione, minore o maggiore di 3 mm, dei noduli presenti sulla superficie epatica.

Le principali conseguenze della cirrosi epatica sono rappresentate dalla progressiva riduzione della funzionalità dell'organo, dal sovvertimento della microcircolazione e dalla conseguente ipertensione portale.

In Italia si stimano 26.000 nuovi casi all'anno di cirrosi, con una mortalità pari a 19,5 casi su 100.000 abitanti; **la prevalenza è maggiore nel sesso maschile**. Grazie alle campagne di vaccinazione e alle efficaci terapie antivirali si sta riducendo l'incidenza di cirrosi dovuta a HBV e HCV, mentre sta aumentato quella della cirrosi da abuso di bevande alcoliche, soprattutto nel Nord Italia, e delle forme metaboliche.

Eziologia

La cirrosi epatica è l'esito finale di malattie epatiche croniche di diversa eziologia:

- **Virali** → epatite B, epatite C, epatite Delta
- **Alcol-correlate** → una cirrosi è probabilmente di origine alcolica quando si ha un consumo di alcol superiore a 30 g/die nell'uomo e 20 g/die nella donna, per almeno 10 anni, in assenza di altre cause di danno epatico; non sono infrequenti cirrosi ad eziologia mista, alcolica e virale.
- **Autoimmuni e colestatiche** → epatite cronica autoimmune, colangite biliare primitiva, colangite sclerosante
- **Disordini metabolici** → emocromatosi, malattia di Wilson, deficit di α 1-antitripsina, fibrosi cistica, porfiria, ipervitaminosi A
- **Iatrogeni** → metotrexate, amiodarone, metildopa, lesioni chirurgiche delle vie biliari, bypass intestinale nella chirurgia dell'obesità
- **Cause vascolari** → scompenso cardiaco, pericardite costrittiva, malattia di Budd-Chiari, malattia veno-occlusiva
- **Steato-epatite non alcolica**
- **Cirrosi criptogenetica** → la cirrosi è definita criptogenetica nei casi in cui non è possibile identificare con certezza un fattore eziologico preciso; recentemente è stato ipotizzato che queste forme di cirrosi possano essere un'evoluzione della steatoepatite non alcolica.

In Italia le forme virali e alcol-correlate rappresentano oltre il 90% di tutte le cirrosi.

Fisiopatologia

I meccanismi fisiopatologici alla base della cirrosi epatica sono la necrosi epatocitaria, la fibrogenesi e le alterazioni del microcircolo epatico. Le alterazioni della vascolarizzazione epatica favoriscono a loro volta la progressiva riduzione della massa epatica funzionante, dal momento che gli epatociti, per svolgere le proprie attività, devono mantenere la propria "zonazione" e i rapporti fisiologici con il microcircolo e il sistema biliare.

Nella cirrosi il **danno cronico** alle cellule epatocitarie attiva la **proliferazione di cellule infiammatorie**, cellule di Kupffer e piastrine, che a loro volta liberano **citochine pro-infiammatorie**, come TNF, IL-2, IL-6, PDGF- β , TGF- β . Tali citochine determinano **l'attivazione delle cellule di Ito**, che perdono i granuli contenenti vitamina A e **assumo caratteristiche simili ai fibroblasti** diventando in grado di produrre collagene.

La **progressiva deposizione di tessuto connettivo** determina nel tempo il sovvertimento della normale citoarchitettura epatica: inizialmente il collagene si deposita nelle zone subendoteliali, nello spazio di Disse, determinando la **capillarizzazione dei sinusoidi**, ovvero la perdita delle loro fenestrelle, e successivamente arriva a formare dei veri e propri **setti**, setti porto-portali e porto-centrali, che inglobano gli epatociti. Gli epatociti si ritrovano quindi inglobati in strutture nodulari disordinate, dette **noduli di rigenerazione**. L'accumulo di collagene sembra essere favorito anche da una carente degradazione da parte delle collagenasi delle cellule di Kupffer, ma comunque non è un processo unidirezionale e può essere ostacolato dalle metalloproteasi.

Il momento in cui la fibrosi e la cirrosi divengono irreversibili non è ancora del tutto chiaro, ma parte che le terapie per la causa eziologica, ad esempio le terapie antivirali, possano determinare una regressione della fibrosi.

La cirrosi portale può portare, tramite diversi meccanismi, ad **ipertensione portale**, che a sua volta determina:

- Varici esofagee e gastriche
- Gastropatia congestizia
- Encefalopatia epatica
- Ascite
- Circoli collaterali
- Splenomegalia

Normalmente la pressione portale è di 7 mmHg, la pressione nelle vene sovra-epatiche di 3-5 mmHg e il gradiente pressorio tra vena porta e vene sovra-epatiche di 2-4 mmHg. Si ha ipertensione portale nel momento in cui il gradiente porto-sovraepatiche supera i 5 mmHg; si parla di ipertensione portale clinicamente significativa nel momento in cui il gradiente pressorio porto-sovraepatiche diviene pari a 10-12 mmHg; sopra i 12 mmHg si ha un alto rischio di manifestazioni emorragiche.

La valutazione della pressione portale viene solitamente effettuata grazie ad un catetere inserito nella vena brachiale e spinto fino alle vene sovra-epatiche, dove si effettuano due misurazioni, una a catetere libero e una a catetere bloccato grazie al gonfiaggio di un palloncino.

Un ruolo cruciale nella genesi dell'ipertensione portale è dato **dall'aumento della resistenza al flusso ematico all'interno del parenchima epatico**. L'aumento delle resistenze intraepatiche è dovuto sia all'ostacolo meccanico provocato dai noduli di rigenerazione, dai setti fibrosi e dalla capillarizzazione dei sinusoidi, sia all'attività contrattile che le cellule di Ito acquisiscono, stimolata da fattori vasocostrittori locali, come l'endotelina.

Un altro fattore importante è l'**iper-afflusso portale**: l'aumento delle resistenze epatiche e l'aumento di pressione portale determinano l'apertura di circoli collaterali e ciò induce a sua volta il rilascio di ossido nitrico ed endotossine nel circolo sistemico, molecole che determinano la **vasodilatazione del distretto splanchnico**, tributario della vena porta. La vasodilatazione splanchnica determina un aumentato flusso in vena porta e un aumentato ritorno venoso e rientra in una alterazione emodinamica generalizzata tipica della cirrosi, detta **sindrome circolatoria iper-dinamica**.

La vasodilatazione comporta un **ipovolemia relativa** e determina l'attivazione di meccanismi vasocostrittori e sodiorientativi comportando una **ipervolemia secondaria** che non compensa l'eccessiva vasodilatazione, ma aggrava l'iperafflusso portale e l'ipertensione portale stessa.

L'ipertensione portale può essere classificata in:

- **Pre-epatica** → è dovuta a patologie che riguardano strutture del circolo portale a monte del fegato, come trombosi della vena porta, trombosi della vena splenica, cavernoma portale.
- **Epatica** → a sua volta distinta in:
 - Pre-sinusoidale, in caso di fibrosi epatica congenita
 - Sinusoidale, tipica di tutte le forme epatiche croniche, quindi di tutte le cause di cirrosi
 - Post-sinusoidale, in caso di patologia veno-occlusiva

- **Post-epatica** → provocata da strutture del circolo portale a valle del fegato, quindi vene sovraepatiche e cuore, si manifesta in caso di ostruzione delle vene epatiche, pericardite costrittiva e scompenso cardiaco congestizio

Quadro clinico

La **cirrosi compensata** è solitamente **asintomatica o paucisintomatica**, nelle forme virali può essere presente astenia, nelle forme autoimmuni febbricola e nelle forme colestatiche prurito. Questa fase può durare anni e la **diagnosi è solitamente accidentale**; dal momento che distinguere un quadro di cirrosi compensata e un quadro di epatite cronica è difficile può essere necessaria una biopsia, che in caso di cirrosi evidenzia fibrosi e noduli di rigenerazione. Tale distinzione può essere effettuata anche tramite elastometria epatica che permette di valutare il grado di fibrosi in maniera non invasiva.

Con il progredire della malattia, **quando si ha un riduzione significativa della massa epatica funzionante o quando si instaura una ipertensione portale significativa, compaiono segni clinici più evidenti**:

- Ridotta sintesi dei fattori della coagulazione
- Ipoalbuminemia
- Riduzione della colinesterasi
- Subittero, soprattutto nelle forme colestatiche
- Varici esofagee
- Gastropatia congestizia
- Ascite
- Encefalopatia
- Splenomegalia e leucopiasatrinoopenia da ipersplenismo

Da un punto di vista laboratoristico si riscontra un aumento delle transaminasi (incremento maggiore di AST è indicativo di fibrosi avanzata) e un aumento degli indici colestatici, che risulta marcato nelle forme biliari; si ha anche una riduzione di colesterolo e trigliceridi ed è possibile che insorgano anemia, leucopenia, piastrinopenia, iperammonemia, ipergammaglobulinemia policlonale. Nelle forme autoimmuni si evidenziano auto-anticorpi, mentre nelle forme virali i marker sierologici di infezione; nelle forme metaboliche è importante valutare sideremia, ferritina, ceruloplasmina, α1-antitripsina.

Per quanto riguarda **l'anamnesi** è importante indagare: abuso di bevande alcoliche, pregresse infezioni da virus epatotropi, uso di farmaci epatotossici, calo ponderale, astenia, anoressia, prurito.

L'**esame obiettivo** può evidenziare: sub-ittero o ittero, eritema palmare, spider nevi (macule rossastre cutanee formate da una piccola arteriola centrale dilatata e da capillari che si estendono a raggiera intorno ad essa; sono dovute al rilascio di NO), petecchie, ecchimosi, porpora, ginecomastia, atrofia testicolare, prurito e lesioni da grattamento, ascite, edemi, circoli collaterali (classico è il *caput medusae*: a causa dell'ipertensione portale le vene paraombelicali si anastomizzano con le vene epigastriche superiori), epatomegalia o consistenza epatica aumentata, splenomegalia, alterazioni dello stato di coscienza, flapping tremor (tremore tipico dei pazienti con cirrosi o encefalopatia epatica che si manifesta estendendo le braccia e tenendo le mani in dorsiflessione). L'ipoalbuminemia tipica della cirrosi comporta anche la comparsa di striature bianche sulla porzione prossimale delle unghie, si parla di *unghie bianche*.

In caso di cirrosi scompensata si ha anche il fetore epatico, descritto come odore di mela fermentata; nelle fasi avanzate della patologia, o più raramente nella fase asintomatica, si ha anche sarcopenia.

In caso di patologia avanzata viene meno il contributo epatico al metabolismo glucidico e può insorgere diabete mellito di tipo 2.

Hypertrophic osteoarthropathy/ finger clubbing ¹⁴	Painful proliferative osteoarthropathy of long bones	Hypoxaemia due to right-to-left shunting, portopulmonary hypertension
Dupuytren's contracture ¹⁵	Fibrosis and contraction of palmar fascia	Enhanced oxidative stress, increased inosine (alcohol exposure or diabetes)
Gynecomastia, loss of male hair pattern ¹⁶	Benign proliferation of glandular male breast tissue	Enhanced conversion of androstenedione to oestrone and oestradiol, reduced oestradiol degradation in liver
Hypogonadism ¹⁻³	Mainly in alcoholic cirrhosis and haemochromatosis	Direct toxic effect of alcohol or iron

Complicanze

Le complicanze insorgono quando la cirrosi è scompensata e non è infrequente che un paziente scopra di essere cirrotico proprio per l'improvvisa insorgenza di una di esse; le complicanze più rilevanti sono l'emorragia gastro-intestinale, il versamento ascito, l'encefalopatia e il carcinoma epatocellulare, mentre meno frequenti, ma ugualmente temibili, sono la peritonite batterica, la sindrome epatorenale, la coagulopatia e la trombosi portale.

Varici esofagee e varici gastriche

La maggior parte dei pazienti cirrotici sviluppa questa condizione nel corso della vita. Risulta fondamentale la diagnosi precoce, prima del primo episodio emorragico, che si basa essenzialmente su esofagogastroduodenoscopia. Una volta identificate le varici esse vengono classificate con la classificazione di Beppu, che tiene conto di dimensioni e forma, in modo da valutare il rischio emorragico annesso e scegliere il trattamento profilattico migliore, farmacologico o endoscopico. La rottura interessa solitamente le varici della giunzione gastro-esofagea, che risultano molto superficiali e sottili. L'emorragia conseguente alla rottura delle varici può essere fatale nel 5-10% dei casi; dopo il primo episodio di sanguinamento si ha una probabilità del 60% di risanguinamento.

La classificazione di Beppu distingue le varici esofagee in:

- F1 → andamento rettilineo, colore biancastro/bluastro, si schiacciano quasi completamente all'insufflazione del viscere e occupano meno di 1/3 del raggio del lume
- F2 → occupano tra 1/3 e 2/3 del raggio del lume e iniziano ad assumere un andamento tortuoso
- F3 → raggiungono il centro del lume, presentano segni rossi ed ematocisti (piccole dilatazioni cistiche) sulla superficie, sono ad alta probabilità di sanguinamento

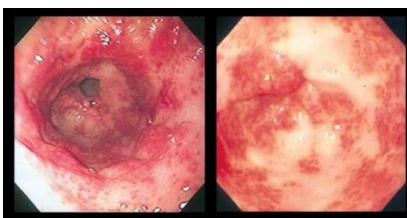
Il trattamento endoscopico delle varici esofagee prevede l'inserimento di un endoscopio dotato di lacci che permette di risucchiare la varice all'interno, legarla e formare un gavocciolo che si trombizza e cade.

Le varici gastriche sono invece classificate in IGV1, IGV2, IGV3 (*pronuncia GOV1, ecc.*) in base alla localizzazione: transcardiali, fundiche o in altre posizioni dello stomaco.

Manifestazione molto rara è la comparsa di varici ectopiche, che si sviluppano solitamente a livello duodenale e risultano difficili da trattare.

Gastropatia congestizia o ipertensiva portale

La gastropatia congestizia è dovuta all'ipertensione portale; all'endoscopia si possono osservare diversi pattern, come il pattern a mosaico in cui l'"edema porta in luce la struttura della mucosa gastrica, che con l'avanzare della patologia diviene via via più arrossata. Il trattamento non è endoscopico, ma si basa sulla gestione dell'ipertensione portale.



Ectasia vascolare gastrica antrale – GAVE

Anche essa è conseguenza dell'ipertensione portale e può dare sanguinamento; è caratterizzata da una vascolarizzazione sottomucosa leggermente anomala (non va confusa con la gastropatia congestizia) e va trattata con argon plasma o radiofrequenza.

Ascite e peritonite batterica spontanea

L'ascite è una complicanza che si sviluppa in più del 50% dei pazienti cirrotici nel corso della storia naturale della malattia e ha un valore prognostico negativo; è una conseguenza dell'ipertensione portale, della ritenzione di sodio renale e dell'ipoalbuminemia.

L'ascite può essere dovuta anche ad altre cause, non solo alla cirrosi, e la diagnosi differenziale tra le diverse forme di ascite si basa sul gradiente siero-ascite dell'albumina, SAAG, che risulta indicativo di ascite da ipertensione portale se > 1,1 g/dl.

L'ascite può essere classificata in 3 gradi:

- I grado → visibile solo all'ecografia
- II grado → rilevabile all'esame obiettivo per la presenza di ottusità mobile alla percussione. Viene trattata con dieta priva di sodio e terapia diuretica.
- III grado → direttamente visibile all'ispezione dell'addome e confermata da segno del fiotto positivo. Il trattamento prevede paracentesi evacuativa e diuretici.

L'ascite è definita refrattaria se non si risolve o non se ne previene la rapida ricomparsa grazie ai presidi dietetico-comportamentali e all'impiego di diuretici; si parla di ascite refrattaria anche quando essa non può essere trattata con le adeguate dose di diuretici poiché insorgono effetti collaterali.

L'ascite refrattaria viene trattata con paracentesi evacuativa e TIPS, shunt porto-sistematico.

La presenza di ascite può determinare l'insorgenza di ulteriori complicanze, come la pericardite batterica spontanea, PBS, ovvero una infezione del liquido ascito generalmente dovuta a traslocazione batterica di microorganismi enterici attraverso la mucosa enterica, i linfonodi mesenterici, il torrente ematico, i sinusoidi epatici, favorita dall'ipertensione portale, o alla compromissione del sistema reticollo endoteliale e al difetto di difese antimicrobiche. Per valutare il rischio di PBS si valuta il contenuto proteico del liquido ascitico: pazienti con concentrazione proteica < 15 g/L hanno un rischio maggiore.

La clinica della peritonite batterica spontanea è piuttosto variabile: si può presentare con febbre e dolori addominali, obnubilamento del sensorio, emorragie digestive, peggioramento della funzionalità renale, ecc., o può essere completamente asintomatica; se non viene precocemente riconosciuta e trattata presenta una mortalità elevata.

La diagnosi di PBS richiede una paracentesi esplorativa per effettuare la conta nei leucociti e un esame culturale del liquido ascitico: la presenza di neutrofili > 250/mm³ è indicativa di infezione del liquido ascitico ed impone di iniziare una terapia antibiotica; l'esecuzione dell'esame culturale non è fondamentale per la diagnosi, ma se positivo permette di mettere in atto una terapia antibiotica mirata.

Sindrome epatorenale e iponatriemia da diluizione

L'ipovolemia relativa secondaria a vasodilatazione del distretto splanchnico stimola i barorecettori della neuroipofisi a produrre vasopressina, che induce il riassorbimento di acqua libera a livello del dotto collettore distale del rene. La ritenzione di acqua libera determina la diluizione ematica con conseguente calo della sodiemia, nonostante la marcata ritenzione di sodio.

L'iponatriemia da diluizione è quindi definita come un livello di sodiemia < 130 mEq/L in pazienti cirrotici con marcata ritenzione sodica e rappresenta un importante fattore prognostico negativo.

La sintomatologia associata alla iponatriemia da diluizione può essere assente o includere disturbi neurologici che vengono spesso confusi con un quadro di encefalopatia epatica.

La sindrome epato-renale, SER, è invece caratterizzata da una grave insufficienza renale che insorge nel paziente cirrotico ascitico in assenza di altre cause identificabili di danno renale ed è dovuta alla vasocostrizione renale.

I criteri per la diagnosi di sindrome epatorenale sono:

- Cirrosi con ascite
- Creatinina > 1,5 mg/dl
- Miglioramento della creatininemia dopo due giorni di sospensione dei diuretici e somministrazione di albumina per espandere il volume plasmatico
- Assenza di shock, trattamento con farmaci nefrotossici, nefropatia parenchimale, uropatia ostruttiva e/o anomalie renali ultrasonografiche

La sindrome epatorenale può essere classificata in base alla rapidità con cui si instaura:

- Tipo 1 → molto rapida, con raddoppio della creatinina in meno di due settimane; spesso insorge in seguito ad un evento precipitante ed è associata ad elevata mortalità
- Tipo 2 → è più lenta e si manifesta con una moderata e stabile riduzione progressiva della velocità di filtrazione glomerulare; è associata allo sviluppo di ascite refrattaria e presenta una sopravvivenza media di 6 mesi

Nel paziente cirrotico la disfunzione renale può essere dovuta a cause pre-renali, come infezioni, disidratazione o uso incongruo di diuretici, a cause intrarenali o alla SER.

Encefalopatia epatica

L'encefalopatia epatica è una sindrome neurologica caratterizzata da alterazioni della coscienza, della personalità e della funzione neuromuscolare; è un disturbo neurologico reversibile classificato tra i coma da causa metabolica. Si presenta in circa il 20% dei pazienti cirrotici ed è particolarmente frequente in coloro che sono stati sottoposti a interventi di shunt porto sistemici chirurgici o angiografici a causa delle complicazioni dell'ipertensione portale.

In base alla gravità dei sintomi si identificano quattro stadi di encefalopatia:

- Grado I → lieve confusione mentale, disturbi di personalità e repentina cambi di umore (riferiti da familiari e conoscenti), alterazioni del ritmo sonno-veglia, difficoltà nella scrittura, parola lenta ed impacciata; sporadico flapping tremor
- Grado II → disorientamento temporale, tremore evocabile e spontaneo, ipereccitabilità
- Grado III → confusione e grossolano disorientamento temporale e spaziale; letargia con paziente risvegliabile con stimoli verbali e dolorifici
- Grado IV → coma senza risposta a stimoli verbali e dolorifici

Sulla base della presentazione e del decorso clinico l'encefalopatia è classificata in:

- Episodica → uno o più episodi sporadici che in genere riconoscono una chiara causa precipitante e sono intervallati da periodi di completo benessere. Le principali cause scatenanti sono stipsi, emorragia digestiva, infezioni, squilibri elettrolitici, diete iperproteiche, uso di benzodiazepine, eccesso di diuretici.
- Ricorrente → episodi ricorrenti, spesso senza una precisa causa scatenante identificabile
- Cronica/permanente → alterazioni stabili della coscienza che non regrediscono con la terapia, a volte associate a sintomi neurologici a carico del sistema extrapiramidale. Riguarda una minoranza dei pazienti.

Nell'encefalopatia epatica la funzione cerebrale viene compromessa dall'accumulo di una o più sostanze tossiche, di natura azotata e provenienti dall'intestino, che normalmente sono eliminate dal fegato.

L'accumulo di tali sostanze è determinato sia dalla riduzione della massa funzionante epatica sia dalla apertura di shunt porto-sistemici che deviano il sangue dal filtro epatico. Una delle principali sostanze responsabili del danno neurologico è l'ammoniaca, che a livello cerebrale determina una riduzione dell'ATP disponibile per il ciclo di Krebs e impedisce la fuoriuscita di Cl^- , mantenendo la fibra neuronale iperpolarizzata. Recentemente è stato ipotizzato che l'ammoniaca determini un danno anche a carico degli astrociti.

Inoltre, i pazienti con cirrosi avanzata presentano uno squilibrio amminoacidico con un incremento degli amminoacidi aromatici, che una volta oltrepassata la BEE determinano la sintesi di neurotrasmettitori falsi e di serotonina con azione prevalentemente inibitoria.

La diagnosi di encefalopatia epatica è prevalentemente clinica, ma può essere confermata dalla ricerca di segni di incoordinazione motoria, di flapping tremor e dalla determinazione dell'ammoniemia.

Coagulopatia

La cirrosi epatica determina una ridotta sintesi dei fattori II, VII, IX, X, V e XI e quindi alterazioni dell'assetto coagulativo. Nonostante la riduzione dei fattori pro-coagulanti e l'alterazione dei valori di INR, in genere non si hanno sanguinamenti spontanei, infatti, vi sono dei meccanismi che compensano la riduzione della capacità pro-coagulante: diminuita produzione di proteina C, importante anti-coagulante, e aumentata produzione del fattore VIII da parte dell'endotelio. Questi meccanismi compensatori possono però essere superati in caso di insulti patologici.

Alcuni pazienti cirrotici presentano una tendenza pro-coagulante, mentre altri sono più inclini al sanguinamento.

Trombosi portale

La trombosi della vena porta è il più frequente evento trombotico che si verifica in pazienti affetti da cirrosi epatica; essa è determinata dall'alterazione dell'assetto coagulativo e dalla stasi venosa, che deriva dalla vasodilatazione splanchnica e dal rimaneggiamento dell'architettura epatica.

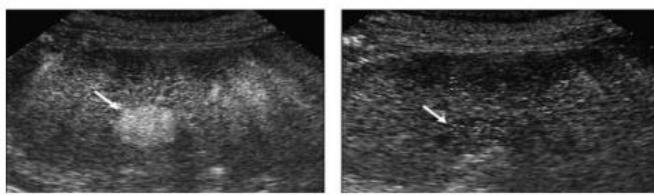
La trombosi portale neoplastica si verifica invece nei pazienti con epatocarcinoma ed è dovuta all'invasione vascolare del tumore, pertanto rappresenta un importante fattore prognostico negativo.

Epatocarcinoma

Il principale fattore di rischio per l'epatocarcinoma è la cirrosi epatica, infatti, solo raramente la neoplasia insorge su fegato non cirrotico. La presenza di una patologia cronica, con conseguente infiammazione e liberazione di citochine pro-infiammatorie e stimoli proliferativi favorisce la proliferazione di cloni di epatociti con progressivo accorciamento dei telomeri, fino alla perdita del controllo proliferativo cellulare. Con la perdita del controllo proliferativo e lo sviluppo di instabilità genomica si ha il rischio di de-differenziazione delle cellule e insorgenza di hepatocarcinoma, che richiede circa 25-30 anni di storia di malattia epatica. Con lo sviluppo dell'epatocarcinoma si modifica anche la neovascolarizzazione: nel nodulo di rigenerazione tipico della cirrosi e nel nodulo displastico la neovascolarizzazione è prevalentemente portale, mentre il nodulo di hepatocarcinoma riceve l'apporto ematico soprattutto dall'arteria epatica, cosa importante da tenere presente quando si usano strumenti diagnostici, come i mezzi di contrasto.

I pazienti a rischio di hepatocarcinoma, da sottoporre a sorveglianza per ottenere una diagnosi precoce, sono i pazienti cirrotici, i pazienti con infezione da HBV e i pazienti con fibrosi avanzata indipendentemente dall'eziologia; nei pazienti cirrotici si effettuano ecografie ogni 6 mesi.

La diagnosi si avvale di ecografia, che evidenzia la presenza di noduli, e di eco-CEUS, ovvero ecografia con mezzo di contrasto, che solitamente evidenzia un nodulo che assorbe in maniera evidente il mezzo di contrasto in fase arteriosa, diventando più luminoso rispetto al resto del parenchima, e lo perde in fase venosa (si parla di iperenhancement arterioso con wash-out venoso, che più raramente è tardivo); si possono sfruttare anche TC e RMN con mdc epatospecifico ipointenso.



Fase arteriosa

Fase portale

Se si effettua un adeguato screening i noduli possono essere individuati quando hanno dimensioni ridotte e sono facilmente trattabili: nei noduli con dimensione inferiore al centimetro si procede con ecografie ogni 4 mesi, poiché l'uso del mezzo di contrasto potrebbe non essere efficace, viste proprio le ridotte dimensioni del nodulo stesso, se il nodulo aumenta di dimensioni si procede poi con esami che sfruttano il mdc.

Per i noduli di dimensioni maggiori di un centimetro si effettua la valutazione con mezzo di contrasto che permettono la diagnosi specifica.

I noduli che non superano i 2-3 cm di diametro vengono trattati con radiofrequenza e termoablazione, più raramente con resezione chirurgica.

Se la diagnosi è dubbia si ricorre alla biopsia, talvolta contestualmente alla biopsia viene effettuata la termoablazione poiché anche se il nodulo è ancora in fase displastica entro breve tempo andrebbe incontro a trasformazione neoplastica.

Nei pazienti cirrotici con hepatocarcinoma più avanzato (che rientri nei criteri di Mezzaferrro di Milano: fino a 3 noduli con diametro inferiore a 3 cm) si può considerare il trapianto di fegato.

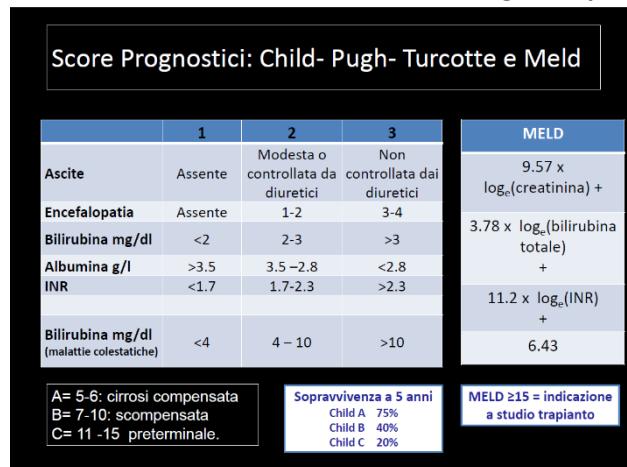
Valutazione del paziente cirrotico

Nel momento in cui si pone diagnosi di cirrosi epatica è importante definire:

- La causa della patologia
- La stadiazione della gravità

- La presenza di eventuali complicanze

Per la stadiazione è possibile ricorrere alla **classificazione di Child-Pugh o al punteggio MELD**:



La classificazione di Child-Pugh è molto utile anche in vista degli interventi chirurgici: pazienti che rientrano nella classe A affrontano solitamente bene gli interventi, pazienti nella classe B hanno dei fattori di rischio maggiori, mentre nei pazienti di classe C un intervento è solitamente sconsigliato poiché spesso porta allo sviluppo di complicanze importanti e alla morte del paziente durante o poco dopo l'intervento.

Nel paziente cirrotico di nuova diagnosi è importante poi eseguire una esofagogastroduodenoscopia per la valutazione delle varici, che verrà effettuata anche in follow-up ogni 1-3 anni in base alle dimensioni delle varici, e una ecografia epatica per escludere la presenza di lesioni focali indicative di epatocarcinoma, anche questa ripetuta durante il follow-up, ogni 6 mesi.

Un fattore che influenza la velocità di progressione della malattia è la persistenza o meno del fattore epatolesivo; la cirrosi rappresenta un fattore di rischio per lo sviluppo di epatocarcinoma e l'insorgenza del tumore può ovviamente accelerare il decorso della patologia.

Le più frequenti cause di morte dei pazienti cirrotici sono insufficienza epatica terminare, emorragia gastrointestinale, sindrome epatorenale e peritonite batterica spontanea.

In base alla sintomatologia la cirrosi può essere classificata in quattro stadi, ognuno dei quali ha una mortalità ad un anno associata:

- **Stadio 1: cirrosi compensata senza varici e senza ascite**
La mortalità è dell'1% all'anno.
- **Stadio 2: cirrosi compensata senza ascite, ma con varici**
In questo stadio i pazienti hanno ipertensione portale, ma ancora una buona funzionalità epatica, infatti, affinché si sviluppi l'ascite è necessario che vi siano ipertensione portale e ipoalbuminemia da ridotta sintesi epatica. La mortalità ad un anno in questo stadio è del 3,4%.
- **Stadio 3: cirrosi scompensata con ascite e/o varici**
La funzionalità epatica si riduce e la mortalità ad un anno aumenta, arrivando al 20%.
- **Stadio 4: cirrosi scompensata con ascite e/o manifestazioni emorragiche**
La mortalità ad un anno è del 57%.

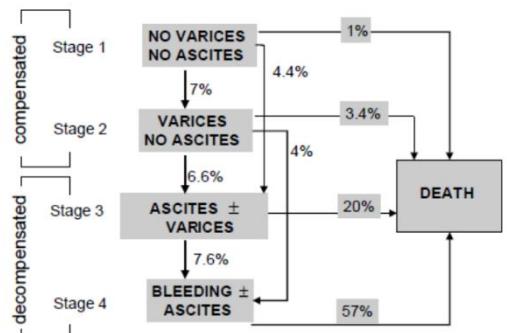


Fig. 4. Clinical course of cirrhosis: 1-year outcome probabilities according to clinical stages.

Trattamento

Non esiste alcun trattamento che consenta di far regredire la fibrosi e il sovvertimento strutturale.

Quando possibile è necessario **intervenire sulla causa scatenante**: sospensione dell'abuso di bevande alcoliche nelle cirrosi post-eticiliche, farmaci antivirali, terapia chelante del rame nella malattia di Wilson, salassoterapia nell'emocromatosi, ecc.

Quando la terapia causale non è attuale ci si limita a **prevenire gli episodi di scompenso e le complicanze**:

- Vita sana ed equilibrata, con dieta variegata e sospensione di bevande alcoliche
- Risoluzione dell'alvo stitico
- Trattamento precoce di episodi febbrili o infettivi
- Cercare di evitare farmaci a metabolismo epatico o con azione hepatossica
- Dieta iposodica e riposo a letto per indurre la mobilizzazione spontanea del versamento ascitico
- Se necessario intraprendere terapia diuretica, iniziando con antagonisti dell'aldosterone, come lo spironolattone, e se necessario aggiungere un diuretico dell'ansa, come furosemide; una volta risolto il versamento ascitico la dose di diuretico deve essere ridotta al minimo indispensabile.
- Nei pazienti cirrotici con sanguinamento gastrointestinale in atto, in pazienti con cirrosi avanzata e basso contenuto proteico nel liquido ascitico e in pazienti con pregressi episodi di PBS è necessario iniziare la terapia profilattica per la peritonite batterica spontanea. La terapia antibiotica deve essere sempre iniziata nel momento in cui i neutrofili nel liquido ascitico superano i $250/\text{mm}^3$, anche in completa assenza di sintomatologia. Dal momento che solitamente i batteri responsabili sono *E. Coli* e *Klebsiella pneumoniae* si preferiscono gli antibiotici attivi su batteri Gram -: cefotaxime, cefalosporine di II o III generazione, amoxicillina + acido clavulanico, chinolonici (gli aminoglicosidi sono controindicati poiché sono nefrotossici).

Nei pazienti con **encefalopatia** la prima cosa da fare è **correggere la causa scatenante**.

Il trattamento della **sindrome epatorenale** prevede in primo luogo una **adeguata espansione plasmatica**, grazie all'infusione di fisiologica, e la **paracentesi evacuativa**; si possono poi somministrare **vasocostrittori** che agendo sulle resistenze periferiche migliorano la volemia efficace e quindi la perfusione renale (terliprissina, midodrina, norepinefrina). Si può ricorrere anche a TIPS, emodialisi (come bridge to therapy se il paziente è candidabile al trapianto) e dialisi extracorporea con albumina (anche questa bridge to therapy).

In caso di **insufficienza epatica terminale** si ricorre al **trapianto di fegato**.

La **terapia profilattica delle emorragie digestive** in pazienti con ipertensione portale prevede:

- β -bloccanti non cardioselettivi, come propranololo, nadololo e carbedilolo, in tutti i pazienti cirrotici con varici esofagee o gastriche di dimensioni ridotte
- legatura endoscopica delle varici, in caso di varici di dimensioni maggiori o in caso il β -bloccante non sia efficace o in aggiunta al β -bloccante

Queste due strategie sono usata anche per prevenire le recidive.

Il **trattamento dell'emorragia acuta** prevede:

- vasocostrittori splanchnici, come somatostatina e analoghi o terliprissina (molto efficace e consigliata anche prima della visita endoscopica poiché riducendo il flusso ematico facilita la visuale e aumenta il tasso di successo dell'intervento)
- sclerosi o legatura endoscopica, solitamente si predilige la legatura, ma in caso di emorragia massiva che inibisce la visuale si procede iniettando una sostanza sclerosante (toxisclero 1%)
- tamponamento con sonda Blakemore, usato in caso di emorragia massiva non trattabile endoscopicamente. Si tratta di un sondino dotato di due palloncini gonfiabili, uno gastrico e uno esofageo, che punta a gestire tramite pressione meccanica, dovuta al gonfiaggio dei palloncini, il sanguinamento. È una procedura molto fastidiosa per il paziente e richiede la somministrazione di tranquillanti e antidolorifici.
- TIPS – transjugular intrahepatic portosystemic shunt, effettuato quando trattamento endoscopico e sonda Blakemore non hanno successo. Grazie ad un accesso trans-brachiale o trans-giugulare si crea uno shunt tra il circolo portale e il circolo sistemico, tipicamente grazie ad un tramite intraepatico che collega vena porta e vena sovraepatica, in modo da decongestionare il circolo portale e ridurne la pressione.

NEOPLASIE EPATOCELLULARI E VASCOLARI

CARCINOMA EPATOCELLULARE

Il carcinoma epatocellulare è la **quinta più comune neoplasia maligna e la seconda causa di morte per cancro a livello mondiale**. Il tasso di incidenza varia in base alla regione geografica e risulta più elevato in estremo oriente, sud-est asiatico e africa sub-sahariana. In Italia l'incidenza è di circa 12.000 casi/anno, con un picco tra i 70 e i 74 anni. La differenza nelle varie aree geografiche è dovuta alla diversa distribuzione dei principali fattori di rischio, come infezione da HBV e HCV.

Il sesso maschile tende ad essere più colpito, sia per una maggiore esposizione ai fattori di rischio, sia perché gli estrogeni hanno un effetto protettivo su profilerazione e danno cellulare.

Fattori di rischio e alterazioni genetiche

Il principale fattore di rischio per lo sviluppo di epatocarcinoma è la cirrosi epatica, di qualsiasi eziologia. Le cause più frequenti sono rappresentate da infezioni da HBV e HCV, consumo eccessivo di alcol e steatoepatite non alcolica, mentre cause meno comuni sono malattie autoimmuni, emocromatosi ereditaria, deficit di α1-antitripsina e malattia di Wilson.

Recentemente, grazie alle misure di profilassi e alle terapie antivirali, le cirrosi da epatite B e C si stanno riducendo.

Il virus dell'epatite B è in grado di determinare l'insorgenza di epatocarcinoma anche su fegato non cirrotico, infatti, risulta dotato di capacità cancerogeniche dirette dal momento che il suo genoma può andare ad integrarsi con quello dell'ospite, regolando l'espressione genica. Anche il virus dell'epatite C e la steatoepatite possono, meno frequentemente, determinare l'insorgenza di epatocarcinoma su fegato non cirrotico, attraverso meccanismi legati allo stress ossidativo, alla alterazione dell'omeostasi lipidica e alla resistenza insulinica. Infine, l'esposizione alla aflatoxina, una micotossina, può portare ad epatocarcinoma poiché inibisce l'oncosoppressore p53.

Il sequenziamento genomico ha permesso di definire alcuni dei meccanismi molecolari coinvolti nella cancerogenesi epatica e la loro correlazione con specifici fattori di rischio:

- Mutazioni attivanti il gene della β-catenina
- Mutazioni inattivanti il gene TP53, strettamente correlate a HBV
- Mutazioni del promotore di TERT che condizionano espressione e riattivazione delle telomerasi
- Mutazioni dei geni ARID1A e ARID2, implicati nel rimodellamento della cromatina, strettamente associate all'abuso cronico di alcool

La neoplasia è quindi classificabile in sottogruppi che si differenziano per i diversi difetti genetici associati a specifiche vie di segnalazione intracellulare che condizionano profilo clinico e prognosi.

Sorveglianza

I candidati ideali alla sorveglianza sono i portatori cronici di epatite B e i pazienti con cirrosi compensata, qualsiasi sia l'eziologia. La sorveglianza può essere pensata anche in pazienti con fibrosi avanzata, soprattutto se presentano comorbidità come diabete mellito o consumo di alcol.

La sorveglianza si basa su **ecografia ogni 6 mesi**, in modo da identificare precocemente i tumori.

La determinazione dell'α-fetoproteina non ha una grande valenza per la sorveglianza, ma può essere usata per utile per monitorare la risposta alla terapia ed intercettare eventuali recidive.

Storia naturale

Le dimensioni del tumore alla diagnosi non sono un parametro in grado di predire con accuratezza la prognosi poiché, sebbene il tempo di raddoppio medio dell'epatocarcinoma sia di 180 giorni, la crescita del tumore varia da paziente a paziente.

Fattori prognostici negativi sono:

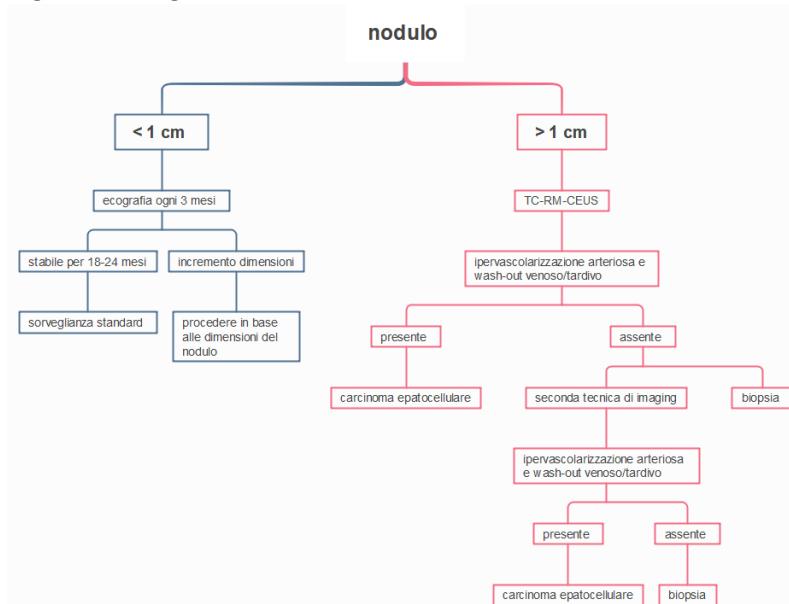
- Elevati livelli di α-fetoproteina al momento della diagnosi, poiché indicativi di neoplasia particolarmente aggressiva
- Presenza di invasione microvascolare e satellitosi (rare per lesioni < 2 cm)
- Inversione macrovascolare (vene sovraepatiche e vena porta), che condiziona negativamente le possibili scelte terapeutiche

Le metastasi a distanza non sono frequenti, nemmeno nella fase avanzata della patologia.

Diagnosi

Nel momento in cui si riscontra un nodulo epatico tramite ecografia si procede con **tecniche di immagine contrastografiche**, principalmente TC e RM con mdc. Il motivo dell'utilizzo di mezzo di contrasto intravascolare è legato al fatto che la neoplasia risulta irrorata da vasi arteriosi, pertanto presenta un comportamento peculiare all'imaging: **ipervascolarizzazione arteriosa e rapido wash-out in fase portale e tardiva**.

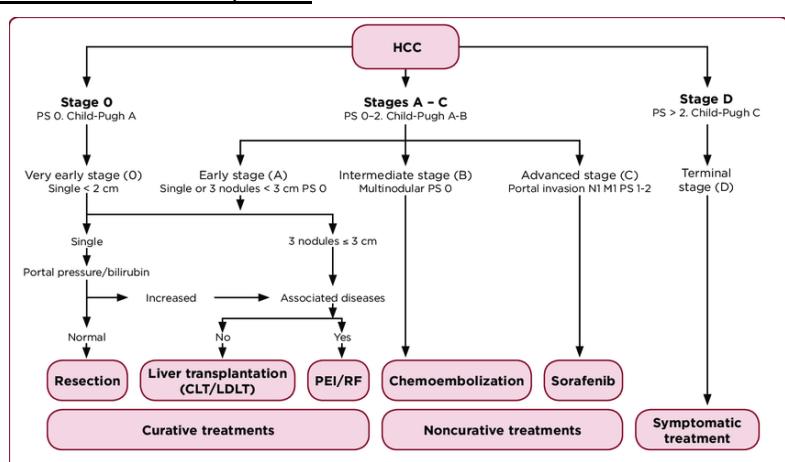
Algoritmo diagnostico:



Stadiazione

Il fatto che il carcinoma epatocellulare insorga soprattutto in pazienti con epatopatia cronica fa sì che i classi sistemi di stadiazione delle neoplasie (TNM) non siano adeguati a predire la sopravvivenza dei pazienti, poiché non tengono conto della riserva funzionale epatica.

Il sistema di stadiazione principalmente usato in occidente è il **Barcelona Clinic Liver Cancer**, BCCLC, che tiene conto di numero e dimensioni del tumore, condizioni del paziente e stadio della epatopatia (ipertensione portale e classe di Child-pugh) e identifica 5 stadi:



Terapia

Neoplasia insorta su fegato sano

La principale opzione terapeutica è rappresentata dalla resezione epatica dal momento che questi pazienti sono in grado di tollerare amputazioni parenchimali maggiori, con un minor rischio di scompenso epatico post-chirurgico.

Stadio precoce e iniziale – BCLC 0 e A

La resezione è indicata in caso di neoplasie unifocali non associate a comorbidità, ipertensione portale e aumento della bilirubina, ma può essere applicata anche in caso di lesioni plurifocali periferiche in cui si riesce ad intervenire senza il rischio di scompenso epatico.

Il trapianto di fegato è la migliore opzione in caso di tumore singolo < 5 cm o in caso di meno di tre noduli, ciascuno inferiore ai 3 cm.

Nei pazienti che presentano tre noduli inferiori a 3 cm e comorbidità che non permettono il trapianto si procede con ablazione percutanea mediante radiofrequenza (RFA), che può servire anche per ridurre le dimensioni del tumore e farlo rientrare nei criteri di trapiantabilità e per evitare che la neoplasia evolva durante l'attesa del trapianto.

Stadio intermedio – BCLC B

Si procede con chemioembolizzazione, TACE, tecnica palliativa che aumenta la sopravvivenza dei pazienti selezionati. Il razionale si basa sulla vascolarizzazione arteriosa della neoplasia che permette di veicolare elevate dosi di chemioterapico con una minima tossicità sistemica e di unire all'azione citotossica del chemioterapico la necrosi tumorale indotta da sostanze che bloccano temporaneamente il flusso ematico. È controindicata in pazienti con cirrosi scompensata, per l'elevato rischio di peggiorare l'insufficienza epatica.

Stadio avanzato – BCLC C

La chemioterapia tradizionale non è efficace in questa neoplasia; si usano sorafenib, farmaco orale che inibisce la crescita e favorisce l'apoptosi delle cellule neoplastiche, inibitori dei checkpoint immunitari (inibitori di CTLA4) e anticorpi monoclonali diretti contro il fattore di crescita delle cellule endoteliali, VEGF.

Stadio terminale – BCLC D

La sopravvivenza media di questi pazienti è di 3-4 mesi ed è indicato un trattamento sintomatico. Fanno eccezione alcuni pazienti candidabili al trapianto.

Prevenzione

La prevenzione prevede misure di prevenzione primaria, come il vaccino contro HBV, che intervengono sui fattori di rischio di epatopatia cronica, e misure di prevenzione secondaria, che riguardano il trattamento precoce di tali fattori.

TUMORI EPATICI BENIGNI

Le lesioni epatiche benigne sono un gruppo eterogeno di lesioni, solitamente asintomatiche, riscontrate incidentalmente durante esami radiografici, che spesso pongono problemi di diagnosi differenziale. Tali lesioni **si sviluppano solitamente su fegato sano** e possono derivare da qualsiasi componente cellulare del fegato; **si dividono in tumori epiteliali e tumori non epiteliali**.

Adenoma epatocellulare

Si tratta di una neoplasia benigna rara caratterizzata da **proliferazione benigna degli epatociti**.

È più frequente nel sesso femminile, soprattutto in età fertile dal momento che è strettamente correlato all'uso di estroprogestinici, mentre nel sesso maschile è spesso legato all'uso di steroidi anabolizzanti.

Solitamente si presenta come lesioni unifocali, ma nel 30% dei casi è multi-focale; quando si hanno più di 10 adenomi si parla di adenomatosi epatica, entità nosologica distinta.

Le lesioni sono solitamente vascolarizzate e capsulate ed è possibile identificare 5 sottotipi:

1. HA-H (40%) → caratterizzato da mutazioni inattivanti il gene TCF1 e un incremento della lipogenesi, che si traduce in steatosi
2. HA-B (15%) → caratterizzato da mutazioni della β-catenina e dalla possibilità di trasformazione maligna
3. HA-I → caratterizzato da importante infiltrato infiammatorio dovuto ad alterazioni del gene codificante per una subunità del recettore di IL-6
4. HA-sh → caratterizzato dalla attivazione costitutiva del sistema sonic-hedgehog e a forte rischio di sanguinamento vista la diffusa presenza di telangiectasie
5. HA-U → comprende tutte le forme che non rientrano negli altri sottogruppi

L'adenoma epatico è solitamente asintomatico, raramente si manifesta con dolore addominale acuto ed episodico legato ad eventi emorragici. Una rara complicanza è la rottura, con conseguente emoperitoneo.

Alla ecografia la lesione si presenta come una massa iperecogena con aree anecogene più o meno estese all'interno, dovute agli episodi emorragici e alle aree necrotiche. Alla RM con mdc epatospecifico si osserva il tipico aspetto a ruota di carro: si ha un margine periferico ben definito con strutture vascolari parallele che penetrano dalla periferia. La biopsia è sconsigliata perché non dirimente e ad alto rischio emorragico.

Nei pazienti in trattamento estroprogestico con lesioni < 4 cm la strategia migliore è la **sospensione del farmaco**. In caso di adenomi > 10 cm, adenomi non responsivi alla sospensione dell'estroprogestinico e adenomi ad elevato rischio di trasformazione neoplastica si procede con **resezione** chirurgica.
Il trapianto va preso in considerazione nelle forme associate a glicogenosi di tipo 1a o nell'adenomatosi epatica, visto l'elevato rischio di trasformazione maligna.

Iperplasia nodulare rigenerativa

È una condizione benigna caratterizzata da **noduli di epatociti proliferanti all'interno di un fegato con struttura conservata e privo di setti fibrosi**. Dal momento che i noduli si localizzano spesso intorno all'ilo o agli spazi portali di grandi dimensioni possono **portare ad ipertensione portale o colestanosi**.

Si ha l'associazione con terapia antiretrovirale, trombosi della vena porta, artrite reumatoide, sclerodemia CREST, poliartrite nodosa e assunzione di steroidi anabolizzanti. Secondo alcuni è presente il rischio di trasformazione maligna.

Clinicamente ha un **decorso lento e asintomatico**, ma può portare ad epatosplenomegalia, elevazione delle transaminasi, insufficienza epatica (rara); la complicanza più frequente è la rottura delle varici esofagee derivanti dalla ipertensione portale.

La diagnosi si basa su ecografia, TC, RM e biopsia.

Il decorso solitamente è talmente lento da non richiedere un trattamento specifico, l'unico trattamento necessario è quello per l'ipertensione portale e le sue complicanze.

Angioma

Si tratta di lesioni caratterizzate da spazi vascolari cavernosi separati da setti fibrosi; la patogenesi è incerta e possono colpire qualiasi età con un picco di incidenza tra la terza e la quinta decade.

Sono solitamente asintomatici; solo raramente si espandono e causano sintomi. La rottura è rara e tipica di angiomi di grandi dimensioni in seguito a traumi. La diagnosi si basa su ecografia con mdc e RM.

Il trattamento, la resezione, è limitato ad angiomi molto voluminosi a rischio di rottura.

Iperplasia nodulare focale

Si tratta di una **iperplasia del parenchima epatico concentrica a una cicatrice di aspetto stellato che contiene una arteria anomala**; la patogenesi è sconosciuta ma si ritiene che all'interno dell'anomalia vascolare si generi un flusso tubolento che favorisce la formazione di un trombo piastrinico dimanico e porta alla liberazione di fattori di crescita.

La prevalenza è maggiore nel **sesso femminile** e il picco di incidenza è tra i 35 e i 50 anni.

Solitamente si tratta di lesioni focali, mentre in un ridotta percentuale di pazienti si possono avere lesioni multiple; la sintomatologia da compressione e l'hepatomegalia sono rare. Non è stato riscontrato alcun rischio di trasformazione maligna.

La diagnosi è solitamente accidentale e ottenuta tramite ecografia con mdc o RM, nei casi dubbi si può ricorrere alla biopsia. La resezione chirurgica è consigliata solo nei casi di diagnosi dubbia o a rischio emorragico.

VIE BILIARI E PANCREAS

FISIOPATOLOGIA DELLA SECREZIONE BILIARE

La bile è una soluzione micellare, isosmotica rispetto al plasma e composta da acqua, elettroliti, Sali biliari, fosfolipidi, colesterolo e pigmenti biliari. La bile è essenziale per la digestione e l'assorbimento dei lipidi, per l'omeostasi del colesterolo e per l'escrezione epatica di xenobiotici liposolubili, metaboliti di farmaci e metalli pensati. Inoltre, la bile favorisce l'assorbimento di calcio.

Il fattore trainante la produzione di bile è rappresentato dai **Sali biliari**, principalmente acido colico e acido chenodesossicolico, la maggior parte dei quali deriva dal circolo entero-epatico e solo il 5% risulta prodotto ex-novo dagli epatociti (per rimpiazzare la quota persa con le feci). Gli epatociti captano quindi i Sali biliari dal sangue portale e li secernono nel lume canicolare, grazie ad appositi trasportatori, e la concentrazione dei Sali biliari nel lume canicolare crea un gradiente osmotico che richiama acqua e genera il flusso biliare. Una piccola quota della bile canicolare si forma invece grazie al gradiente osmotico generato dalla secrezione di elettroliti organici, soprattutto glutazione e bicarbonato (quota Sali biliari-indipendente).

I dotti biliari costituiscono un sistema di dotti di calibro progressivamente maggiore fino al coledoco. I dotti sono rivestiti da cellule, i **colangiociti**, che grazie a meccanismi di secrezione e riassorbimento, operati attraverso specifici trasportatori, trasformano la bile epatocanicolare nel secreto finale che arriva al duodeno.

I colangiociti sono in grado anche di riassorbire sostanze idrofobiche o metaboliti dei farmaci prodotti a livello epatico e queste sostanze, una volta riassorbite, tornano al fegato grazie al plesso arterioso peribiliale che irrrora i dotti biliari e drena nei sinusoidi epatici. Questo meccanismo protegge dalla secrezione di sostanze idrofobiche ed è la base anatomo-fisiologico dello **shunt cole-epatico**.

I colangiociti esprimono anche il trasportatore degli acidi biliari sodio-dipendente e pertanto permettono anche lo shunt cole-epatico dei Sali biliari coniugati.

In condizioni fisiologiche vengono secreti **600-800 ml/die di bile**. In caso di blocco improvviso al flusso biliare, dovuto ad esempio a calcoli, si ha una distensione dell'albero biliare, con stimolazione delle fibre nervose dolorifiche, febbre e ittero. Se invece l'ostacolo al flusso biliare interessa le piccole vie biliari si hanno prurito e astenia, ma non dolore o ittero (ittero compare solo nelle fasi terminali della patologia). In caso di colestasi entrano in gioco dei meccanismi protettivi degli epatociti: l'efflusso di Sali biliari dalla membrana basolaterale degli epatociti e la down-regolazione dei trasportatori responsabili della captazione dei Sali biliari.

La colecisti rappresenta il serbatoio della bile nel periodo interdigestivo e ha un volume di 40-50 ml; la colecisti contribuisce al riassorbimento dell'acqua, quindi alla concentrazione della bile, e in fase post-prandiale, grazie allo stimolo della colecistochinina, si contrae e rilascia la bile nell'intestino.

Una volta secreti nel lume intestinale i Sali biliari vengono riassorbiti: i Sali biliari coniugati vengono deconiugati ad opera della flora batterica o vengono assorbiti grazie a trasporto passivo a livello di ileo prossimale e trasportatori attivi (ASBT) a livello di ileo distale, mentre i Sali biliari deconiugati vengono assorbiti passivamente. Solo il 5% sfugge all'assorbimento intestinale e viene eliminato con le feci.

Una volta assorbiti a livello intestinale i Sali biliari entrano nella circolazione portale e ritornano al fegato: si ha quindi un **ricircolo enteroepatico**; una percentuale variabile dei Sali biliari presenti nel circolo portale sfugge alla captazione epatica e viene riversata nel circolo sistemico, dove si lega a proteine plasmatiche. Il legame con le proteine plasmatiche rende difficoltoso il passaggio a livello di glomerulo renale pertanto solo una minima quota di Sali biliari è eliminata con le urine. In misura minore anche il tubulo renale è in grado di riassorbire i Sali biliari.

Il circolo enteroepatico dei Sali biliari permette anche il controllo a feedback negativo della loro produzione: a livello di ileo distale si trova il recettore FXR (recettore nucleare farnesoide X) che viene attivato dai Sali biliari, soprattutto da quelli idrofobici, e stimola la produzione di FGF19, entero-ormone che blocca la sintesi epatica di Sali biliari, impedendone l'accumulo. La stimolazione di FXR induce anche la

down-regolazione della captazione epatocitaria dei Sali biliari e ne favorisce l'eliminazione, mentre meno Sali biliari arrivano a livello di ileo distale più la produzione è favorita.

Si è visto che i Sali biliari hanno anche un **ruolo regolatorio sul microbiota**, svolgendo un ruolo batteriostatico/battericida e pare **favoriscano la produzione di citochine anti-infiammatorie**.

La bile e l'intestino rappresentano anche la **principale via di eliminazione del colesterolo** dal corpo, sia perché il colesterolo viene sfruttato per creare Sali biliari, sia perché viene secreto come molecola intatta. Il colesterolo viene eliminato sotto forma di micelle miste, che contengono Sali biliari, fosfolipidi e colesterolo; se si ha una bile soprasatura di colesterolo o un difetto di secrezione dei fosfolipidi il colesterolo tende a cristallizzare e a formare calcoli. La formazione di micelle miste serve anche a proteggere l'epitelio biliare dai danni che determinerebbero i Sali biliari liberi.

Un'altra via di eliminazione del colesterolo è il TICE che consiste nella escrezione di colesterolo dal sangue nel lume intestinale attraverso gli enterociti.

Anche la **bilirubina** va incontro a ricircolo enteroepatico:

- La bilirubina viene prodotta dal metabolismo dell'eme
- La bilirubina si lega a proteine plasmatiche e viene trasportata fino al fegato
- È capatata dagli epatociti grazie ai trasportatori OATP1 e OATP2
- All'interno degli epatociti la bilirubina viene trasportata, grazie alle proteine Z e Y (ligandina), nel reticolo endoplasmatico dove viene congiugata con acido glucuronico grazie all'enzima UDP-glicuronosil-transferarsi, UGT1A1
- La bilirubina coniugata è secreta nella bile grazie al trasportatore MRP (ATP-dipendente)
- A livello intestinale la bilirubina coniugata può essere escreta come tale o deconiugata e trasformata dal microbiota in urobilinogeno e sterobilina
- La sterobilina è escreta con le feci
- L'urobilinogeno viene riassorbito tramite il circolo portale e ritorna al fegato

Studi recenti suggeriscono che il ricorcolo enteroepatico della bilirubina possa avere effetti benefici antiossidanti e possa aumentare la risposta immunitaria. Sembra che una lieve iperbilirubinemia possa proteggere da diverse malattie metaboliche, infettive, allergiche e tumorali.

ITTERO E COLESTASI

L'ittero è caratterizzato dallo sviluppo di una **colorazione giallastra di sclere, mucose e cute** ed è dovuto all'aumento della concentrazione plasmatica di bilirubina.

I livelli fisiologici di bilirubinemia sono 1-1,5 mg/dl e l'**ittero diviene clinicamente evidente quando i livelli di bilirubina superano i 2,5 mg/dl**. Tra 1,5 e 2,5 mg/dl si ha invece sub-ittero, che si presenta con colorazione giallastra delle sclere.

Da un punto di vista eziopatogenetico si distinguono tre tipologie di ittero:

1. **Ittero pre-epatico** → può essere dovuto ad una aumentata produzione di bilirubina, come nel caso di sindromi emolitiche, emopatie da eritropoiesi inefficace, trasfusione ed ematomi di grandi dimensioni, o da farmaci che interferiscono con il trasporto della bilirubina.
2. **Ittero epatico** → questa tipologia include i disordini del metabolismo della bilirubina (sindrome di Gilbert, sindrome di Crigler-Najjar, sindrome di Dubin-Johnson e sindrome di Rotor), l'ittero neonatale, le forme indotte da farmaci che interferiscono con il metabolismo epatico della bilirubina e le forme dovute a malattie acute e croniche del fegato.
3. **Ittero post-epatico** → si parla di ittero ostruttivo dal momento che è dovuto a condizioni che causano ostruzione delle vie biliari, come litiasi, stenosi e compressione ab-estrinseco

Metabolismo della bilirubina

La bilirubina deriva dal **catabolismo dell'eme** e viene prodotta per l'80% dall'eme contenuto negli eritrociti senescenti e per il 20% dall'eme presente nelle emoproteine; il catabolismo dell'eme porta alla formazione di biliverdina che viene poi trasformata in bilirubina ad opera dell'enzima biliverdina reduttasi.

Ogni giorno vengono prodotti circa 250-300 mg di bilirubina.

La bilirubina neosintetizzata viene rilasciata in circolo, dove si lega all'albumina: il legame con l'albumina è un fattore protettivo molto importante, infatti, la bilirubina è altamente tossica e lipofila, quindi in grado di attraversare la barriera ematoencefalica.

La bilirubina viene poi captata dagli epatociti, grazie a OATP, spostata nel **reticolo endoplasmatico liscio**, grazie alle proteine Z e Y, e coniugata con acido glucuronico (bilirubina diretta).

La bilirubina coniugata è idrosolubile e può essere eliminata con la bile, grazie al trasportatore MRP2 presente sul versante canicolare degli epatociti. Anche la bilirubina non coniugata può essere escreta nella bile, dove può essere solubilizzata dagli acidi biliari per quantità inferiori all'1%.

A livello di ileo terminale e colon la bilirubina viene deconjugata dalla flora intestinale e trasformata in urobilinogeno, il 20% del quale viene riassorbito ed eliminato con le urine.

Fisiologicamente l'urobilinogeno è presente solo in tracce nelle urine, fino a un massimo di 4 mg/24 ore, pertanto un suo aumento è un importante indicatore della produzione di bilirubina; in caso di ostruzione biliare completa l'urobilinogeno nelle urine è assente, visto che la bilirubina non raggiunge l'intestino, mentre aumenta notevolmente in caso di iperbilirubinemia emolitica.

In caso di deficit degli enzimi deputati al metabolismo della bilirubina aumenta la bilirubina non coniugata, mentre in caso di ittero ostruttivo aumenta la quota plasmatica di bilirubina coniugata, che viene rigurgitata in circolo dagli epatociti grazie a MRP3.

Eziologia

Aumentata produzione di bilirubina

L'aumentata produzione di bilirubina può essere dovuta a condizioni che determinano una riduzione della vita media degli eritrotici, come anemia emolitica, aumento dell'eritropoiesi inefficace, riassorbimento di ematoma e sindrome da schiacciamento, ma anche a trasfusioni.

In questo caso aumenta la bilirubina non coniugata, ma raramente supera i 5 mg/dl.

Disturbi del metabolismo della bilirubina – iperbilirubinemie familiari

- **Sindrome di Crigler-Najjar di tipo 1**

Presenta una trasmissione autosomica recessiva ed è dovuta ad una completa inattivazione dell'enzima UDP-glucuroniltransferasi, cui consegue un grave accumulo di bilirubina non coniugata, che può arrivare a 25-45 mg/dl. L'ittero compare nei primi 3 giorni di vita e spesso si ha lo sviluppo di ittero nucleare, per la deposizione di bilirubina a livello di SNC. Raramente i pazienti affetti superano i 20-25 anni di vita. L'unica terapia possibile è il trapianto di fegato.

- **Sindrome di Crigler-Najjar di tipo 2**

In questo caso si ha un allele sano pertanto si ha una quota di attività residua dell'enzima UDP-glucuroniltransferasi e la bilirubina risulta minore, circa 6-20 mg/dl. La prognosi è nettamente migliore e raramente si ha una sintomatologia neurologica associata. Risponde a fenobarbital.

- **Sindrome di Gilbert**

È una condizione autosomica dominante a penetranza incompleta ed espressività variabile in cui si ha una mutazione a carico del promotore del gene codificante per UDP-glucuroniltransferasi, ma sono implicati anche fattori ambientali. L'ittero si manifesta intorno ai 15 anni e i valori di bilirubina sono 1,5-5 mg/dl. L'ittero può peggiorare in caso di esercizio fisico, stress, abuso di alcol e infezioni. Si tratta di una condizione benigna, che non necessita di terapia, con una prevalenza del 10%.

- **Sindrome diRotor**

Autosomica recessiva legata ad alterazioni dei meccanismi di secrezione della bilirubina coniugata nei canalicoli biliari, pertanto aumenta la bilirubina coniugata. La bilirubina non supera i 7 mg/dl, la prognosi è buona e non sono necessarie terapie specifiche.

- **Sindrome di Dubin-Johnson**

Autosomica recessiva, legata a mutazione del gene MRP2; anche in questo caso aumenta la bilirubina coniugata e il fegato assume tipicamente una colorazione scura (*black liver*), per deposizione nei lisosomi epatici di metaboliti di amminoacidi aromatici substrato di MRP2. La prognosi è buona, la bilirubina in genere non supera i 7 mg/dl e non è necessaria una terapia, anche perché vi sono diversi trasportatori aspecifici che possono sopperire alla mancata funzione di MRP2.

Ittero neonatale e ittero da latte materno

L'ittero fisiologico del neonato è dovuto ad un ritardo maturativo del metabolismo della bilirubina e comporta iperbilirubinemia da bilirubina non coniugata nei primi 3-10 giorni di vita.

L'ittero da latte materno rappresenta una prosecuzione dell'ittero neonatale oltre il decimo giorno di vita ed è dovuto alla presenza nel latte materno di composti in grado di interferire, in soggetti geneticamente predisposti, con la funzionalità dell'UDP-glucuroniltransferasi.

Iperbilirubinemie da farmaci

Alcuni farmaci interferiscono con il legame bilirubina-albumina, ma la maggior parte interferisce con il metabolismo epatico; esempi ne sono l'antidiabetico tolbutamide, che interferisce con l'uptake epatico, il probenecid, uricosurico, che interferisce con il trasporto verso il reticolo endoplasmatico e l'acido fusidico, antibiotico che interferisce con l'escrezione canicolare.

Alcuni farmaci, come i barbiturici, sono invece in grado di indurre l'enzima UDP-glucuroniltransferasi e sono quindi sfruttati nei casi gradi di iperbilirubinemia, come nella sindrome di Crigler-Najjar.

Epatopatie acute e croniche

Tutti i danni epatici, epatocellulari e colestatisici, possono portare ad ittero, che risulta facilmente distinguibile dalle altre forme perché costantemente associato ad una alterazione degli test di funzionalità epatica.

Ostruzione dell'albero biliare

Le cause di ostruzione biliare sono molteplici: litiasi, stenosi infiammatorie, traumatiche o neoplastiche e compressione ab-estrinseco solitamente dovuta a masse neoplastiche o infiammatorie degli organi circostanti.

COLESTASI

La colestasi è una **sindrome clinica complessa caratterizzata dalla ritenzione nel fegato e nel compartimento ematico di una o più sostanze normalmente escrete con la bile**.

Le manifestazioni cliniche derivano quindi dalla ritenzione nel sangue dei costituenti biliari e del ridotto o assente deflusso di bile nell'intestino.

Le **cause** di colestasi possono essere distinte in:

- **Epatocanicolari**, in cui si ha un difetto funzionale delle tappe metaboliche di formazione della bile in cui è coinvolto l'epatocita
- **Duttali**, in cui è compromessa la funzione secretoria del colangiocita e/o il deflusso biliare

Le **lesioni morfologiche** che caratterizzano la colestasi sono diverse e comprendono: stasi biliare nei canalicoli, proliferazione dei canalicoli biliari più piccoli localizzati ai margini dello spazio portale (reazione duttale), dilatazione del lume canicolare, perdita di microvilli e accumulo pericanicolare di microfilamenti e piccole vescicole.

Caratteristiche cliniche e laboratoristiche

Le caratteristiche cliniche e biochimiche derivano da:

- Accumulo nel fegato, nel sangue e in altri tessuti di sostanze normalmente riversate nella bile, come acidi biliari, bilirubina, lipidi ed enzimi
- Malassorbimento di lipidi e vitamine liposolubili (A, D, E e K)

Prurito

È un sintomo **spesso presente e invalidante**, solitamente è **diffuso** e può essere **continuo o intermittente**, con **intensità variabile**; quando è intrattabile può rappresentare una indicazione al trapianto di fegato.

Si ritiene che esso sia dovuto all'accumulo di agenti pruritogeni che normalmente vengono escreti nella bile. Un ruolo causale degli acidi biliari è postulato da decenni, ma rimane molto incerto. Recentemente sono emerse evidenze che suggeriscono un meccanismo legato alla alterata neurotrasmissione a livello di SNC, modulata da un ipertono dei recettori degli oppioidi, sotto stimolo di oppioidi endogeni, come le cefaline, che risultano aumentati in diverse patologie colestatiche.

Ittero

Si sviluppa nelle forme più gravi o nelle fasi avanzate di colestasi, soprattutto in quelle di natura ostruttiva.

Tipicamente durante la fase di risoluzione delle forme di colestasi ostruttiva la bilirubina coniugata scompare rapidamente dalle urine, mentre la bilirubina sierica decresce lentamente e ciò è dovuto al fatto che una quota di bilirubina coniugata presente nel siero si lega alla albumina e il complesso viene degradato in virtù dell'emivita dell'albumina, che è di 10-13 giorni (pertanto non dipende dalla ripresa della funzione escretoria biliare).

Acidi biliari sierici

I livelli sierici di acidi biliari sono normalmente < 10 mmol/l, ma in caso di colestasi possono aumentare anche di 100 volte. La valutazione dei livelli sierici di acidi biliari è quindi un indice sensibile, ma non specifico, dal momento che essi possono aumentare anche in corso di epatopatie.

Fosfatasi alcalina

L'aumento dei livelli sierici di fosfatasi alcalina è un indice sensibile di colestasi ed è probabilmente dovuto ad un effetto detergente esercitato dagli acidi biliari sulla membrana plasmatica degli epatociti. Si ha anche un aumento di γ-glutamil-transpeptidasi, che però essendo un enzima inducibile risulta meno specifico.

Iperlipemia

Colesterolo e fosfolipidi sono tipicamente aumentati in caso di colestasi cronica, visto che solitamente sono eliminati con la bile; si può avere anche un aumento dei trigliceridi.

L'iperlipemia della colestasi non predispone ad aterosclerosi, ma può portare a xantomi e xantelasmì.

Accumulo di rame

La bile è la principale via di eliminazione del rame, pertanto in caso di colestasi cronica si ha un aumento delle concentrazioni epatiche di rame, mentre cupremia e ceruloplasmina risultano nella norma.

Malassorbimento di lipidi e vitamine liposolubili

Il malassorbimento dei lipidi può portare a steatorrea, ovvero all'emissione di feci malformate, untuose e maleodoranti, e a calo ponderale.

Il deficit di vitamina K può determinare un aumento del tempo di protrombina, il deficit di vitamina A una riduzione della visione notturna, il deficit di vitamina E neuropatia periferica, atassia cerebellare e degenerazione retinica, mentre il deficit di vitamina D, che è quello più comune, contribuisce allo sviluppo di osteoporosi.

Approccio diagnostico in paziente con ittero e colestasi

La presenza di ittero in un soggetto asintomatico con indici di funzionalità epatica nella norma suggerisce la diagnosi di iperbilirubinemia familiare.

Se l'iperbilirubinemia è prevalentemente indiretta e non c'è emolisi (valutata tramite LDH, emocromo, reticolociti e apotoglobina) va considerata l'età di esordio:

- Esordio in età pediatrica con valori di bilirubina > 5 mg/dl depone per la sindrome di Crigler-Najjar
- Esordio durante l'adolescenza e valori di bilirubina < 6 mg/dl indica la sindrome di Gilbert

Se l'iperbilirubinemia è prevalentemente diretta ci si orienta verso la sindrome di Rotor o la sindrome di Dubin-Johnson.

Se oltre all'ittero sono presenti altri segni clinici e/o alterazioni laboratoristiche ci si orienta verso una epatopatia o una sindrome colestatica.

L'approccio diagnostico inizia da una accurata anamnesi che indaga il colore delle urine e delle feci, i sintomi associati e eventuali fattori di rischio per patologie epatiche, nonché assunzione di farmaci, prodotti erboristici, ecc.

La presenza di dolore addominale, con o senza febbre, un pregresso intervento chirurgico sulle vie biliari e l'età avanzata devono indirizzare verso una ostruzione biliare. In questo caso un esordio lento ed insidioso senza dolore depone per una neoplasia, mentre un esordio acuto con dolore per una litiasi.

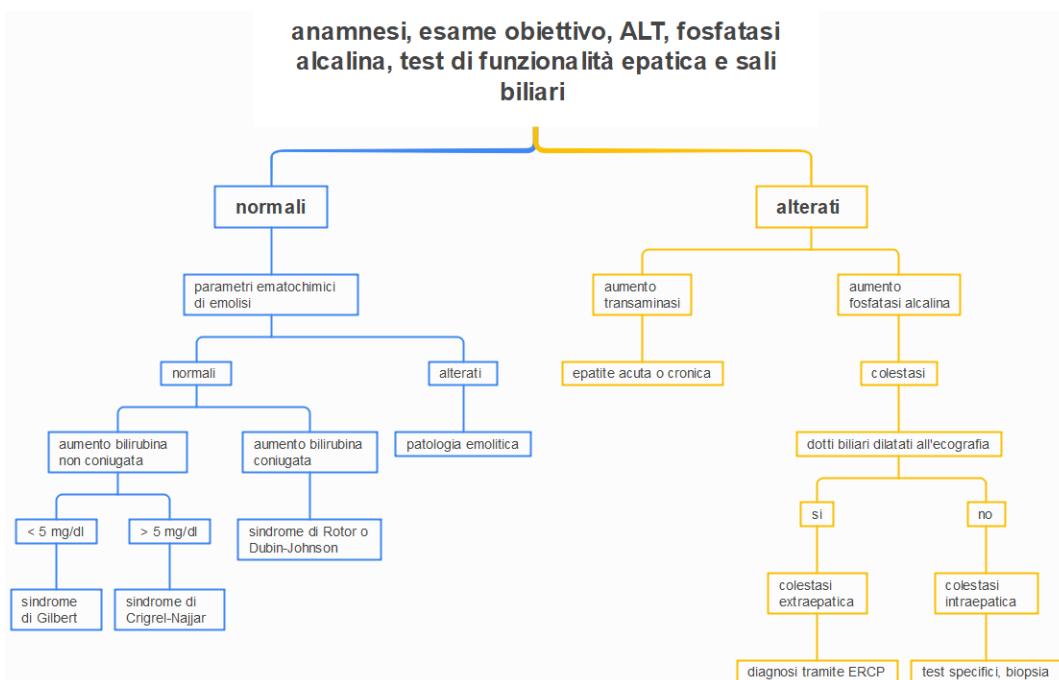
All'esame obiettivo gli elementi dirimenti sono: cicatrici chirurgiche, segni di epatopatia avanzata e dolorabilità dell'area di Chauffard-Rivet.

Le indagini biochimiche comunemente richieste sono: esame emocromocitometrico, indici di colestasi, incidi di funzionalità epatica, sierologia per virus epatici, marker per patologie colestastiche e autoimmuni, amilasemia.

In presenza di colestasi si procede con ecografia delle vie biliari e se questa non consente di riconoscere la natura dell'ostacolo si procede con colangiopancreatografia a risonanza magnetica, CPRM, o colangiopancreatografia retrograda endoscopica, CPRE.

Se si riscontra una neoplasia pancreatico o una pancreatite cronica si programma una TC.

Se tutti questi accertamenti non sono conclusivi si programma una biopsia epatica.



Test di laboratorio per la diagnosi differenziale del paziente con ittero

TEST	INSUFFICIENZA EPATOCELLULARE	COLESTASI	EMOLISI
Bilirubina	↑ diretta/indiretta	↑ diretta	↑ indiretta
AST/ALT	↑↑ - ↑↑↑	0 - ↑	0
Fosfatasi Alcalina	0 - ↑	↑↑ - ↑↑↑	0
LDH	↑	↑ - ↑↑	↑↑↑
Aptoglobina	0 - ↓	0	↓↓ - ↓↓↓
PT-INR	Prolungato	Prolungato	0
	Non risposta alla vit. K	Risposta alla vit. K	
Albumina	↓ - ↓↓↓	0	0

Colestasi intraepatica della gravidanza

Molto rara, si sviluppa in gravidanza e può comportare complicanze fatali per il feto. Si manifesta con prurito, soprattutto al palmo delle mani e alla pianta dei piedi, ipertransaminasemia, aumento degli acidi biliari, anoressia, malessere e ittero. La terapia di base su acido ursodesossicolico, UDCA.

Trattamento del prurito

Il trattamento di prima linea è rappresentato dalla **colestiramina**, resina sequestratore di acidi biliari, anche se si rientra che la sua efficacia sul prurito non sia legata all'azione sugli acidi biliari. Come seconda linea si può usare la **rifampicina**, antibiotico che però spesso comporta un rialzo delle transaminasi e pertanto è raramente usato nella pratica clinica. Il farmaco di terza linea è il **naltrexone**, antagonista degli opioidi che però può creare sintomi di astinenza e va quindi somministrato a dosi crescenti. Infine, come quarta linea si può ricorrere alla **sertralina**.

MALATTIE COLESTATICHE CRONICHE

Le malattie colestatiche croniche sono un **gruppo di patologie eterogenee caratterizzate da una alterazione della formazione e/o del flusso della bile persistente per almeno 6 mesi**. La loro presenza si associa ad un **aumento della fosfatasi alcalina** e negli stadi più avanzati ad **iperbilirubinemia coniugata**. In alcuni casi si ha **prurito** persistente e alcune di queste patologie possono determinare un **danno epatico ingravescente** e portare ad insufficienza epatica, rappresentando quindi una indicazione al trapianto.

COLANGITE BILIARE PRIMITIVA

La colangite biliare primitiva, CBP, è una **patologia infiammatoria cronica progressiva che porta alla distruzione immunomediatata dei dotti intraepatici di piccolo e medio calibro**.

Colpisce maggiormente il sesso femmine dopo i 50 anni, presenta una incidenza di 0.3-5,8 nuovi casi all'anno su 100.000 abitanti e ha una prevalenza maggiore nei paesi del Nord Europa e degli Stati Uniti rispetto ai paesi del Mediterraneo.

Patogenesi

L'eziologia della patologia è ancora sostanzialmente sconosciuta, anche se è noto che si tratta di una malattia multifattoriale in cui intervengono diversi fattori ambientali in soggetti geneticamente predisposti. L'attacco autoimmune è dovuto alla presenza di **autoanticorpi anti-mitocondrio**, AMA, in particolare diretti contro il complesso della piruvato deidrogenasi mitocondriale. Gli anticorpi anti-mitocondrio sono riscontrabili nel 90% dei pazienti affetti, mentre nei restanti è possibile identificare anticorpi anti-nucleo, ANA. Non è ancora chiaro come gli autoantigeni vengano riconosciuti dal sistema immunitario, ma probabilmente alla base della formazione degli autoanticorpi si trovano il mimetismo molecolare con antigeni batterici, l'alterazione strutturale da xenobiotici ed epitopi immunogenici esposti da colangiociti apoptotici.

Clinica

La colangite biliare primitiva decorre in maniera **asintomatica o paucisintomatica** per diversi anni, quando compare la sintomatologia il sintomo più frequente, e altamente aspecifico, è **l'astenia**, ma vi può essere anche **prurito**. Nella fase asintomatica è possibile che vi sia un rialzo degli indici di colestasi, in primo luogo di γ-GT, successivamente della fosfatasi alcalina, e delle transaminasi.

Nelle fasi avanzate compaiono **ittero** e sintomi dovuti al **deficit di assorbimento delle vitamine liposolubili**, in particolare osteoporosi. Quando la patologia evolve in **cirrosi** compaiono i tipici segni e complicanze: ipertensione portale, ascite, varici, ipersplenismo ed encefalopatia epatica.

Si può avere anche un aumento delle IgM (mentre nell'epatite autoimmune aumentano le IgG).

Spesso la CBP si associa ad altre patologie autoimmuni, come la tiroide di Hashimoto e la sindrome di Sjogren.

È possibile identificare 4 stadi della CBP:

1. **Fase silente**, in cui si ha sierologia positiva, ma nessuna manifestazione clinica o biochimica
2. **Fase ansintomatica**, in cui aumentano gli indici di colestasi
3. **Fase sintomatica**
4. **Fase terminale**, in cui si hanno i tipici segni di insufficienza epatica

Diagnosi

La colangite biliare primitiva **va sospettata in un paziente che presenta elevati indici di colestasi da oltre 6 mesi, una volta escluse altre forme di colestasi cronica**.

Per la diagnosi è necessaria anche la positività agli auto-anticorpi:

- **Circa il 90% dei pazienti presenta anticorpi anti-mitocondrio**

- Circa il 5-10% dei pazienti presenta anticorpi anti-nucleo, in particolare anti-nucleoproteina sp100 e anti-nucleoproteina gp210

È necessario inoltre **escludere alterazioni ostruttive delle vie biliari**, tramite ecografia.

La biopsia non è necessaria per la diagnosi, ma può essere utile nei casi in cui manchino gli anticorpi specifici o quando si sospetta una sovrapposizione con altre patologie epatiche, come l'epatite autoimmune o la steatoepatite non alcolica.

Le lesioni istologiche tipiche permettono di classificare la patologia in quattro stadi:

1. Infiammazione granulomatosa portale con distruzione dei dotti biliari
2. Infiammazione periportale e proliferazione reattiva dei dotti biliari
3. Necrosi porto-portale e porto-centrale e setti fibrosi
4. Cirrosi

Terapia

La terapia ha lo scopo di trattare i sintomi e prevenire le complicanze.

Si somministra **acido ursodesossicolico**, che permette la normalizzazione dei parametri biochimici nella maggior parte dei pazienti; nei pazienti che non rispondono a questa terapia si possono somministrare **acido abeticolico**, agonista del recettore FXR, o benzafibrato. L'acido ursodesossicolico agisce a diversi livelli: stimola il flusso biliare, ha azione anti-ossidante sulle cellule epatiche e ha azione immunomodulatoria, dal momento che agisce sul recettore dei glucocorticoidi, ma senza i classici effetti collaterali. Un'altra opzione terapeutica è rappresentata dal **budenoside**, steroide che presenta un effetto di first pass epatico massivo, pertanto ha pochi effetti collaterali sistemicci.

Il prurito può essere trattato con resine orali non assorbibili, come la colestiramina, o rifampicina.

Il **trapianto di fegato** è l'unica terapia risolutiva ed è indicato nei pazienti che sviluppano cirrosi scompensata o nei pazienti che, pur avendo una funzionalità epatica conservata, presentano prurito invalidante.

In presenza di elevato titolo anticorpale anti-gp210, che correla con un decorso più rapido e aggressivo della patologia, si somministra una terapia più aggressiva e si aggiunge un farmaco steroideo.

COLANGITE SCLEROSANTE PRIMITIVA

Si tratta di una **patologia colestatica cronica che colpisce prevalentemente i dotti biliari extraepatici e i dotti intraepatici di calibro maggiore determinando stenosi fibrotiche intercalate a dilatazioni sacciformi**. Ha una incidenza di 0-1,3 nuovi casi all'anno su 100.000 abitanti e risulta nettamente più frequente nei paesi del Nord Europa e negli Stati Uniti. Colpisce prevalentemente i **maschi con meno di 40 anni** e l'80% dei pazienti è **affetto anche da una malattia infiammatoria cronica intestinale**, solitamente rettocolite ulcerosa. L'andamento della patologia è però indipendente da quello della IBD.

Patogenesi

L'eziopatogenesi è sostanzialmente sconosciuta, anche se si ipotizza una genesi multifattoriale.

Sono frequentemente presenti **auto-anticorpi**, in particolare anticorpi anti-antigeni nucleari dei neutrofili, **ANCA**, anticorpi anti-nucleo, **ANA**, e anticorpi anti-muscolo liscio, **SMA**.

Si ritiene siano implicate la **traslocazione di prodotti batterici attraverso la parete intestinale**, che in molti pazienti risulta infiammata, e **l'anomala presenza nel fegato di linfociti T** con una memoria antigenica di origine intestinale. Recenti evidenze suggeriscono il ruolo di un **danno vascolare a livello di albero biliare** e di una **modificazione**, genetica o chimicamente determinata, **della composizione della bile**.

Clinica

Circa il 50% dei pazienti è **asintomatico** al momento della diagnosi, mentre agli presentano una sintomatologia aspecifica, con **astenia e dolore addominale**. Alcuni presentano all'esordio quadri riconducibili ad ostruzione biliare, con **febbre, dolore, prurito ed ittero**.

Una minor quota dei pazienti arriva asintomatica fino alla fase avanzata della malattia, quando sviluppa **segni e sintomi di cirrosi**.

Diagnosi

La patologia va sospettata in **giovani maschi che presentano fosfatasi alcalina persistentemente aumentata**, soprattutto se affetti da una malattia infiammatoria cronica intestinale.

Nonostante il riscontro di auto-anticorpi, soprattutto pANCA (26-94%), sia frequenti, la sierologia non permette di porre diagnosi, ma può solo rinforzare il sospetto diagnostico.

La diagnosi viene posta grazie allo **studio colangiografico delle vie biliari**, eseguibile tramite colangio-RM o colangiopancreatografia retrograda endoscopica.

La biopsia non è essenziale per la diagnosi, ma consente una corretta stadiazione del danno epatico:

1. Stadio 1: danno fibro-obliterativo dei dotti biliari con deposizione di collagene attorno al dotto, con aspetto *a bulbo di cipolla*, infiltrato infiammatorio linfocitario periportale e proliferazione dei colangiociti
2. Stadio 2: infiammazione e fibrosi si estendono al di fuori dello spazio portale
3. Stadio 3: si formano setti fibrotici confluenti
4. Stadio 4: cirrosi

La biopsia può risultare utile nel momento in cui la patologia vada ad interessare i piccoli dotti intraepatici, con esaminabili con studio radiologico, e per la diagnosi differenziale con colangite sclerosante IgG4-relata.

Terapia

Acido ursodesossicolico non è risolutivo, ma può portare a miglioramenti. La terapia si basa su **colangiopancreatografia retrograda endoscopica**, CPRE, che consente di **trattare le stenosi maggiori**, mediante dilatazione pneumatica con palloncino e inserimento di stent; la CPRE permette anche di prelevare, tramite brushing, cellule delle vie biliari in modo da effettuare uno studio citologico e porre diagnosi differenziale con il colanciocarcinoma.

Nei pazienti che sviluppano cirrosi ed insufficienza epatica o prurito incoercibile è indicato il **trapianto di fegato**.

La colangite sclerosante primitiva rappresenta, almeno dei paesi occidentali, il principale fattore di rischio per lo sviluppo di colangiocarcinoma (rischio neoplastico 161 volte maggiore rispetto alla popolazione generale), pertanto i pazienti vengono assoldati in programmi di sorveglianza endoscopica.

COLANGITE ASSOCIATA A IgG4

È una **rara patologia infiammatoria dell'albero biliare extraepatico con caratteristiche bioumorali e colangiografiche indistinguibili dalla colangite sclerosante primitiva**. Non si associa a malattie infiammatorie croniche intestinali, ma a pancreatite autoimmune di tipo 1; risponde molto bene agli steroidi. **La diagnosi prevede la dimostrazione di almeno due dei seguenti criteri:**

- Elevati livelli sierici di IgG4
- Evidenza di pancreatite autoimmune all'imaging
- Associazione con altre patologie d'organo in cui si ha un infiltrato plasmacellulare reattivo per IgG4
- Biopsia dell'albero bronchiale con dimostrazione di infiltrato con più di 10 plasmacellule IgG4 ad alto ingradimento
- Risposta ai corticosteroidi

LITIASI BILIARE E PATOLOGIA DELLA PAPILLA

LITIASI BILIARE

Il termine litiasi biliare, o colelitiasi, definisce la **presenza nella colecisti e/o nell'albero biliare di corpi solidi costituiti da una miscela di colesterolo, mucina, bicarbonato di calcio e proteine**.

La litiasi biliare può essere considerata una patologia metabolica a patogenesi multifattoriale.

Nei paesi occidentali ha una prevalenza del 10-15% e sono più comuni i calcoli di colesterolo.

Tra i **fattori di rischio** per lo sviluppo della colelitiasi troviamo:

- Sesso femminile → gli ormoni sessuali aumentano l'escrezione di colesterolo e le gravidanze si associano a rallentamento dello svuotamento della colecisti e a cambiamenti qualitativi nella composizione della bile
- Età → è rara nei bambini, tranne che in caso di disturbi emolitici, e aumenta con l'avanzare dell'età
- Etnia → bianchi e nativi americani sono più a rischio
- Predisposizione genetica → è presente una familiarità, legata a mutazione dei geni lith, che modulano l'attività dell'HMG-coA-Reduttasi, e mutazione del trasportatore epatico del colesterolo
- Obesità
- Ripetute diete a basso contenuto di fibre e ricche di grassi
- Rapido calo ponderale
- Elevati livelli plasmatici di trigliceridi e bassi livelli di colesterolo
- Vagotomia tronculare con conseguente stasi colecistica, chirurgia bariatrica, nutrizione parenterale totale, digiuni prolungati, resezione dell'ileo distale, con conseguente aumento dell'eliminazione fecale dei Sali biliari
- Farmaci estroprogestinici (sono down-regolatori di MRP2 e colestatici), farmaci ipopolipemizzanti, che aumentano la secrezione di colesterolo nella bile
- Morbo di Crohn, cirrosi epatica, malattia emolitica cronica, diabete mellito, ulcera peptica, cardiopatia ischemica, infezioni croniche delle vie biliari
- Uno studio condotto dal prof. Azzaroli nel '99 dimostra che i pazienti con litiasi presenta un tempo di transito oro-fecale più lungo di 100 minuti rispetto ai soggetti normali

Tra i **fattori protettivi** si hanno le diete ricche di fibre, proteine vegetali, grassi monoinsaturi e poliinsaturi, noci, caffè, terapia con statine ed esercizio fisico e moderato consumo di alcol (l'alcol è un induttore enzimatico e sembra avere un effetto positivo sul profilo degli acidi biliari; la caffeina ha sia un effetto metabolico che un effetto sulla motilità intestinale).

Classificazione e patogenesi

Il termine **calcolosi**, o litiasi, della colecisti definisce la **presenza asintomatica di calcoli nella colecisti**.

In presenza di **sintomi** si parla di **malattia litiasica della colecisti**, che può essere ulteriormente definita **complicata o non complicata**; le complicanze possibili sono colecistite acuta, colangite, epatite, pacreatite, cancro della colecisti, ostruzione meccanica dell'ileo e/o della valvola ileocecale o del dotto cistico.

In base al costituente principale i calcoli possono essere suddivisi in:

- **Calcoli di colesterolo**
- **Black stones**, costituiti da bilirubinato e fosfato di calcio e associati a ripetuti episodi emolitici
- **Brown stones**, associati ad infezioni batteriche o parassitarie e a procedure invasive delle vie biliari, si possono formare anche nei dotti biliari, non solo nella colecisti

Litiasi colesterolica

I calcoli di colesterolo si possono formare per l'ipocontrattilità/Ipomobilità colecistica e/o un alterata composizione della bile; la sovrassaturazione di colesterolo della bile (concentrazione di colesterolo > 4%) porta prima alla formazione di cristalli di colesterolo, poi di veri e propri calcoli. La sovrassaturazione può

essere dovuta ad una eccessiva secrezione di colesterolo e/o ad una riduzione della concentrazione di Salি biliari e fosfolipidi.

Una volta formatesi i calcoli tendono ad accrescere (+ 1%/anno) e la sintomatologia compare nel momento in cui vanno ad incunearsi o irritano la parete della cistifellea, determinando un ostacolo al flusso della bile. Altri fattori che favoriscono la formazione dei calcoli di colesterolo sono proteine della flogosi e muco, che possono essere presenti nella bile; la riduzione della motilità favorisce invece la crescita dei calcoli.

Litiasi pigmentaria

Questi calcoli si formano in caso di aumentata emolisi, come nella sferocitosi ereditaria, nelle talassiemie, nell'anemia falciforme, negli etilisti, ecc., e in caso di infezioni.

Clinica

La **calcolosi** resta solitamente **asintomatica** per anni e viene diagnostica accidentalmente, durante esami svolti per altri motivi; solo il 25% dei pazienti con calcolosi sviluppa sintomi e solo il 2-5% di essi necessita di un intervento per a causa dei sintomi e/o delle complicanze della malattia. Le complicanze tendono però a recidivare nel 30% dei casi.

Il sintomo specifico della **malattia litiasica della colecisti** è la **colica biliare**, caratterizzata da un dolore intenso e profondo, localizzato a livello di ipocondrio destro e epigastrio, che talvolta può irradiarsi a livello di spalla e scapola destra (segue il decorso del nervo frenico). Il dolore non viene esacerbato dai movimenti e non si riduce in seguito a cambio di posizione o evacuazione; può insorgere dopo i pasti, soprattutto se ricchi di grassi, ma anche a digiuno e nelle ore notturne. Può associarsi a **nausea, vomito e sudorazione**. La colica biliare è verosimilmente dovuta all'incuneamento del calcolo nel dotto cistico, condizione che determina contrazione della colecisti, aumento pressorio e innesco di processi flogistici.

La complicanza più frequente è la **colecistite acuta**; il sospetto di tale complicanza deve nascere in caso di sintomatologia tipica della colica biliare che non regredisce: il paziente riferisce dolore in ipocondrio destro ed epigastrio, assume una posizione ranicchiata per alleviare il dolore, presenta respiro superficiale, addome scarsamente trattabile, resistenza alla palpazione nel quadrante superiore destro, segno di Murphy positivo (dolore e arresto dell'atto inspiratorio provocato dalla palpazione dell'ipocondrio destro). Può essere presente febbre, mentre l'ittero è raro e se presente la bilirubina non supera i 5 mg/dl. Gli esami ematochimici evidenziano leucocitosi neutrofila, aumento delle proteine delle fase acuta, aumento delle transaminasi e degli indici di colestasi.

Nel 60-70% dei casi la sintomatologia regredisce spontaneamente.

L'eziopatogenesi della colecistite acuta è riconducibile a vari fattori:

- Ridotto assorbimento del liquido endocolecistico
- Formazione di lilectina, a partire dalla lecitina, con conseguente infiammazione chimica
- Coesistente infezione batterica

Se il contenuto della colecisti si infetta il quadro evolve verso una condizione di **empiema** e sepsi: febbre, brividi, intenso dolore, marcata neutrofilia, elevazione degli indici di flogosi e prostazione del paziente.

I batteri maggiormente coinvolti sono: *E. Coli, Klebsiella, Streptococcus, Staphylococcus, Clostridium*.

In caso di empiema il **rischio di perforazione e shock è elevato**, pertanto si esegue un **intervento chirurgico in urgenza** (o un drenaggio se il rischio chirurgico è troppo elevato) e si somministra una adeguata terapia antibiotica.

La **colecistite enfisematoso** nasce come colecistite, ma si complica con **ischemia e gangrena della parete** dell'organo con conseguente rischio di perforazione. L'infezione è in questo caso sostenuta da batteri gas-produttori, come *Clostridium perfringens*.

La **perforazione** della colecisti può essere libera in peritoneo, portando a **peritonite** associata ad elevata mortalità, o può determinare la formazione di una fistola con gli organi adiacenti, soprattutto il duodeno. La **fistolizzazione bilio-enterica** porta alla fuoriuscita dei calcoli nel tenue, se essi sono di dimensioni cospicue ($> 2,5$ cm) possono determinare una **occlusione intestinale** a livello di valvola ileo-cecale (ileo biliare).

La **colecistite** può essere anche **cronica** e decorrere in maniera asintomatica per anni, per poi manifestarsi all'improvviso. La colecistite cronica determina un ispessimento della parete della colecisti visibile all'ecografia.

L'**idrope** si osserva quando il dotto cistico è ostruito in modo prolungato ed impedisce lo scarico dei contenuti della cistifellea: la colecisti si riempie di liquidi e aumenta di dimensioni. Dal punto di vista ecografico si parla di idrope quando le dimensioni della colecisti superano i 9,5-10 cm di diametro longitudinale e i 4,5-5 cm di diametro trasversale. È una complicanza più comune nelle neoplasie e spesso è asintomatica e con risoluzione spontanea.

Diagnosi

Il sospetto clinico basato su sintomi ed esami ematochimici viene confermato tramite **ecografia**, che rappresenta il gold standard per la diagnosi di litiasi. L'accuratezza dell'ecografia è però influenzata da un eccessivo meteorismo, dall'obesità o dal mancato rispetto del digiuno e in alcuni casi è necessario ricorrere ad esami di secondo livello, ovvero l'ecografia endoscopica e la tomografia computerizzata.

La TC risulta meno sensibile dell'ecografia nell'evidenziare i calcoli, ma in caso di colecistite acuta fornisce informazioni sull'estensione dell'infiammazione e su eventuali raccolte ascessuali.

Terapia

Terapia medica

In pazienti sintomatici con calcoli di colesterolo non calcificati ed inferiori a 10 mm si somministra **acido ursodesossicolico** (10-20 mg/kg/die), che solubilizza il colesterolo dei calcoli, migliora lo svuotamento della colecisti ed inibisce l'assorbimento intestinale di colesterolo. In caso di dolore biliare è indicato l'uso di FANS. La terapia medica è indicata in caso di calcoli radiotrasparenti, quindi calcoli di colesterolo, di dimensioni < 10 mm e fluttuanti; solo nel 70% si riesce a dissolvere i calcoli in un anno.

Terapia chirurgica

Si procede solitamente con **colecistectomia laparoscopica**, anche in caso di colecistite acuta ed empiema. Le complicanze possibili di questo intervento consistono soprattutto in lesioni delle vie biliari con fuoriuscita di bile nel peritoneo o stenosi del dotto epatico e sono facilmente gestibili grazie a colangiopancreatografia retrograda endoscopica, CPRE.

In caso di empiema ed elevato rischio chirurgico si procede con **drenaggio percutaneo o drenaggio endoscopico eco-guidato**.

Indicazioni alla colecistectomia sono: calcoli > 3 cm, colica complicata, colecisti a porcellama, portatori cronici di Salmonella.

Sindrome post-colecistectomia

Il 10% dei pazienti operati sviluppa questa condizione; una volta rimossa la colecisti la bile non presenta più un serbatoio inter-prandiale pertanto tende a defluire costantemente attraverso la papilla di Varter e gli acidi biliari si accumulano nell'intestino. L'eccesso di acidi biliari nell'intestino, che hanno potere osmotico e richiamano acqua, può portare a **dierra post-colecistectomia**, che risulta facilmente trattabile con colestiramina. In altri casi la bile può risalire verso lo stomaco e determinare **gastrite da reflusso biliare**.

Litiasi del coledoco e delle vie biliari

La **formazione diretta del calcolo nell'albero biliare** (calcoli primitivi) è un **evento raro** dovuto primariamente a stasi biliare, pertanto il rischio è maggiore in soggetti con diverticoli periampollari o con dotti biliari di calibro aumentato, come negli anziani; nella maggior parte dei casi si tratta di calcoli secondari che si formano nella coleciste e migrano poi nell'albero biliare.

I calcoli primitivi sono solitamente brown stones e sono più frequenti in Asia a causa della elevata incidenza di parassitosi delle vie biliari.

I calcoli possono formarsi anche nelle vie biliari intraepatiche, a causa di lesioni stenotiche, come avviene nella colangite sclerosante primitiva.

I calcoli possono determinare una **ostruzione completa o parziale** solitamente sintomatica: innalzamento degli indici di colestanasi, lieve rialzo delle transaminasi, nausea, vomito, prurito ed ittero (solo in caso di ostruzione completa).

Possibili complicanze sono:

- **Pancreatite acuta**, per incuneamento del calcolo nella papilla di Vater o per edema della stessa conseguente al passaggio del calcolo, con conseguente blocco al deflusso dei succhi pancreatici e auto-digestione del pancreas
- **Colangite acuta**, per sovrapposizione di infezione batterica; può portare a sepsi sistemica e shock, CID e ascessi multipli a livello epatico (la colangite si manifesta con la triade di Charcot: febbre con brivido, ittero e dolore in ipocondrio destro).

La diagnosi si basa sui sintomi, sull'alterazione degli indici di funzionalità epatica e di colestanasi, sulla laucocitosi neutrofila presente in caso di colangite acuta e sull'incremento di lipasi e amilasi, che caratterizza il coinvolgimento pancreatico.

L'esame diagnostico di primo livello è **l'ecografia**, che però non identifica i calcoli di piccole dimensioni e quelli localizzati in sede pre-papillare; si può ricorrere alla **colangio-RM**, che però non vede calcoli di dimensioni < 5 mm, pertanto l'esame con il potere diagnostico maggiore in questo caso è **l'ecografia endoscopica**.

La metodica di elezione per il **trattamento** della litiasi del coledoco e delle vie biliari intraepatiche è la **colangiopancreatografia retrograda endoscopica**; se questa non ha successo si può ricorrere a **litotrissia endoscopica con laser o extracorporea**. In caso di infezione può essere indicato l'inserimento di un sondino naso-biliare o di uno stent rimovibile, al fine di drenare e detendere le vie biliari.

ALTRE PATOLOGIE DELLA COLECISTI

Colecisti a porcellana

È una manifestazione rara della colecistite cronica ed è dovuta alla depositazione di calcio nella parete colecistica. Si associa a colelitiasi e ad un aumentato rischio di cancro della colecisti, pertanto alcuni autori suggeriscono una colecistectomia profilattica. Può essere diagnostica con ecografia o radilografia dell'addome.

Colesterolosi della colecisti

È dovuta all'accumulo di lipidi, soprattutto esteri del colesterolo, nella sottomucosa della parete della colecisti, in modo diffuso (colecisti a fragola) o localizzato (polipi di colesterolo). Si associa a litiasi colesterolica.

Adenomiosi della colecisti

La maggior parte dei polipi della colecisti è benigna e rappresentata da depositi di colesterolo o lesioni iperplastiche infiammatorie. I polipi maligni sono solitamente adenocarcinomi.

Nessuna metodica diagnostica è in grado di distinguere tra polipi benigni e maligni e la colecistectomia profilattica è indicata in presenza di polipi > 10 mm, paziente con più di 50 anni e colangite sclerosante primitiva, in tutti gli altri casi si procede con sorveglianza ecografica.

Colecistopatia alitiasica

Condizione correlabile ad una disfunzione della motilità della colecisti in assenza di litiasi, caratterizzata da:

- Ricorrenti episodi di dolore biliare in assenza di calcoli della colecisti
- Presenza di anomalie contrattili della colecisti, con ridotta frazione di eiezione alla colescintigrafia dopo infusione endovenosa di colecistochina (ormone che stimola la contrazione della colecisti)
- Insorgenza di sintomatologia dolorosa dopo infusione di colecistochina
- Anormalità degli enzimi di citolisi e di colestasi nel corso degli episodi dolorosi

Si ritiene che in realtà molti dei pazienti siano portatori di fango biliare non rilevabile tramite imaging. La colecistectomia porta di solito alla scomparsa dei sintomi.

Colecistite acuta alitiasica

Nonostante la sintomatologia sia indistinguibile da quella presente nella colecistite acuta litiasica non sono identificabili calcoli. Si ritiene che fattori precipitanti siano: vasculite, diabete, torsione della colecisti, adenocarcinoma ostruente, infezioni, sarcoidosi, patologie cardiovascolari, sifilide, actinomicosi, tubercolosi, ustioni, traumi, interventi chirurgici maggiori e travaglio prolungato.

Low phospholipid-associated cholelithiasis – LPAC

È una malattia congenita rara dovuta a mutazione del gene ABCB4 e caratterizzata da bassa concentrazione di fosfolipidi nella bile, che predispone a calcolosi e colelitiasi. La bile povera di fosfolipidi ha anche elevate proprietà detergenti e determina lesioni a livello delle vie biliari, con progressiva distruzione dei dotti più piccoli. Si tratta di una patologia rara che determina una aumentata indennità di calcoli cistica e biliare, anche in età giovanile, e calcolosi gravidica.

PATOLOGIE DELLA PAPILLA DI VATER

Disfisi dello sfintere di Oddi – SOD

È una sindrome clinica benigna causata da una **ostruzione funzionale (discinesia) o anatomica (meccanica)** e caratterizzata da dolore addominale simile a quello della colica biliare, elevazione degli indici epatici e pancreatici, dilatazione del dotto biliare comune e/o del dotto pancreatico.

Colpisce maggiormente il sesso femminile tra i 20 e i 50 anni e i soggetti colecistectomizzati; la prevalenza nella popolazione generale è circa 1,5%.

La **forma con interessamento dello sfintere biliare** si manifesta con dolore in epigastrio e ipocondrio destro, con o senza elevazione dei parametri epatici e il dotto comune può essere dilatato (> 8mm).

La **forma che interessa il segmento pancreatico dello sfintere** determina episodi acuti di pancreatite o dolore in epigastrio, irradiato al dorso, con aumento di amilasi e lipasi; in questo caso la sintomatologia è aggravata dall'introduzione di cibo e può risultare dilatato il dotto pancreatico.

I criteri di Roma IV classificano la SOD come un disturbo funzionale e per la diagnosi prevedono:

- **Diagnosi di SOD biliare**
 - Dolore di tipo biliare
 - Assenza di calcoli biliari e/o anomalie strutturali
 - Rialzo di enzimi epatici o presenza di dotti biliari dilatati (non entrambi i segni)
 - Criteri aggiuntivi: livelli normali di lipasi e amilasi, alterazioni manometriche dello sfintere di Oddi, anomalie epato-biliari alla scintigrafia
- **Diagnosi di SOD pancreatico**
 - Documentati episodi ricorrenti di pancreatite

- Assenza di altre cause di pancreatite
- Esame ecografico negativo
- Alterazioni manometriche dello sfintere di Oddi

Inoltre, è stata osservata la compresenza della SOD con altri disturbi motori intestinali.

La diagnosi può quindi richiedere l'**esame manometrico dello sfintere di Oddi** (gold standard) o la **colangio-pancreato-RM con stimolo secretinico** (la secretina stimola la dilatazione del dotto di Wirsung, che normalmente torna al calibro normale dopo 15 minuti, mentre se la dilatazione persiste vuol dire che si ha una ostruzione al flusso a livello di papilla di Vater).

La **classificazione di Milwaukee** suddivide la SOD in tre tipi:

- Tipo 1 → dolore biliare/pancreatico, iperenzimemia biliare/pancreatica e dilatazione del coledoco e/o del dotto di Wirsung
- Tipo 2 → dolore associato ad iperenzimemia o dilatazione dei dotti
- Tipo 3 → dolore non associato ad iperenzimemia o dilatazione dei dotti

La **terapia** consiste nella **sinterotomia biliare e/o pancreatico in corso di CPRE**.

Adenoma/carcinoma della papilla di Vater

I tumori periampollari sono neoplasie rare che originano in prossimità dell'ampolla di Vater.

L'adenocarcinoma della papilla è una condizione rara che si sviluppa nel raggio di 2 cm dall'estremità distale del coledoco e del dotto di Wirsung e può coinvolgere anche il duodeno; la lesione può essere sporadica, soprattutto nei soggetti anziani, o svilupparsi in un quadro di poliposi adenomatosa familiare.

Spesso il paziente è asintomatico e il riscontro casuale, altrimenti si possono avere: colestati e ittero, iperenzimemia pancreatico, dolore biliare o pancreatico, pancreatite acuta, calo ponderale, dispepsia, positività a sangue occulto fecale.

La resezione è l'unica terapia e viene effettuata endoscopicamente, tranne in caso di carcinoma avanzato, in cui è necessaria la resezione chirurgica.

NEOPLASIE DELLE VIE BILIARI

Le neoplasie delle vie biliari sono rappresentate da **tumori di origine epiteliale** che possono insorgere in tutto l'ambito biliare. I tumori **benigni** interessano principalmente la colecisti e il tratto peri-ampollare della papilla di Vater, mentre i tumori **maligni** possono interessare tutti i tratti biliari.

La **classificazione anatomo-topografica** distingue:

- Tumori della colecisti
- Tumori delle vie biliari intraepatiche
- Tumori della regione perilare
- Tumori della via biliare distale

La maggior parte di queste neoplasie risulta maligna e aggressiva.

TUMORI DELLA COLECISTI

Tumori benigni della colecisti

I tumori benigni della colecisti sono solitamente **asintomatici** e si presentano come **piccole lesioni polipoidi** della parete, spesso riscontrati occasionalmente. Se sintomatici si possono avere ittero ostruttivo, iperenzimemia pancreatico, dolore biliare o pancreatico, pancreatite acuta, calo ponderale, ecc.

La neoplasia benigna è rappresentata dall'adenoma, ma **i polipi adenomatosi sono difficilmente distinguibili dai polipi colesterinici**, che risultano nettamente più frequenti e non hanno potenziale di trasformazione maligna.

Il polipo adenomatoso è solitamente singolo e asintomatico e presenta la potenzialità di evolvere in neoplasia maligna, anche se solitamente i tumori maligni della colecisti insorgono senza passare per lo stadio di polipo adenomatoso.

Vista la difficoltà di distinguere tramite tecniche di imaging polipi di colesterolo e adenomi è importante definire dei **criteri di rischio** da tenere in considerazione nell'indirizzare il paziente alla **colecistectomia**:

- Le **lesioni polipoidi > 10 mm rappresentano una indicazione all'intervento** (l'intervento deve essere eseguito in tempi brevi se le dimensioni superano i 15 mm, visto l'elevato rischio di trasformazione in senso maligno)
- I **polipi < 6 mm sono benigni e non rappresentano una indicazione all'intervento**
- **Polipi di dimensioni comprese tra i 6 e i 10 mm devono essere sottoposti a controllo ecografico ogni 3 mesi**: se il polipo mantiene dimensioni stabili < 8 mm si procede con monitoraggio periodico ogni 6-12 mesi, mentre se aumenta di dimensioni in tempi relativamente brevi viene presa in considerazione la colecistectomia
- Altri fattori di rischio per la trasformazione maligna sono **l'età del paziente maggiore di 50 anni** e la **concomitante presenza di calcoli**

Tumori maligni della colecisti

Il carcinoma della colecisti è un tumore relativamente raro in Europa e nei paesi occidentali, con una incidenza annua di 3 casi su 100.000 abitanti, mentre è più comune in Cile, India, Israele e Giappone.

Colpisce soprattutto il **sesso femminile nella sesta o settima decade** di vita.

La forma più frequente (80%) è rappresentata dall'**adenocarcinoma infiltrante**, che occupa progressivamente tutta la colecisti e si estende al fegato, mentre meno frequente è la **forma papillifera**, che si sviluppa più lentamente come escrescenza polipoide. Forme decisamente più rare sono il carcinoma squamocellulare, scirroso e anaplastico.

Il carcinoma infiltrante si diffonde per estensione locale agli organi adiacenti:

- Il carcinoma che insorge nel fondo della colecisti si diffonde a fegato, omento, colon e duodeno
- Il carcinoma che insorge a livello di infundibolo della colecisti si diffonde principalmente al dotto epatico comune e al duodeno

I linfonodi limitrofi, pericoledocici ed epatoduodenali, vengono rapidamente coinvolti (N1) e successivamente sono interessati anche quelli retropancreatici, dell'asse celiaco, ortocavali e periaortici (N2). Il principale organo coinvolto da metastasi ematica è il fegato; il coinvolgimento del peritoneo dà origine a carcinosi.

Fattori di rischio sono rappresentati da:

- Calcolosi, probabilmente perché induce un processo flogistico cronico a livello mucosale (calcoli > 3 cm sono una indicazione alla colecistectomia profilattica)
- Obesità
- Cisti coledociche
- Anomalie della giunzione dei dotti pancreatico e biliare
- Carcinogeni industriali
- Infezione da salmonella, tifo e paratifio
- Colecistite croniche e colecisti a porcellana
- Polipi adenomatosi della colecisti

La diagnosi raramente avviene in fase precoce, sia per l'assenza di lesioni pre-cancerose da sottoporre a screening sia per il fatto che segni e sintomi clinici sono espressione di una patologia già avanzata.

Il sintomo più frequente è rappresentato dal **dolore in ipocondrio destro**, talvolta associato a **nausea, vomito e calo ponderale**. All'esame obiettivo è possibile che si riscontrino una **massa palpabile** in sede colecistica. La presenza di **ittero** è un segno prognostico sfavorevole ed è più comune in caso di carcinoma del fondo della colecisti. Possono anche essere **alterati gli indici di funzionalità epatica e colestanici**.

La diagnostica strumentale si basa in primo luogo su **ecografia, TC e colangio-RM**, mentre l'ecoendoscopia e la PET sono esami di secondo livello. Non si hanno indicazioni all'esecuzione di biopsie.

Quando eseguibile, la terapia si basa su **resezione** della massa neoplasica e **chemioterapia** neoadiuvante, altrimenti si eseguono interventi palliativi mirati a risolvere le complicanze.

Tra i casi nei quali si ha completa resecabilità della massa tumorale, **la sopravvivenza a 5 anni non supera il 10%**.

TUMORI DELLE VIE BILIARI INTRA-EPATICHE ed EXTRA-EPATICHE

I tumori benigni dei dotti biliari sono molto rari e di scarso interesse clinico.

Il colangiocarcinoma è invece una **neoplasia maligna epiteliale che può insorgere in qualunque tratto dei dotti biliari e presenta differenziazione colangiocitica**. Oltre il 95% dei casi è rappresentato da adenocarcinoma, solitamente mucinoso, poco o moderatamente differenziato.

In base alla localizzazione si distinguono tre tipi di colangiocarcinoma:

- **Intraepatico** → sorge dai dotti biliari intraepatici
- **Perilare** → sorge dal tratto compreso tra i dotti biliari di secondo grado e l'inserzione del dotto cistico del dotto biliare comune (coledoco)
- **Distale** → sorge nel tratto a valle dell'inserzione del dotto cistico nel coledoco

In ordine di frequenza abbiamo: colangiocarcinoma perilare (50%), distale e intraepatico; in meno del 10% dei casi il colangiocarcinoma si presenta in maniera diffusa o multifocale.

Il colangiocarcinoma ha un'incidenza annua di 0,8-1,2 casi ogni 100.000 abitanti e presenta una prevalenza maggiore nel **sesso maschile**, tra la **sesta e la settima decade di vita**.

Il colangiocarcinoma insorge solitamente de novo, senza fattori di rischio identificabili.

Un possibile fattore di rischio è rappresentato dalla **cirrosi epatica ad eziologia virale**, mentre la principale condizione che predispone allo sviluppo di colangiocarcinoma è la **colangite sclerosante primitiva**, tanto che spesso l'insorgenza della neoplasia avviene entro due anni dall'insorgenza clinica di CSP.

Nei pazienti con colangite sclerosante primitiva e rettocolite ulcerosa il rischio di sviluppare la neoplasia risulta aumentato di 100 volte rispetto alla popolazione generale. Si è visto che il colangiocarcinoma

condivide alcuni dei fattori di rischio del carcinoma della colecisti e sono stati identificati anche alcuni polimorfismi genici predisponenti.

Colangiocarcinoma intraepatico – iCCA

Si sviluppa a partire dai **piccoli dotti biliari intraepatici** e si presenta generalmente come una **lesione focale** del fegato. Può insorgere sia su fegato sano che su fegato cirrotico. Nel paziente cirrotico, visto che si esegue un periodico controllo ecografico, la diagnosi è solitamente precoce, mentre nel paziente sano la diagnosi è tardiva e avviene quando il paziente ha già sviluppato sintomi, come dolore addominale, astenia e calo ponderale.

La diagnosi si basa solitamente su **ecografia, TC e RM con mdc**: a differenza dell'epatocarcinoma il colangiocarcinoma mantiene un enhancemente contrasografico in fase venosa. Se TC e RM non sono sufficienti si può procedere con PET-FDG e biopsia.

La valutazione, e il riscontro di elevati livelli, del marcatore tumorale CA 19-9, sebbene poco sensibile, contribuisce al sospetto diagnostico in presenza di lesione focale epatica.

Quando possibile la terapia è rappresentata dalla **resezione** della massa; dal momento che il tasso di recidiva è elevato questa neoplasia rappresenta una controindicazione al trapianto di fegato. La sopravvivenza a 3 anni è del 45%.

Colangiocarcinoma perilare – pCCA e colangiocarcinoma distale – dCCA

Il **pCCA** può crescere come **massa esofitica** o come **neoplasia intraduttale** e nel secondo caso ha una prognosi migliore; tende a diffondersi per via perineurale e linfatica.

Il **dCCA** può essere di non facile distinzione con il carcinoma della testa del pancreas.

Il 90% dei pazienti presenta **ittero** al momento della diagnosi, solitamente non associato a dolore, e sono nel 50% dei casi presenti sintomi sistemici, come **prurito, astenia, calo ponderale e nausea**.

Laboratoristicamente si riscontrano **elevati livelli di bilirubina, fosfatasi alcalina e CA 19-9**.

La diagnosi si basa su **ecografia e TC**, che evidenziano una dilatazione delle vie biliari intraepatiche, nel caso del pCCA, associata ad una dilatazione delle vie biliari extraepatiche a monte della lesione nel caso di dCCA.

L'iter diagnostico è completato da colangio-RM.

La diagnosi in pazienti con colangite sclerosante primitiva è più complessa e richiede la valutazione di CA 19-9 (cut-off di 129 U/ml) e CPRE con brushing per eseguire l'esame citologico.

La terapia si basa su **resezione**, che solo in pochi casi è radicale. In caso di resezione radicale la sopravvivenza a 5 anni è del 40%. Il trapianto di fegato è eseguibile solo in centri selezionati.

FISIOPATOLOGIA DELLA SECREZIONE PANCREATICA

Il pancreas è una ghiandola di 10-15 cm di lunghezza, 4 cm di altezza, 2 cm di spessore e un peso di circa 100 grammi. È posta in **posizione retroperitoneale**, dinanzi alla colonna vertebrale e dietro lo stomaco. La **testa** del pancreas rappresenta l'estremità destra della ghiandola, il **corpo** si porta verso sinistra e termina con la **coda** a livello di ileo splenico; dalla testa del pancreas si diparte inferiormente un lembo di tessuto detto **processo uncinato**. La vascolarizzazione arteriosa deriva dalle arterie lienale e pancreatico-duodenali, il sangue refluo drena in vena porta e l'innervazione deriva dal plesso celiaco.

Dal punto di vista embrionario il pancreas si sviluppa cranialmente alla comunicazione tra duodeno e sacco vitellino, in una zona anulare posta immediatamente dopo lo stomaco, in cui si sviluppano due gemme.

La gemma ventrale, da cui origina il processo uncinato, durante lo sviluppo embrionale subisce una rotazione che ne permette l'avvicinamento alla gemma dorsale, da cui derivano testa, corpo e coda della ghiandola. Contestualmente alla fusione delle due gemme si ha la fusione dei due dotti escretori: il dotto dorsale, detto **dotto di Santorini**, che percorre assialmente la gemma dorsale, e il dotto ventrale, il **dotto di Wirsung**, che accoglierà il flusso pancreatico maggiore.

Sono possibili delle anomalie di sviluppo della ghiandola, tra cui la condizione nota come **pancreas divisum**, caratterizzata dalla mancata anastomosi tra dotto dorsale e ventrale.

Il **pancreas esocrino** è costituito da **ghiandole tubolo-acinose ramificate** e il loro secreto viene convogliato nei dotti intralobulari fino al dotto pancreatico principale, il dotto di Wirsung, che drena nel duodeno attraverso la papilla di Vater.

Il succo pancreatico è composto da **enzimi digestivi prodotti dalle ghiandole esocrine, bicarbonato ed elettroliti rilasciati dalla cellule epiteliali che tappezzano i dotti intralobulari**. La secrezione elettrolitica è controllata dalla secretina, mentre la produzione di enzimi digestivi, globuline e albumina è controllata dalla colecistochinina.

La composizione degli enzimi digestivi prodotti dalle cellule acinari può variare in base alla dieta e agli stimoli ormonali, ad esempio è stato dimostrato che una dieta iperproteica induce la produzione di proteasi, riducendo invece quella di amilasi e lipasi, indipendentemente dal contenuto di carboidrati della dieta.

Gli enzimi digestivi prodotti dal pancreas esocrino sono:

- **Proteasi** → le proteasi principali sono tripsina e chimotripsina, secrete come pro-enzimi inattivi (tripsinogeno e chimotripsinogeno), poi attivati nel lume del piccolo intestino; una volta nel duodeno la tripsina attiva un meccanismo a feedback negativo che inibisce l'ulteriore rilascio della stessa da parte del pancreas. Altre protesi prodotte sono esopeptidasi e carbossipeptidasi. Insieme alle proteasi viene secreto anche un inibitore delle stesse in modo da prevenire il danno dovuto ad eventuale liberazione di piccole quantità di tripsina all'interno del pancreas.
- **Amilasi** → sono secrete in forma inattiva e vanno ad idrolizzare i legami 1,4-glicosidici dei polisaccaridi
- **Lipasi** → secrete in forma inattiva insieme alla colipasi, coenzima che ne ottimizza l'azione digestiva

Il bicarbonato viene invece prodotto dalle cellule duttali sotto stimolo della secretina e punta a neutralizzare l'acido gastrico a livello duodenale.

La secrezione esocrina pancreatico è suddivisa in **tre fasi**:

1. Fase cefalica, provocata da odore e gusto del cibo (50% della secrezione)
2. Fase gastrica, regolata da stimoli a partenza gastrica, come distensione dello stomaco e contenuto di proteine
3. Fase intestinale, in cui il chimo gastrico nel piccolo intestino stimola le fibre vagali a secernere colecistochinina e secretina

In stretta associazione con le strutture acinari del pancreas esocrino si trovano le **cellule stellate pancreatiche**, deputate alla sintesi e alla degradazione delle componenti della matrice extracellulare. Si è visto che queste cellule, passando dalla fase quiescente alla fase attiva di miofibroblasti, partecipano alla patogenesi delle principali alterazioni del pancreas esocrino, tra cui pancreatite cronica e cancro del pancreas. Queste cellule vengono attivate da fattori infiammatori e necrosi cellulare e una volta attive

producono a loro volta citochine pro-infiammatorie e fattori di crescita; si è visto che l'etanolo è in grado di attivare direttamente queste cellule, probabilmente tramite l'innesto di stress ossidativo.

Il **pancreas endocrino** è invece organizzato in strutture dette isole del Langherans; le cellule endocrine più numerose sono le cellule α, che producono **glucagone**, e le cellule β, che producono **insulina**, ma vengono prodotti anche **somatostatina** e **peptide pancreatico**.

Le malattie infiammatorie pancreatiche sono caratterizzate da due eventi principali: attivazione enzimatica intra-pancreatica e insufficienza pancreatica da ridotto deflusso del secreto.

L'**attivazione enzimatica intrapancreatica** è un momento patogenetico chiave nello sviluppo dell'autodigestione del pancreas che avviene in corso di pancreatite acuta. Indipendentemente dall'etiolologica comporta un **danno cellulare pancreatico**, ma anche un **danno a livello di endotelio vasale e interstizio**, dal momento che viene rilasciato l'enzima elastasi. La progressiva digestione della parete dei vasi sanguigni comporta **ischemia**, che amplifica il danno pancreatico, e **rilascio nel circolo sistematico di enzimi pancreatici attivati, ROS e citochine pro-infiammatorie**.

La liberazione degli enzimi digestivi pancreatici nei tessuti circostanti e/o in circolo è responsabile di diverse manifestazioni cliniche della pancreatite acuta:

- La liberazione e di lipasi attivate nel pancreas, nel mesentero e nell'omento provoca **l'idrolisi dei trigliceridi tissutali e la liberazione di acidi grassi**, questi possono interagire con il calcio sierico e formare "saponi" che si depositano nei tessuti e si ha **ipocalcemia**.
Più raramente le lipasi vengono trasportate in circolo e provocano **necrosi grassosa**.
- La callicreina pancreatica porta alla produzione di **bradichina**, la quale induce vasodilatazione e aumento della permeabilità dei vasi, con conseguente ulteriore diffusione enzimatica, stravaso di liquidi e **ipovolemia**. Si può innescare una ipotensione che porta a **shock**.
- Le proteasi **attivano i fattori della coagulazione** e della fibrinolisi con conseguenti gravi alterazioni dell'emostasi, fino alla **CID**
- A causa delle fosfolipasi circolanti si può avere una grave **modificazione del surfactante** che porta a **sindrome da distress respiratorio acuto**, ARDS
- La ridotta perfusione, la CID, i complessi di enzimi e gli immunocomplessi possono portare a **danno renale**

Un **ostacolo persistente al deflusso del secreto o una alterazione della composizione del secreto che determina un'aumentata viscosità** comportano un aumento della pressione nel dotto di Wirsung, una sua dilatazione e la **formazione di calcoli di calcio intraduttali**, con conseguente **atrofia delle cellule acinari e sostituzione con tessuto fibroso**. Questi eventi si manifestano tipicamente in corso di pancreatite cronica. L'insufficienza pancreatica da ridotto deflusso del secreto può essere favorita da alcol, fumo e farmaci, ma anche da mutazioni genetiche ed anatomiche.

Da un punto di vista genetico la suscettibilità alla pancreatite ruota intorno ai geni coinvolti nel controllo dell'attività della tripsina a livello pancreatico; il tripsinogeno infatti è in grado di auto-attivarsi a tripsina, che a sua volta possiede un sito amminoacidico per autoinibirsi.

Alcune alterazioni coinvolte nella predisposizione alla pancreatite sono:

- Mutazione del canale CFTR, canale per il cloro che a livello pancreatico favorisce la produzione di bicarbonato; la sua mutazione determina un secreto più viscoso
- Mutazione della proteina inibente il tripsinogeno
- Mutazione del chimitripsinogeno, che normalmente è in grado di distruggere la tripsina attiva prematuramente
- Mutazione del recettore sensibile al calcio: tale recettore si trova nelle cellule acinari e quando percepisce ridotte concentrazioni di calcio inibisce l'attivazione del tripsinogeno
- Polimorfismi HLA
- Ipercalcemia, che determina la precipitazione di calcoli di calcio intraduttali
- Pancreas divisum
- Dislipidemia familiare, che comporta danno ischemico da lesione del microcircolo

L'atrofia del tessuto pancreatico, la reazione fibrotica e l'ostacolo al deflusso del secreto comportano l'instaurarsi di una sindrome clinica caratterizzata da dolore addominale di durata e intensità variabile.

Il dolore risulta esacerbato dai pasti e provocato da diversi meccanismi, tra cui:

- Ipertensione duttale
- Neurite delle fibre algogene, dovuta all'accumulo perineurale di cellule infiammatorie
- Ischemia pancreatică

Nei pazienti si osserva malnutrizione e calo ponderale a causa del malassorbimento di lipidi e proteine.

PANCREATITE ACUTA

La pancreatite acuta è una **condizione infiammatoria del pancreas clinicamente caratterizzata da dolore addominale ed elevati livelli di enzimi pancreatici nel sangue.**

Secondo la classificazione di Atlanta si distinguono:

- **Pancreatite interstiziale edematosa acuta** → infiammazione acuta del parenchima pancreatico e dei tessuti peripancreatici, senza necrosi tissutale. È caratterizzata da ingrossamento diffuso o localizzato del pancreas, alterazioni infiammatorie del grasso peri-pancreatico e raccolte di liquido peri-pancreatiche, che dopo 4 settimane evolvono in pseudocisti.
- **Pancreatite acuta necrotizzante** → infiammazione associata a necrosi pancreatici e/o dei tessuti peripancreatici. È caratterizzata da necrosi pancreatici e dei tessuti peri-pancreatici, sovra-infezioni e raccolte necrotiche peri-pancreatiche, che dopo 4 settimane evolvono in *walled-off necrosis*

Secondo i criteri di gravità si distinguono:

- **Pancreatite acuta lieve** → assenza di insufficienza d'organo e complicanze locali o sistemiche
- **Pancreatite acuta moderatamente grave** → assenza di insufficienza d'organo o insufficienza d'organo transitoria (< 48 ore) e/o complicanze locali
- **Pancreatite acuta grave** → insufficienza d'organo persistente (> 48 ore) che può coinvolgere uno o più organi

L'incidenza della pancreatite acuta è in aumento, sia per il miglioramento delle tecniche diagnostiche sia per l'aumento del consumo di alcol, ed è circa di 4.9-35 casi all'anno ogni 100.000 abitanti (*Fusaroli dice 40-140/100.000*). I progressi ottenuti nella diagnosi e nella terapia hanno portato ad una riduzione della mortalità, che si assesta intorno al 5%. La mortalità è legata nelle prime due settimane alla sindrome da risposta infiammatoria sistemica e all'insufficienza d'organo, mentre nelle settimane successive è principalmente dovuta alle complicanze infettive e settiche.

Eziologia

Ostruzione meccanica dell'ampolla di Vater

- Calcoli biliari, responsabili del 30-40% dei casi di infiammazione acuta del pancreas (solo il 7% dei pazienti con calcolosi sviluppa pancreatite)
- Fango biliare, ovvero una sospensione viscosa nella bile costituita anche da microcalcoli (< 5mm) che si forma a causa delle modifiche cui la bile va incontro nella colecisti
- Diverticoli periampollari, neoplasie pancreatiche, neoplasie periampollari, neoplasie intraduttali papillari

Alcol

È responsabile del 30% circa dei casi di pancreatite acuta negli Stati Uniti, ma solo il 10% dei alcolisti va incontro a pancreatite acuta. Si ipotizza che l'alcol sia in grado di determinare una inappropriata attivazione degli enzimi digestivi e lisosomiali prodotti dalle cellule pancreatiche e una alterazione della motilità dello sfintere di Oddi, ma i meccanismi con cui esso agisce non sono del tutto chiari.

Fumo di sigaretta

Rappresenta un fattore di rischio sia per la pancreatite acuta che per la pancreatite cronica, ma i meccanismi con cui esso agisce non sono ancora chiari.

Ipertrigliceridemia

La pancreatite acuta da ipertrigliceridemia viene diagnosticata nel momento in cui la concentrazione di trigliceridi nel siero supera i 1000 mg/dl, ma anche in questo caso la patogenesi dell'infiammazione non è definita. Rappresenta l'1-4% dei casi.

Colangiopancreatografia retrograda endoscopica – CPRE

La pancreatite acuta si verifica nel 5% dei pazienti sottoposti a CPRE.

Ipercalcemia

Sembra che possa portare a depositone di calcio nel dotto pancreatico e ad attivazione del tripsinogeno all'interno del parenchima pancreatico.

Mutazioni genetiche

Mutazioni a carico del tripsinogeno cationico, del canale ionico coinvolto nella fibrosi cistica e dell'inibitore della secrezione di tripsina sono state associate allo sviluppo di pancreatite. Le forme di pancreatite ereditaria si presentano con pancreatite ricorrente, con frequente evoluzione verso la pancreatite cronica.

Farmaci

La pancreatite da farmaci è rara, ma in aumento. I meccanismi con cui i farmaci possono portare a danno pancreatico sono: reazioni immunologiche, effetto tossico diretto, accumulo di metaboliti tossici, ischemia, trombosi vascolare, aumento della viscosità del succo pancreatico. Il decorso temporale dipende dal farmaco: in alcuni casi si ha lo sviluppo di pancreatite dopo due settimane dall'esposizione, in altri casi dopo mesi.

Infezioni

La pancreatite è stata associata a virus, come Coxsackievirus, HAV, HBV, HCV, citomegalovirus, ecc., batteri, come legionella, micoplasma, salmonella, ecc., parassiti, come Toxoplasma e Cryptosporidium, e funghi, tra cui Aspergillus e Candida.

Interventi chirurgici

In questo caso il danno sembra legato ad un meccanismo di ischemia-riperfusione.

Altre cause di pancreatite possono essere traumi, pancreas divisum, ischemia dovuta a malattia vascolare, esposizione a tossici come metano, insetticidi e veleno di scorpione. Nel **15-25%** dei casi non è possibile identificare una causa certa di pancreatite e si parla di **pancreatite idiopatica**.

Cause	Farmaci		
Calcoli biliari (21-33%)	Acetaminofene	Furosemide	Telaprevir
Alcol etilico (16-27%)	Codeina	Isoniazide	Tetracicline
Ipertrigliceridemia (2-5%)	5-ASA	Lamivudina	Cotrimossazolo
Iatrogena (ERCP/EUS)	Amiodarone	Losartan	Acido valproico
Ipercalcemia	Steroidi anabolizzanti	Metildopa	
Infezioni	Azatioprina	Metronidazolo	
Ereditaria	Cannabis	Pravastatina	
Autoimmune	Carbamazepina	Rosuvastatina	
Farmaci	Cisplatinio	Simvastatina	
Pancreas divisum	Enalapril	Sulindac	
Tumori solidi e cistici	Estrogeni	Tamoxifene	

Clinica

La pancreatite acuta deve essere sospettata in pazienti con **dolore addominale acuto**, grave, nella regione addominale superiore. Possono essere presenti anche: **nausea, vomito, febbre, tachipnea, ipossia, ipotensione, dispnea** (per infiammazione del diaframma secondaria alla pancreatite), **versamento pleurico, sindrome da distress respiratorio e ileo paralitico secondario all'infiammazione e/o subittero**.

Circa il 5-10% dei pazienti presenta invece un quadro clinico molto sfumato, paucisintomatico.

Nel 3% dei casi è possibile riscontrare una **discromia cutanea acchimotica** nella regione peri-ombelicale (segno di Cullen) o lungo il fianco (segno di Grey-Tuner) che suggerisce la presenza di sanguinamento retroperitoneale nel contesto di una necrosi pancreatică.

La diagnosi prevede la presenza di un aumento della amilasemia o della lipasemia pancreatică o il riscontro di infiammazione pancreatică tramite esami radiologici.

In corso di pancreatite la rottura degli acini pancreatici, dovuta all'infiammazione, determina la fuoriuscita degli enzimi digestivi dalle cellule acinose e il loro ingresso nella circolazione sistemica.

L'amilasi sierica aumenta entro 6-12 ore e ha una emivita di circa 10 ore, mentre la **lipasi sierica** aumenta entro 4-8 ore dall'inizio dei sintomi, presenta un picco a 24 ore e torna ai livelli di normalità entro 1-2 settimane. L'aumento della lipasi avviene quindi prima e dura più a lungo rispetto all'aumento dell'amilasi.

I livelli di amilasi sierica possono risultare nella norma, o solo lievemente aumentati, nei pazienti con pancreatite acuta alcolica, a causa della ridotta capacità di produzione di amilasi, e in pazienti con pancreatite da ipertrigliceridemia, poiché i trigliceridi possono interferire con il test dell'amilasi.

I pazienti con pancreatite possono presentare anche un aumento della PCR, leucocitosi e un aumento dell'ematoctrito dovuto allo stravaso di liquido verso gli spazi interstiziali.

Importante nella diagnosi di pancreatite e nella valutazione delle complicanze è l'imaging:

- **L'ecografia** può evidenziare ingrandimento della ghiandola, segni di necrosi ed eventuali cacioli biliari, ma nel 30% dei pazienti non è eseguibile a causa della presenza di gas intestinale dovuta ad ileo
- L'**RX** permette di evidenziare alcuni segni specifici, come il segno di esclusione, ovvero un ileo localizzato a livello di colon discendente e secondario all'infiammazione pancreatică, e il segno a vetro smerigliato, che indica invece una raccolta di fluido nello spazio peri-pancreatico. Possono essere evidenziate anche complicanze toraciche, come elevazione degli emidiaframmi, versamento pleurico, atelettasia basale ed infiltrati polmonari.
- La **TC** permette di determinare le dimensioni del pancreas e se eseguita con mdc permette di definire precisamente le aree di necrosi
- La **RM** permette di definire dimensioni della ghiandola ed eventuali aree di necrosi e consente uno studio più accurato, rispetto alla TC, dei dotti pancreatici e biliari

Diagnosi

La diagnosi di pancreatite acuta richiede la **presenza di almeno due delle seguenti tre condizioni**:

- **Esordio acuto di dolore tipico pancreatico**, quindi un dolore localizzato in epigastrio, irradiato a barra agli ipocondri o irradiato torsalmente a cintura, che risulta peristante e grave
- **Aumento di 3 o più volte**, rispetto ai limiti superiori di normalità, **della lipasi e della amilasi pancreatică**
- **Riscontro dei segni caratteristi alla TC, RM o all'ecografia addominale**

Gli esami di laboratorio possono risultare utili per escludere altre cause di dolore addominale.

L'anamnesi valuta la storia clinica del paziente, per capire se ha avuto precedenti casi di pancreatite, colica o malattia biliare o traumi, e indaga l'assunzione di farmaci, le abitudini del soggetto, come l'uso di alcolici, e la storia familiare. All'esame obiettivo si possono rilevare distensione addominale e diminuzione dei borborighi intestinali; raramente si hanno segni di peritonite.

Per la **prognosi** si può ricorrere agli score APACHE II (si pronuncia *apaci due*), BISAP e Ranson:

APACHE II	BISAP (2008, Gut)	Ranson
<ul style="list-style-type: none">• Age• Temperature• Mean arterial pressure• pH• Heart rate• Respiratory rate• Sodium• Potassium• Creatinine• Acute kidney failure• Hematocrit• WBC count• Glasgow Coma Scale• FIO₂	<ul style="list-style-type: none">• BUN >25 mg/dL (>8.9 mmol/L)• Impaired mental status• >2 SIRS criteria• Age >60 y• Pleural effusion present	<p>Admission:</p> <ul style="list-style-type: none">• Age >55 y• WBC count >16 000/μL• Lactate dehydrogenase >350 U/L• AST >250 U/L• Glucose >200 mg/dL <p>Within 48 h:</p> <ul style="list-style-type: none">• Fall in hematocrit >10%• Increase in BUN >5 mg/dL• Calcium <8 mg/dL• PaO₂ <60 mm Hg• Base deficit >4 mEq/L• Fluid loss >6 L

Storia naturale e complicanze

Nell'80% dei casi si ha una forma lieve e i pazienti guariscono entro pochi giorni senza complicanze.

Nel 20% dei casi si ha invece una forma grave di pancreatite; alcuni pazienti possono andare incontro ad attacchi ricorrenti di malattia e sviluppare nel tempo una pancreatite cronica.

Complicanze locali:

- Pseudocisti, ovvero raccolte di fluido dotate di parete che possono andare incontro ad infezione

- Necrosi sterile
- Necrosi infetta
- Raccolta necrotica con parete, *walled-off necrosis*, che ha un rischio infettivo
- Ascessi
- Sanguinamenti gastro-intestinali
- Trombosi venosa splenomesenterica
- Fistolizzazione ed ostruzione intestinale
- Idronefrosi
- Sindrome compartmentale addominale, dovuta ad un aumento prolungato della pressione intra-addominale secondario ad edema tissutale, ascite, ileo e talvolta supporto terapeutico eccessivo; predispone ad insufficienza d'organo, soprattutto renale.

Complicanze sistemiche:

I criteri di Atlanta definiscono una complicanza sistemica come l'esacerbazione di una comorbidità coesistente.

Insufficienza d'organo

L'infiammazione del pancreas attiva una cascata di citochine che si manifesta clinicamente come in corso di sindrome da risposta infiammatoria sistemica, SIRS, condizione che predispone a insufficienza di uno o più organi, shock e CID.

Terapia

È innanzitutto necessaria una attenta valutazione della condizione clinica del paziente; un paziente con pancreatite grave viene ricoverato in terapia intensiva.

Gestione iniziale:

- **Digiuno**
- **Fluidoterapia**, in tutti i pazienti con pancreatite acuta, a meno che le comorbidità cardiovascolari o renali non la precludano. L'idratazione è importante poiché si ha una deplezione del volume intravascolare, la perdita di liquidi con vomito e sudorazione e la riduzione dell'introduzione di liquidi dall'esterno. Per l'idratazione si preferiscono soluzioni cristalloidi, come ringer lattato (5-10 ml/kg/h). Si punta a ridurre la frequenza cardiaca, ottenere una pressione media di 65-85 mmHg, una diuresi di 0,5-1 ml/kg/h e un ematocrito del 35-44%.
- **Analgesici** per controllare il dolore, infatti, un dolore incontrollato può contribuire alla instabilità emodinamica
- Attento **monitoraggio**
- **Nutrizione** tramite sondino naso-gastrico o naso-digiunale, a meno che non vi sia ileo paralitico o ostruzione intestinale, condizioni in cui si ricorre alla nutrizione parenterale.
- **Antibiotici**, se si sospetta una inffezione o se essa è conclamata o in caso di necrosi infetta

Oltre al trattamento dell'infiammazione pancreatico e delle eventuali complicanze è necessario anche andare ad **intervenire sulla causa scatenante**, ad esempio interrompendo l'assunzione di determinati farmaci o procedendo alla rimozione del calcolo.

Per ridurre la lipidemia è possibile somministrare fibrati e statine; nei pazienti sovrappeso è necessario un calo ponderale.

Non si somministrano PPI, dal momento che l'acidità gastrica protegge dai microbi e riduce il rischio di sepsi.

PANCREATITE CRONICA

La pancreatite cronica è una **malattia irreversibile nella quale infiammazione e fibrosi portano ad una progressiva riduzione della componente esocrina e della componente endocrina del pancreas, con graduale deterioramento delle funzioni dell'organo.**

In caso di pancreatite cronica è frequente la comparsa di malassorbimento/maldigestione, con steatorrea, e diabete.

La patogenesi della pancreatite cronica non è del tutto chiara, visto il carattere **multifattoriale**, ma si sa che l'**evento iniziale indispensabile è la pancreatite acuta**, su cui si innescano poi i meccanismi di cronicizzazione. Fattori di rischio, che condizionano anche l'andamento della patologia, sono alcol e fumo. L'esordio della patologia avviene in genere tra la **quarta e la quinta decade di vita**, tranne nei casi in cui si ha una condizione genetica associata e l'esordio è in età giovanile, e colpisce maggiormente il **sesso maschile** e l'etnia nera. L'incidenza annua è intorno ai 15 casi/100.000 abitanti e risulta in aumento.

Oltre ad alcol e fumo vi sono altri **fattori associati allo sviluppo di pancreatite cronica:**

- Ipercalcemia e iperparatiroidismo
- Iperlipidemia
- Insufficienza renale cronica da iperparatiroidismo secondario
- Farmaci e composti tossici
- Fattori genetici, come mutazione del canale associato alla fibroci cistica (CFTR)
- Patologie autoimmuni, come sindrome di Sjogren, MCI, cirrosi biliare primitiva
- Radiazioni
- Fattori ostruttivi, come disordini dello sfintere di Oddi, ostruzioe del dotto pancreatico, ecc.

Patogenesi

La patogenesi della pancreatite acuta non è ancora del tutto definita, poiché multifattoriale.

Una ipersecrezione proteica, non accompagnata da una adeguata secrezione di bicarbonato, rappresenta il substrato che **consente al calcio di precipitare e determinare multiple ostruzioni intraduttali**, dalle quali **deriva l'infiammazione e la fibrosi**. Si ha la **progressiva atrofia** del tessuto pancreatico, che interessa inizialmente la componente esocrina e in fase tardiva anche la componente endocrina.

Nel 2013 Whitcomb ha proposto un **modello patogenetico a due fasi**: il primo hit è rappresentato da un episodio di pancreatite acuta che dà inizio al danno pancreatico e il secondo hit risulterebbe in una alterazione della risposta infiammatoria, con una attivazione prolungata delle cellule stellate pancreatiche che esita nella fibrosi.

La causa più comune di pancreatite cronica è rappresentata dall'**abuso di alcol**, ma possiamo avere anche forme associate a **stenosi della papilla di Vater**, secondaria a litiasi biliare o disfunzione dello sfintere di Oddi, forme associate a **stenosi duttali** secondarie ad episodi di pancreatie acuta e forme associate a **tumori** a lenta crescita.

Le **forme autoimmuni** rappresentano meno del 5% dei casi e sono distinguibili in due tipologie:

- Tipo 1 → intensa infiltrazione plasmacellulare e di linfociti CD4+ associata ad un aumento delle IgG4
- Tipo 2 → compare nel giovane, interessa esclusivamente il giovane e non è associata ad un aumento delle IgG4
- Tipo 3 → l'autoimmunità è indotta da inibitori dei checkpoint immunitari

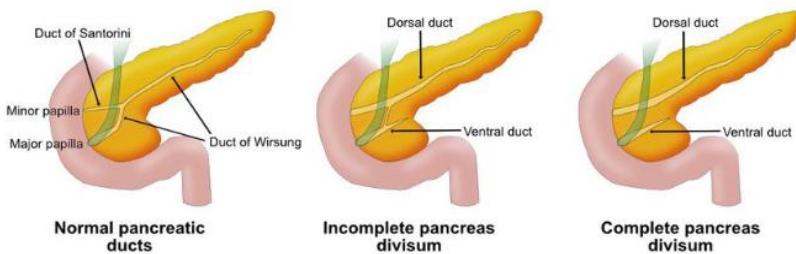
La pancreatite cronica può anche essere dovuta a mutazioni genetiche:

- **Mutazione di CFTR**, che determina un aumento di viscosità del succo pancreatico
- **Mutazione di PRSS1**, che comporta la precoce attivazione della tripsina all'interno del parenchima pancreatico
- **Mutazione di SPINK1**, che determina alterazione dell'inibitore secretorio della tripsina e quindi un aumento dell'attivazione della stessa

La pancreatite cronica può essere associata anche a **pancreas divisum**, anche se il ruolo eziopatogenetico di questa condizione è tuttora discusso. Il pancreas divisum si manifesta con due varianti:

- Il dotto pancreatico dorsale è completamente separato da quello ventrale, quindi la papilla principale diviene la papilla minor (forma completa)
- I due dotti comunicano parzialmente (forma incompleta), ma anche in questo caso la papilla principale diviene la papilla minor

La papilla minor non è strutturalmente adatta a drenare il succo pancreatico e diviene patogenetica, ostacolando il deflusso del secreto pancreatico.



I fattori associati allo sviluppo di pancreatie croniche vengono riassunti dall'acronimo **TIGAR-O**:

Tossico-metabolica	Idiopatica	Genetica	Autoimmune	Ricorrente	Ostruttiva
Alcol	Precoce	Autosomica dominante	Isolata	Postnecrotica	Pancreas divisum
Fumo	Tardiva	-PRSS1	Sindromica	Pancreatite acuta ricorrente	Disfunzione sfintere di Oddi
Ipercalcemia	Tropicale	Autosomica recessiva	-S. di Sjogren	Ischemica	Ostruzione duttale
Iperlipidemia	Altre	-CFTR	-IBD	Post-attinica	Distrofia cistica
Insuff. renale cronica	-Diabete	-SPINK	-CBP		Post-traumatica
Farmaci		-α1-antitripsina			
Tossine					

Clinica

Il sintomo principale è il **dolore a paratenza epigastrica che si irradia ad entrambi gli epicondri (a barra) e anche posteriormente (a cintura)**; il dolore aumenta dopo il pasto e si può associare a **nausea e vomito**.

Nelle fasi iniziali il dolore è episodico, mentre successivamente diviene continuo e nelle fasi avanzate talvolta si riduce di intensità e frequenza, mentre aumentano segni e sintomi legati alla progressiva insufficienza pancreatico.

La patogenesi del dolore è da ricondursi all'aumentata pressione all'interno dei dotti, alla infiammazione e alla compressione delle terminazioni nervose da parte di pseudocisti. Si ha un incremento della sensibilità viscerale e si sviluppano iperalgesia e allodinia.

Il dolore può essere di tre tipi:

- Tipo 1 → dolore intermittente con o senza pancreatite che si verifica precocemente
- Tipo 2 → dolore cronico persistente con riacutizzazioni intermittenti
- Tipo 3 → dolore cronico severo

Nelle fasi avanzate si manifestano **segni e sintomi di malassorbimento**, come calo ponderale, flatulenza, alterazioni dell'alvo, steatorrea, carenze vitameriche, ecc., e **diabete**.

Complicanze:

- **Lesioni cavitarie**, ovvero pseudocisti esito di episodi di pancreatite acuta necrotizzante e cisti da ritenzione dovute all'ostruzione dei dotti
- **Ostruzione duodenale**, a causa della stenosi del lume dovuta all'estensione della infiammazione a carico anche della parete duodenale
- **Ittero**, a causa della stenosi del tratto intraepatico del coledoco
- **Emorragia digestiva da varici esofagee**, secondaria ad ipertensione portale dovuta a trombosi della vena splenica

- **Ascite pancreatică**, dovuta a rottura del sistema duttale per pancreatite acuta
- **Adenocarcinoma pancreatico**, esito del processo infiammatorio cronico
- **Osteopenia ed osteoporosi** dovute a carenza di vitamina D

Un 30% dei pazienti presenta una forma diversa dalla pancreatite cronica classica: non presenta dolore e non ha diagnosi di precedenti attacchi di pancreatite acuta.

Diagnosi

Amilasemia e lipasemia permettono solo di definire una **riacutizzazione della malattia**.

Il laboratorio può però essere utile per definire l'insufficienza esocrina e/o endocrina del pancreas.

La valutazione della **elastasi 1 fecale** permette di definire la **funzione esocrina**:

- > 200 µg/g di fæci → funzione esocrina normale
- Tra 100 e 200 µg/g di fæci → lieve insufficienza esocrina
- < 100 µg/g di fæci → severa insufficienza esocrina

È possibile eseguire anche una vautazione quantitativa dei lipidi fecali, ma risulta un esame complicato e poco usato dal punto di vista clinico.

La **funzione endocrina** viene invece valutata con la **determinazione della glicemia post-prandiale**.

L'esame strumentale di primo livello è **l'ecografia** addominale, non invasiva e ripetibile, ma limitata dal fatto di essere operatore-dipendente e non ingrado di visualizzare la ghiandola nella sua interezza. Pertanto gli esami radiologici di scelta sono **RM e TC**, con eventuale stimolo secretinico che permette una migliore visualizzazione del dotto, dal momento che aumenta la componente liquida del secreto. La TC con mdc risulta importante per visualizzare calcificazioni e noduli neoplastici. Un'altra opzione è l'**ecografia endoscopica**. La CPRE ha un ruolo diagnostico limitato, dal momento che è gravata da diverse complicatezze, tra cui la pancreatite acuta.

Alla TC si riscontrano reperti classici, la triade: **calcificazioni duttali pancreatiche, dilatazione duttale e atrofia parenchimale**.

Terapia

La terapia medica punta a controllare la fase acuta, trattare il dolore, prevenire le ricorrenze dolorose, trattare le complicatezze, trattare la maldigestione e il diabete.

La **terapia delle riacutizzazioni** è la **medesima della pancreatite acuta**.

La **terapia del dolore** si basa in primo luogo sull'**astensione da alcol e fumo**, poi vengono somministrati **analgesici**: FANS, paracetamolo, oppiodi minori (tramadol), oppiodi maggiori, triciclici e inibitori del re-uptake della serotonina. Gli oppiodi vanno usati con cautela perché inducono dipendenza e possono portare a stipsi ostinata, con peggioramento del dolore.

L'insufficiente secrezione di enzimi pancreatici determina una riduzione della degradazione del fattore di rilascio della colecistochinina e di conseguenza un aumento della sua secrezione, che si traduce in una iperstimolazione della secrezione pancreatică e in dolore da ipertensione duttale; in pazienti selezionati è quindi possibile enzimi pancreatici che bloccino la colecistochinina.

È possibile ricorrere a selenio, vitamina C, beta-carotene, vitamina E e metionina per ridurre la concentrazione di radicali liberi, con azione antiossidante, ma i dati a questo proposito sono discordanti.

In caso di **pancreatite autoimmune** si somministrano **steroidi** (metilprednisolone), con buoni risultati.

La **maldigestione** richiede la **somministrazione di estratti pancreatici**; la dieta consigliata è ipercalorica con limitazione dei grassi e aggiunta di integrato vitaminici.

Il **diabete** secondario a pancreatite cronica (diabete di tipo III) viene trattato con **insulina**.

La **terapia endoscopica** permette di **risolvere l'ipertensione duttale**, che è uno dei meccanismi alla base del dolore pancreatico, grazie alla rimozione di eventuali calcoli e alla risoluzione delle stenosi. In caso di dolore intrattabile può essere eseguita la **neurolesi del ganglio celiaco**, sempre per via endoscopica.

La EUS può essere usata anche per **drenare cisti pancreatiche** sintomatiche attraverso la creazione di fistole tra la raccolta e la cavità gastrica o duodenale.

Nel trattamento dei calcoli, oltre alla terapia endoscopica, si può ricorrere anche a litotrissia extracorporea.

La **terapia chirurgica** è indicata in caso di:

- Dolore non responsivo alla terapia medica ed endoscopica
- Sospetta o certa presenza di neoplasia
- Stenosi della via biliare o del duodeno da lesione fibrotica
- Comparsa di complicanze delle lesioni cistiche, come ostruzione della via biliare, ostruzione del duodeno e infezione della lesione

In caso di dolore le opzioni chirurgiche sono due:

- In caso di dolore da ipertensione duttale si procede creando una **anastomosi tra il dotto pancreatico dilatato e un'ansa digiunale**
- In caso di genesi infiammatoria si **procede resecando la regione malata del pancreas**

Si può ricorrere anche alla terapia cognitivo-comportamentale, a training per ridurre l'ansia e migliorare il coping, a terapie per trattare le dipendenze, ecc.

NEOPLASIE E PRECANCEROSI DEL PANCREAS

ADENOCARCINOMA DEL PANCREAS

L'**adenocarcinoma duttale** rappresenta **oltre il 90% delle neoplasie maligne del pancreas** e rappresenta la **quarta causa di morte per cancro negli Stati Uniti**. In Italia nel 2017 vi sono stati 13.700 nuovi casi; la **sopravvivenza a un anno è del 20%, mentre la sopravvivenza a 5 anni è dell'8%**.

Fattori di rischio:

- Sesso maschile
- Età avanzata (> 60 anni)
- Fumo di sigaretta, che è responsabile di circa il 20% dei casi di cancro al pancreas
- Storia familiare e predisposizione genetica (10% dei casi), in particolare le mutazioni associate al cancro familiare sono a carico di BRCA2 e PALB2. Sindromi ereditarie a rischio sono la sindrome di Lynch e la sindrome di Peutz-Jeghers
- Pancreatite cronica
- Diabete
- Obesità
- Dieta ricca di grassi (mentre una dieta ricca di frutta e verdura è un fattore protettivo)
- Esposizione professionale a solventi o nichel

Lesioni prencancerose e modello di cancerogenesi

Il cancro del pancreas si sviluppa a partire da lesioni precancerose, solitamente dalla **neoplasia pancreatico intraepiteliale o da neoplasie mucinose**.

L'alterazione genetica precoce è rappresentata dall'attivazione dell'oncogene K-RAS, insieme all'accorciamento dei telomeri, con conseguente aberrante proliferazione cellulare, mentre successivamente si ha l'inattivazione degli oncosoppressori CDKN2A, che regola il passaggio dalla fase G1 alla fase S del ciclo cellulare, SMAD, p53 e BRCA2, pertanto si ha resistenza alla apoptosi e instabilità genomica.

Istopatologia e classificazione molecolare

L'adenocarcinoma **si localizza soprattutto nella testa del pancreas** (60-70% dei casi) e può quindi determinare ostruzione e dilatazione del dotto biliare e pancreatico ed infiltrare la papilla di Vater e la parete duodenale. I tumori del corpo e della coda del pancreas sono meno comuni, ma da queste localizzazioni la neoplasia può estendersi a stomaco, milza e ghiandola surrenale sinistra.

Nell'80% dei casi la malattia risulta localmente avanzata o in metastasi già al momento della diagnosi. La malattia localmente avanzata si definisce per l'invasione della vena porta o dei vasi mesenterici e/o per l'invasione della parete duodenale o di altri organi contigui. Le localizzazioni metastatiche più frequenti sono linfonodi, fegato e peritoneo, mentre meno frequentemente vengono interessati polmoni, pleure e ossa. Caratteristica istologica dell'adenocarcinoma è la **neuroinvasività**, che determina la progressione del tumore lungo le terminazioni nervose.

L'adenocarcinoma duttale può presentare **buona, moderata o scarsa differenziazione** ed è caratterizzato da un **denso stroma**, che potrebbe costituire una barriera contro la penetrazione dei farmaci chemioterapici.

Sulla base del profilo trascrizionale può essere classificato in **4 sottotipi**:

1. Sottotipo squamoso o quasi-mesenchimale → è caratterizzato dalla aumentata espressione di TP63 e dalla mutazione di TP53 e presenta una prognosi nettamente peggiore rispetto agli altri
2. Classico → si caratterizza per l'espressione di fattori di trascrizione, come PDX1, cruciali per il differenziamento delle cellule pancreatiche

3. Immunogenico → presenta un infiltrato infiammatorio linfocitico; è candidato alla terapia con inibitori dei check-point immunitari
4. ADEX, *aberrantly differentiated endocrine exocrine*

Clinica

Dispepsia e astenia sono spesso sintomi iniziali aspecifici; l'**ittero** è presente al momento della diagnosi nei pazienti con cancro della testa del pancreas; il **dolore** è espressione del coinvolgimento delle strutture nervose peripancreatiche, mentre il **calo ponderale** è secondario alla sindrome anoressia-cachessia dovuta a citochine associate al cancro. Il **diabete**, oltre ad essere un fattore di rischio, può anche essere una manifestazione precoce della neoplasia e può precedere di anni l'insorgenza di sintomi. Si possono presentare anche **pancreatite acuta da eziologia non definita**, **tromboflebite migrante** e **vomito da occlusione meccanica** secondaria all'infiltrazione duodenale.

Diagnosi

Lo screening nella popolazione generale per il cancro al pancreas non è attuabile per la mancanza di un biomarker efficiente e per la limitata finestra temporale che intercorre tra malattia diagnosticabile e malattia avanzata. Studi recenti hanno proposto uno **screening**, basato su colangio-RM o ecoendoscopia, **per le lesioni precancerose indirizzato ai pazienti asintomatici ad alto rischio**, ovvero a pazienti affetti da sindrome ereditaria predisponente o pazienti con due o più familiari di primo grado affetti dalla neoplasia.

In caso di sospetto cancro del pancreas i test ematici hanno un ruolo diagnostico limitato, ma possono evidenziare un **aumento degli indici di coleostasi e della bilirubina** nei pazienti con neoplasia della testa del pancreas e occasionalmente anche **alterazioni di amilasi e lipasi**.

La valutazione dei **marker tumorali CA19-9 e antigene carcinoembrionario** risulta utile, in caso di prima diagnosi, per confermare la malignità di lesioni evidenziate tramite imaging, mentre nei pazienti con diagnosi già confermata può essere utile per valutare la risposta alla terapia.

L'esame di primo livello è rappresentato dall'**ecografia trans-addominale**, che permette di evidenziare lesioni neoplastiche e segni indiretti della neoplasia, come dilatazione delle vie biliari, ma **il gold standard è rappresentato dalla TC multistrato con mdc**. La **RM** può evidenziare lesioni sfuggite alla TC e **l'ecoendoscopia**, EUS, è indicata in caso di sospetto diagnostico che persiste dopo TC e RM negative, dal momento che consente di identificare lesioni < 2 cm e di effettuare biopsie. La **18-FDG-PET** può entrare in gioco per evidenziare recidive o metastasi in pazienti operati.

La **stadiazione** della neoplasia prevede 4 stadi:

- Stadio I → neoplasia confinata al pancreas senza metastasi linfonodali o a distanza, di dimensioni < 2 cm (stadio Ia) o comprese tra 2 e 4 cm (stadio Ib)
- Stadio II → neoplasia > 4 cm non coinvolgente l'asse celiaco o l'arteria mesenterica superiore e senza metastasi linfonodali (stadio IIa) o neoplasia resecabile di qualsiasi dimensione con 3 o meno metastasi linfonodali (N1) (stadio IIb), in ogni caso senza metastasi a distanza
- Stadio III → neoplasia non resecabile con 4 o più metastasi linfonodali (N2), senza metastasi a distanza
- Stadio IV → neoplasia con metastasi a distanza (M1)

La **resecabilità** della lesione è definita tramite imaging:

- Malattia **resecabile** → non infiltrante strutture vascolari e indenne da metastasi a distanza
- Malattia **borderline** → neoplasia priva di metastasi a distanza, ma con contatto "limitato" con le strutture vascolari
- Malattia **non resecabile** → neoplasia infiltrate vasi adiacenti non ricostruibili o con metastasi a distanza

CLINICAL Extent of disease before any treatment	STAGE CATEGORY DEFINITIONS	PATHOLOGIC Extent of disease through completion of definitive surgery
<input type="checkbox"/> y clinical – staging completed after neoadjuvant therapy but before subsequent surgery	TUMOR SIZE: _____	<input type="checkbox"/> y pathologic – staging completed after neoadjuvant therapy AND subsequent surgery
PRIMARY TUMOR (T)		
<input type="checkbox"/> TX <input type="checkbox"/> T0 <input type="checkbox"/> Tis <input type="checkbox"/> T1 <input type="checkbox"/> T2 <input type="checkbox"/> T3 <input type="checkbox"/> T4	Primary tumor cannot be assessed No evidence of primary tumor Carcinoma <i>in situ</i> Tumor limited to the pancreas, 2 cm or less in greatest dimension Tumor limited to the pancreas, more than 2 cm in greatest dimension Tumor extends beyond the pancreas but without involvement of the celiac axis or the superior mesenteric artery Tumor involves the celiac axis or the superior mesenteric artery (unresectable primary tumor) <i>*Note: This also includes the "PanINIII" classification</i>	<input type="checkbox"/> TX <input type="checkbox"/> T0 <input type="checkbox"/> Tis <input type="checkbox"/> T1 <input type="checkbox"/> T2 <input type="checkbox"/> T3 <input type="checkbox"/> T4
<input type="checkbox"/> NX <input type="checkbox"/> N0 <input type="checkbox"/> N1	Regional lymph nodes cannot be assessed No regional lymph node metastasis Regional lymph node metastasis	<input type="checkbox"/> NX <input type="checkbox"/> N0 <input type="checkbox"/> N1
DISTANT METASTASIS (M)		
<input type="checkbox"/> M0 <input type="checkbox"/> M1	No distant metastasis (no pathologic M0; use clinical M to complete stage group) Distant metastasis	<input type="checkbox"/> M1

È necessaria la diagnosi differenziale con malattie della colecisti, pancreatite cronica, malattia ulcerosa peptica, dispepsia, ischemia intestinale, sindrome dell'intestino irritabile, carcinoma dei dotti biliari o del duodeno, cancro gastrico, tumori neuroendocrini e linfomi.

Terapia

Nei pazienti con **malattia resecabile** (circa il 20%) la **chirurgia resettiva** è potenzialmente curativa e rappresenta a prima opzione di trattamento (cefaloduodenopancreasectomia, pancreasectomia distale o pancreasectomia totale); vista l'elevata percentuale di recidive (oltre il 90% dei pazienti) si esegue una **chemioterapia adiuvante post-chirurgica**.

I pazienti con **neoplasia borderline** sono sottoposti a **chemioterapia neoadiuvante preoperatoria**.

Nei pazienti con **neoplasia non resecabile** si procede con lo schema nab-paclitaxel (paclitaxel legato a nanoparticelle di albumina) con gemcitabina o lo schema FOLFIRINOX (acido folico, 5FU, irinotecan, oxaliplatin).

L'ittero viene trattato con CPRE, che permette di inserire stent nel punto di stenosi e di rimuovere calcoli, o con drenaggio biliare guidato da ecoendoscopia.

Il dolore viene trattato con FANS, oppiacei o alcolizzazione del plesso celiaco.

TUMORI NEUROENDOCRINI

Sono **tumori ormono-secernenti** che insorgono prevalentemente nel pancreas, raramente in siti extrapancreatici e rappresentano il 10% di tutti i tumori pancreatici.

Fattori di rischio nello sviluppo di tumori neuroendocrini sono:

- Neoplasia endocrina multipla di tipo 1, nell'ambito della quale si sviluppano però spesso tumori non funzionanti, ovvero tumori che non secernono ormoni
- Malattia di Von Hippel-Lindau
- Malattia di von Recklinghausen
- Sclerosi tuberosa

Gastrinoma

Deriva dalle cellule che producono gastrina ed è responsabile della sindrome di Zollinger-Ellison, in cui si ha la formazione di ulcere peptide multiple, a causa dell'eccessiva secrezione di acido cloridrico, e si sviluppa diarrea cronica.

Insulinoma

Deriva dalle cellule β e si presenta con la triade di Whipple: ipoglicemia a digiuno, sintomi di ipoglicemia e scomparsa di tali sintomi dopo somministrazione endovenosa di soluzioni glucosate.

La sintomatologia comprende: confusione, disorientamento, cefalea, difficoltà visive, comportamenti irrazionali, coma. Si tratta di tumori piccoli trattabili in ecoendoscopia.

Si possono poi avere glucagonoma, somatostatinoma, VIPoma, GRFoma, ACTHoma.

TUMORI CISTICI PANCREATICI

I tumori cistici del pancreas costituiscono un **gruppo eterogeno di lesioni, presenti nel 2-45% della popolazione generale, con comportamento istologico molto vario, da benigno a maligno.**

L'uso di tecniche di imaging sempre più precise e sofisticate ha portato ad un aumento delle diagnosi di tumori cistici pancreatici in soggetti asintomatici: il corretto inquadramento clinico di questi soggetti è fondamentale per prevenire la progressione verso forme invasive di tumore e allo stesso tempo per limitare i costi di un eccessivo follow-up di lesioni prive del rischio di evolvere in neoplasie maligne.

Le **linee guida europee** prevedono:

- Approccio conservativo in caso di pazienti asintomatici con neoplasie intraduttali papillari mucinose o neoplasie cistiche mucinose < 40 mm e senza noduli intramurali
- Dimensioni nelle lesioni > 40 mm e/o la dilatazione del dotto pancreatico principale tra i 5 e i 9,9 mm rappresentano indicazioni relative alla chirurgia
- Ittero, noduli intramurali > 5 mm e dotti pancreatici principale > 10 mm sono indicazioni assolute alla chirurgia

La diagnosi differenziale delle lesioni cistiche si basa sulle indagini strumentali e sull'analisi del liquido cistico. La **RM** costituisce l'esame di scelta nell'identificare queste lesioni, mentre la TC risulta importante in caso di calcificazione o evoluzione maligna. L'**ecoendoscopia**, EUS, è una valida metodica da integrare con la RM e l'uso del mezzo di contrasto ne aumenta il potere diagnostico: la presenza di iperenhancement di un nodulo murale deve far sospettare una evoluzione maligna e rappresenta una indicazione per l'esecuzione di agoaspirato.

Cistoadenoma sieroso

È la **neoplasia cistica benigna più frequente** e colpisce maggiormente le **donne con più di 60 anni**.

Generalmente è **asintomatico**, ma può provocare **ittero e dolore addominale**, soprattutto se di dimensioni elevate. È costituito da numerose piccole cisti separate da setti fibrosi, quindi presenta un **aspetto ad alveare**, e al centro è possibile identificare una cicatrice stellata, talvolta calcificata.

L'analisi del liquido cistico rivela **bassi livelli di CEA** (antigene carcinoembrionario), **elevati livelli di glucosio**, visto che i setti sono rivestiti di cellule producenti glicogeno, e **bassa viscosità**.

L'evoluzione maligna è rarissima e il trattamento chirurgico non è indicato, a meno che non si abbiano sintomi da compressione.

Neoplasie cistiche mucinose

Riguardano quasi esclusivamente le **donne** e si localizzano solitamente a livello di corpo o coda del pancreas. Si tratta di solito di una **lesione singola e diametro variabile da pochi mm a parecchi cm**. Presentano un **potenziale di evoluzione maligna con un rischio proporzionale al loro volume e alla presenza di noduli solidi all'interno**.

Contengono materiale mucoide denso e il liquido cistico presenta elevati livelli di CEA.

La resezione chirurgica è indicata per lesioni > 40 mm o con noduli murali.

Neoplasia intraduttale papillare mucinosa

Sono le neoplasie cistiche di più frequente diagnosi e **possono interessare l'epitelio di rivestimento del dotto pancreatico principale o dei dotti secondari o di entrambi**. Determinano una **ipersecrezione di muco** che porta a dilatazione dei dotti, episodi di pancreatite acuta ricorrente e predisposizione alla pancreatite cronica. È più frequente la forma a carico dei dotti periferici, che presenta un minor rischio di evoluzione

neoplastica maligna, mentre **la forma a carico del dotto principale ha un elevato tasso di trasformazione maligna, così come le forme miste**, a carico sia del dotto principale che dei dotti secondari.

Dal punto di vista anatomo-patologico si distinguono quattro sottotipi: intestinale, oncotico, pancreatobiliare e gastrico.

La resezione chirurgica è indicata nel momento in cui il dotto pancreatico ha un diametro > 10 mm; per diametri compresi tra 5 e 9,9 mm la resezione chirurgica può essere presa in considerazione, ma va ponderata in base ad età del paziente, comorbidità e sintomatologia.

Quindi se il CEA è basso la cisti è sierosa, se il CEA è alto la cisti è mucinosa; se l'amilasi è bassa la cisti è sierosa, se l'amilasi è alta la cisti è mucinosa.

Tumore cistico pseudopapillare

Colpisce le donne intorno ai 30 anni, presenta un rischio di progressione maligna, ma la prognosi dopo resezione chirurgica è ottima. All'imaging appare solitamente come una lesione capsulata, con componenti solide e cistiche e aree emorragiche

Tumori neuroendocrini cistici

Rappresentano meno del 10% di tutte le neoplasie cistiche pancreatiche e interessano ugualmente il sesso femminile e quello maschile, tipicamente tra i 40 e i 60 anni. Sono tumori non funzionanti, ovvero non producono ormoni, e possono essere associati a sindromi genetiche, come MEN1 e la malattia di Von Hippel Lindau, ma nella maggior parte dei casi sono sporadici e derivano dalla degenerazione cistica di un tumore neuroendocrino solido.

Le linee guida europee suggeriscono la resezione in caso di dimensioni > 20 mm e follow-up annulare per lesioni con dimensioni < 20 mm.