

## Semeiotica addominale

### OBIETTIVI

---

Il Capitolo vuole trasmettere le conoscenze essenziali di semeiotica addominale necessarie per una valutazione obiettiva del paziente. Attraverso la trattazione dei principali sintomi gastro-intestinali, ci si propone di stimolare un approccio critico alle problematiche digestive con l'intento di guidare il lettore nella diagnosi differenziale dei diversi processi morbosi addominali.

Temi trattati: semeiotica addominale, sintomi e condizioni morbose più frequenti quali il dolore addominale, l'occlusione intestinale, il malassorbimento, la diarrea. Inoltre, viene affrontato il vasto argomento delle Malattie Infiammatorie Croniche Intestinali.

### RIASSUNTO

---

Attenta e mirata deve essere la valutazione da parte del medico del paziente con problematiche gastro-intestinali. Una minuziosa anamnesi e un accurato esame obiettivo sono fondamentali per l'inquadramento del paziente e il raggiungimento di una corretta diagnosi.

L'esame obiettivo dell'addome deve comprendere: la sua ispezione; la palpazione compresa anche quella del fegato, della colecisti, della milza e di eventuali masse; la percussione dell'addome e degli organi ipocondriaci; l'auscultazione. Importanti sono anche tutte le manovre mirate da attuare in caso di dolore addominale (segno di Murphy, Blumberg, Rovsing, Giordano etc.).

Diverse sono, quindi, le problematiche e sintomatologie che il paziente che giunge alla nostra attenzione presenta: il dolore addominale, un quadro di malassorbimento, le alterazioni dell'alvo quali stipsi e diarrea, rettorragia.

La presenza del dolore addominale e più in particolare dell'epigastralgia può essere associato anche a processi patologici extra addominali; pertanto l'esclusione di altre cause e in particolare di cause cardiogene (di tipo infartuale) di dolore epigastrico o retrosternale, è una tappa preliminare nell'inquadramento clinico di questi pazienti, in particolar modo nel contesto dell'urgenza. Il dolore addominale viene distinto in acuto o cronico quando dura da oltre 3 mesi. Tra le cause di addome acuto rientrano l'appendicite, la colecistite, la diverticolite, la colica renale, l'occlusione e la perforazione intestinale nonché l'infarto mesenterico o altre cause di ischemia intestinale secondaria (p.e. ernia strozzata o incarcerata e il volvolo). Bisogna però tener presente che il dolore addominale, soprattutto nelle forme croniche, non è necessariamente dovuto ad una malattia organica (neoplastica, infettiva o infiammatoria), talvolta è la manifestazione di un disturbo funzionale.

Per quanto riguarda la diarrea, anche questa può essere legata a patologia organica o funzionale. Anche la diarrea può essere definita come acuta o cronica (durata maggiore di 4 settimane). Le cause più comuni di diarrea acuta sono: infezione da virus, batteri o parassiti (gastroenterite), intossicazioni alimentari, effetti

collaterali di farmaci o diarrea iatrogena. Le cause più comuni di diarrea cronica sono: sindrome dell'intestino irritabile; malattie infiammatorie croniche intestinali (malattia di Crohn e colite ulcerosa), la colite microscopica, la diarrea iatrogena (es. sartani, metformina), la celiachia e il malassorbimento, ma anche neoplasie del tratto gastrointestinale.

Le Malattie Infiammatorie Croniche Intestinali (MICI) sono un gruppo di disordini eterogenei, infiammatori ed ulcerativi del piccolo e grosso intestino ad eziologia ancora non completamente definita. Si pensa siano il risultato di un'alterata risposta immunitaria nei confronti del microbiota intestinale in individui geneticamente suscettibili ed esposti a fattori ambientali a rischio (infezioni, industrializzazione, fumo ecc.). Le due principali forme sono la Malattia di Crohn e la Colite Ulcerosa, che possono essere distinte tra loro in base alla localizzazione di malattia e al tipo di lesioni istologiche patognomiche. La Malattia di Crohn (incidenza europea di 0,5-10,6 casi per 100.000 abitanti/anno) può interessare tutto il tratto digestivo, dalla bocca all'ano; la malattia si presenta più frequentemente a livello dell'ileo distale (30-40%), ileo distale e colon (40-55%), solo colon (5-10%) e in una minima percentuale di pazienti, in particolar modo quelli pediatrici, presenta anche un coinvolgimento gastrico-duodenale. Il fenotipo di malattia può essere infiammatorio, fibro-stenosante o fistolizzante, potendo evolvere in uno o l'altro tipo in uno stesso paziente nel corso della storia naturale della patologia. Caratteristica istologica patognomica è il granuloma non caseoso, inoltre la flogosi può interessare la parete intestinale a tutto spessore. La Colite Ulcerosa (incidenza europea di 0,9-24,3 casi per 100000 abitanti/anno) colpisce sempre il retto e poi si estende più o meno prossimalmente fino a coinvolgere anche tutto il colon. La patologia può interessare solo il retto (10-15%), retto-sigma (30-40%), fino alla flessura splenica (20%), sino al trasverso (15%), pancolite (15%). Le lesioni sono continue e a livello istologico l'infiammazione interessa solo mucosa e sottomucosa.

## **MALATTIE INFIAMMATORIE CRONICHE INTESTINALI (MICI)**

---

Le MICI sono un gruppo di disordini eterogenei, infiammatori ed ulcerativi del piccolo e grande intestino di incerta eziologia. Si pensa siano il risultato di un'alterata risposta immunitaria contro la flora microbica intestinale in individui geneticamente suscettibili ed esposti a fattori ambientali a rischio. Le due principali forme sono la Malattia di Crohn e la colite Ulcerosa, che possono essere distinte tra loro in base alla localizzazione di malattia e al tipo di lesioni istologiche patognomiche.

La Malattia di Crohn può interessare tutto il tratto digestivo, dalla bocca all'ano; la malattia si presenta più frequentemente a livello dell'ileo distale (30-40%), ileo distale e colon (40-55%), solo colon (5-10%), una minima percentuale di pazienti presenta anche un coinvolgimento gastrico-duodenale. Le lesioni intestinali mostrano una distribuzione segmentaria, con aree lese intervallate da aree esenti da alterazioni, e l'infiammazione interessa tutti gli strati della parete. Il fenotipo di malattia può essere infiammatorio, fibro-stenosante o fistolizzante, potendo evolvere in uno o l'altro tipo in uno stesso paziente nel corso della storia naturale della patologia.

La Colite Ulcerosa colpisce sempre il retto e poi si estende più o meno prossimalmente fino a coinvolgere anche tutto il colon. La patologia può interessare solo il retto (10-15%), retto-sigma (30-40%), fino alla flessura splenica (20%), sino al trasverso (15%), pancolite (20%). Le lesioni sono continue e l'infiammazione interessa solo mucosa e sottomucosa.

### ***Epidemiologia***

Le aree a più elevata prevalenza e incidenza di MICI sono quelle dei Paesi più industrializzati del mondo occidentale. Questa particolare distribuzione geografica riflette verosimilmente la compartecipazione di fattori genetici e ambientali (abitudini alimentari, flora batterica intestinale, fumo di sigaretta).

Circa 1-2 milioni di persone negli Stati Uniti è affetto da MICI, con un'incidenza di 70-150 casi ogni 100.000 individui.

In Europa, invece, l'incidenza della Malattia di Crohn è di 0,5-10,6 casi per 100.000 abitanti/anno, mentre quella della colite ulcerosa è di 0,9-24,3 casi per 100.000 abitanti/anno. Scandinavia e Regno Unito sono i paesi più colpiti, mentre Europa dell'Est e Sud Europa contano un minor numero di soggetti affetti, suggerendo quindi un gradiente Nord-Ovest/Sud-Est. L'incidenza totale nel Nord Europa è di 6,3 per la malattia di Crohn e di 11,4 per la colite ulcerosa ogni 100.000 abitanti/anno, mentre nel Sud Europa è di 3,6 e 8 per 100.000 abitanti/anno rispettivamente.

Per quanto riguarda la prevalenza, in Europa per la Malattia di Crohn è di 213 casi per 100.000 abitanti invece per quanto concerne la colite ulcerosa i dati indicano 294 casi per 100.000 abitanti; come per l'incidenza, la prevalenza è maggiore nel Nord Europa. La prevalenza sta aumentando perché l'esordio di malattia è sempre più precoce con una bassa mortalità.

La distribuzione per età dei casi di MICI di nuova diagnosi è a forma di campana; l'incidenza di picco si verifica nelle persone nella prima parte della seconda decade di vita, con la maggior parte delle nuove diagnosi effettuate in persone di età compresa tra 15 e 40 anni. Un secondo picco più modesto nell'incidenza si verifica in pazienti di età compresa tra 55 e 65 anni. Circa il 10% dei pazienti ha meno di 18 anni, con incidenza in aumento negli ultimi anni.

## Patogenesi

Nonostante l'eziologia rimanga ancora oggi sconosciuta, recenti studi hanno evidenziato l'importanza dell'interazione tra genetica, fattori ambientali e microbiota intestinale:

- 1) **Genetica:** i parenti di primo grado di un paziente con MICI hanno un rischio aumentato di 5-20 volte di sviluppare la malattia, rispetto a persone di famiglie non affette. Il figlio di un genitore con MICI ha un rischio del 5% di sviluppare la patologia. Studi su gemelli mostrano una concordanza di circa il 70% nei gemelli monozigoti, contro il 5% -10% nei gemelli eterozigoti. Dei pazienti con MICI, si stima che il 10-25% abbia un parente di primo grado con la malattia. Nel 2001 venne scoperto il primo gene di suscettibilità per la Malattia di Crohn, soprattutto quello ileale: il gene NOD2, codificante per una proteina citosolica, che funziona come sensore di batteri intracellulari legandosi al muramyl dipeptide MDP e localizzato nel cromosoma 16. L'eterozigosi per la mutazione porta ad un rischio di 2-4 volte di sviluppare la malattia, mentre in omozigosi si assiste ad un incremento di 20-40 volte.
- 2) **Fattori ambientali**
  - *Fumo:* fattore di rischio conclamato per la malattia di Crohn, correlato anche ad una presentazione più severa di malattia; è invece un fattore protettivo per la colite ulcerosa ed è associato ad un decorso più mite, con minor probabilità di colectomia. La cessazione del fumo di sigaretta porta ad un miglioramento clinico nella malattia di Crohn, al contrario nella colite ulcerosa può causare un aggravamento. Non si conosce bene il motivo di tale effetto divergente del fumo di sigaretta; sono state eseguite delle ricerche sull'effetto della nicotina, ma i risultati ottenuti non sono stati dirimenti.
  - *Appendicectomia:* fattore protettivo per la colite ulcerosa, fattore di rischio per lo sviluppo di malattia di Crohn.
  - *Farmaci:* l'utilizzo prolungato e ad alto dosaggio di aspirina e FANS aumenta il rischio di insorgenza e di recidiva di MICI. Anche l'utilizzo di antibiotici, dato il loro effetto sul microbiota, può essere un fattore di rischio, specialmente se somministrati nei bambini di età inferiore a 1 anno. Meno importante invece l'effetto dei contraccettivi orali e della terapia ormonale post-menopausa.
  - *Infezioni:* l'infezione da *Mycobacterium Avium* subsp. *Paratuberculosis*, *Salmonella* e *Campylobacter* in alcuni studi è stata correlata all'insorgenza di MICI, ma il loro ruolo ancora non è completamente chiarito. L'E. coli adesivo-invasivo può essere associato alla Malattia di Crohn, dato che aderisce ed invade la mucosa ileale. L'infezione invece da *Clostridium Difficile* è associata ad una riattivazione di malattia nei pazienti con MICI. Inoltre, gli episodi infettivi sono anche la causa più frequente di recidiva di malattia.

- *Stress*: lo stress aumenta il rischio di insorgenza delle MICI in quanto influenza l'infiammazione intestinale attraverso l'asse ipotalamo-ipofisi-surrene ed il sistema nervoso autonomo.
- *Inquinamento ambientale*: si è assistito ad un parallelo aumento delle MICI con l'industrializzazione dei vari Paesi; si è evidenziato in vari studi come l'inquinamento porti ad un aumento dei polimorfonucleati e delle citochine circolanti.
- *Dieta*: la dieta ricca di fibre è protettiva poiché queste vengono trasformate in acidi grassi a catena corta (Short Chain Fatty Acids-SCFA) nell'intestino, i quali a loro volta vanno ad inibire la risposta infiammatoria ed inoltre contribuiscono a mantenere l'integrità della barriera epiteliale colica. Un alto consumo di acidi grassi polinsaturi omega-6 e un basso consumo di omega-3 (che hanno un effetto antiinfiammatorio) aumentano il rischio di sviluppare MICI.
- *Sonno ed attività fisica*: soggetti sedentari hanno un maggior rischio di sviluppare tali quadri patologici; i disturbi del sonno sono comuni nella popolazione generale, ma più frequenti nei pazienti con malattia attiva.

3) **Microbiota intestinale**: il Microbiota è composto soprattutto da batteri ed in misura minore da Archaea, Eukarya (inclusi lieviti) e virus. Sappiamo che sono state selezionate più di 1000 popolazioni di batteri nell'intestino umano, ognuna delle quali suddivisa in almeno 160 sottocategorie diverse, per un numero totale di cellule (10<sup>13</sup>-10<sup>14</sup>) dieci volte superiore rispetto al numero totale delle cellule del nostro corpo. Sebbene il genoma umano sia per il 99,9% identico da individuo ad individuo, risulta esserci una diversità dell'80% a livello del genoma microbico, elevando il microbiota intestinale a "fingerprint" (impronta digitale) per ogni singolo individuo. Si ritiene che un'ampia diversità microbica ( $\alpha$ -diversity) sia un indicatore positivo di benessere microbico-intestinale, contrariamente la composizione della comunità alterata (disbiosi) è stata stabilita in un certo numero di malattie gastrointestinali, tra cui disturbi infiammatori intestinali, celiachia, sindrome dell'intestino irritabile, dispepsia funzionale, diarrea associata agli antibiotici, disturbi esofagei, malattie del fegato (Cirrosi, NASH, NAFLD), diabete mellito, aterosclerosi, sindrome metabolica e cancro.

La maggior parte dei batteri intestinali appartengono a quattro Phyla: Bacteroidetes (20-40%), Firmicutes (30-50%), Actinobacteria e Proteobacteria (1-10%), una porzione decisamente inferiore è riservata al phylum Verrucomicrobia (0,5-3%), che con un unico ceppo (*Akkermansia muciniphila*) risulta tuttavia avere un ruolo importante come marcatore di benessere intestinale. Nelle MICI il microbiota normalmente mostra una ridotta diversità, anche se questo aspetto risulta più marcato nella malattia di Crohn, dove è associato alla riduzione dei batteri anaerobici appartenenti al phylum dei Firmicutes ed in special modo alla diminuzione di *F. prausnitzii* e ad un aumento di anaerobi facoltativi come gli *E. coli*. Nei modelli sperimentali murini di colite indotta da dextran solfato si osservano drastiche riduzioni della quantità di muco colico aderente con riduzione di  $\alpha$ -diversity ed incremento di Entero-bacteriaceae. Sembra pertanto che l'alterazione del microbiota osservato nelle MICI possa essere conseguenza dell'infiammazione. Nella malattia di Crohn, una ridotta  $\alpha$ -diversity e la riduzione di *F. prausnitzii* sembra essere associato inoltre al rischio di riaccensione di malattia dopo interruzione del trattamento con farmaci anti-TNF alpha.

È stato anche dimostrato che le MICI possono essere associate ad un alterato viroma enterico, e questo può contribuire alla disbiosi intestinale.

Sebbene la disbiosi possa essere secondaria all'infiammazione, essa è tuttavia da considerarsi parte del problema. Un influencer importante nella modulazione del microbiota intestinale è sicuramente il trapianto di microbiota fecale da donatore sano, che ha ottenuto risultati importanti nel trattamento della colite da *C. difficile* refrattaria o recidivante al trattamento antibiotico. Anche se molto dibattuto il risultato del trapianto di microbiota sembra suggerire migliori risultati, quando si utilizza materiale fecale da donatore selezionato con abbondanza relativa aumentata per ceppi produttori di acidi grassi a catena corta.

Recenti revisioni sistemiche della letteratura suggeriscono che i risultati ottenuti nei trials clinici sono ancora in numero troppo ridotto e con incertezza nel tasso di eventi avversi, quindi risulta ancora prematuro trarre conclusioni definitive. Saranno necessari ulteriori studi controllati per definire i parametri ottimali, le

metodiche del trapianto, la frequenza di somministrazione/infusione, la preparazione del materiale, il tipo di donatore e la gravità di malattia suscettibile di trattamento.

### *Segni e Sintomi*

Nella colite ulcerosa il quadro clinico è variabile in rapporto all'estensione della malattia e all'intensità del processo infiammatorio. Il disturbo che porta più frequentemente il paziente dal gastroenterologo è l'emissione di sangue nelle feci, in genere di colore rosso vivo (rettorragia). Altri sintomi presenti possono essere la diarrea, il dimagrimento, la febbre, l'emissione di muco, l'urgenza defecatoria, il tenesmo, il dolore addominale, prevalentemente nella parte inferiore dell'addome. La perdita di sangue può portare ad una progressiva anemizzazione, in particolare sideropenica.

Per quanto riguarda la malattia di Crohn, i sintomi possono variare in relazione alla localizzazione della malattia, alla gravità della storia naturale e al fenotipo. Sintomi principali sono i dolori crampiformi ai quadranti addominali inferiori (soprattutto destro), diarrea, febricola e calo ponderale. Quando la malattia interessa l'ileo, la diarrea è di moderata gravità, non supera le 6-7 evacuazioni al giorno; solitamente le feci sono di consistenza ridotta, raramente liquide. Se la malattia di Crohn interessa il colon, l'incontinenza fecale, il tenesmo e la rettorragia sono piuttosto frequenti. Il dolore, segno del processo infiammatorio, tende ad essere costante, spesso accentuato dalla peristalsi intestinale.

Compaiono talvolta episodi di occlusione o subocclusione intestinale, con nausea e vomito soprattutto con localizzazione ileale o ileocolica di malattia e nel fenotipo stenotico. I pazienti con interessamento dello stomaco o del duodeno lamentano dolore epigastrico, ponendo la malattia in diagnosi differenziale con l'ulcera duodenale perforata. In casi più severi possono realizzarsi anche quadri di enteropatia protido-disperdente. Inoltre, l'alterato circolo enteropatico è responsabile di una ridotta disponibilità di acidi biliari con conseguente diminuito assorbimento di grassi e vitamine liposolubili.

Queste patologie possono essere associate inoltre a manifestazioni extraintestinali di malattia reumatologica (atropatie periferiche, spondilite anchilosante), dermatologiche (psoriasi, sindrome di Sweet, eritema nodoso, pyoderma gangrenoso), oculari (uveiti, iriti ed episcleriti), epatobiliari (colangite biliare primitiva, colelitiasi, steatosi epatica non alcolica).

### *Storia naturale della malattia*

Per quanto riguarda la colite ulcerosa, nella maggior parte dei casi (55%) la malattia si manifesta inizialmente in forma acuta, con ricomparsa della sintomatologia, in forma progressivamente più lieve, nell'arco dei 10 anni successivi. Circa il 37% dei pazienti presenta invece un decorso tipicamente cronico: la malattia riesce ad essere risolta, va in remissione, ma ricompare a distanza di tempo, seguendo un andamento ondulante. Molto più rari sono i casi che esordiscono in maniera lieve e divengono nel tempo molto importanti, così come quelli nei quali i pazienti presentano malattia cronica continua, senza remissione completa.

Nella malattia di Crohn il decorso è caratterizzato da riaccensioni e remissioni, e può prevedere anche una terapia di tipo chirurgico, fattore che maggiormente condiziona la qualità di vita del paziente. Il 75% dei pazienti con malattia di Crohn ha subito almeno un intervento chirurgico nel corso dei 20 anni successivi alla diagnosi di malattia. Fattori predittivi per decorso severo sono: necessità di steroidi all'esordio, giovane età alla diagnosi, presenza di malattia perianale.

### *Iter diagnostico*

L'iter diagnostico nelle patologie infiammatorie croniche intestinali comprende una attenta anamnesi, esame obiettivo comprensivo di esplorazione rettale, esecuzione di esami bioumorali e, successivamente, conferme diagnostiche con esami strumentali.

#### **a) Esami bioumorali**

Gli esami biumorali cui vengono sottoposti questi pazienti sono: emocromo (anemia), sideremia (tipicamente in calo) ferritina, VES, PCR, ricerca di autoanticorpi, test di permeabilità intestinale, marcatori fecali di flogosi.

- VES: Si evidenzia un suo aumento; questo è un indice molto interessante, perché legato all'attività clinica. Correla bene, infatti, con una malattia estesa (pancolite ulcerosa o colite di Crohn) viceversa, se la malattia interessa un tratto intestinale limitato, il test può risultare anche nei limiti di norma.
- PCR: oltre ad essere un marcatore oggettivo e generico di flogosi, rappresenta anche:
  - Marcatore di successo terapeutico: il valore della PCR si riduce all'aumentare della risposta terapeutica del paziente.
  - Marcatore di prognosi: in un paziente che mostra una riduzione della PCR durante la malattia, vi saranno maggiori possibilità di decorso favorevole, quindi minor rischio d'intervento chirurgico di colectomia.

### **b) Marcatori anticorpali**

I marcatori anticorpali possono avere applicazione diagnostica nei casi in cui il quadro clinico, endoscopico e istologico non siano dirimenti per malattia di Crohn o colite ulcerosa, ovvero in quei casi di colite indeterminata.

I p-ANCA si riscontrano nel 60- 80% dei pazienti con colite ulcerosa e circa nel 20% dei loro familiari sani. Si riscontrano, inoltre, in una percentuale significativa di soggetti con malattia di Crohn (20-25%) con quadro clinico ed endoscopico simil-colite ulcerosa.

Gli ASCA (anticorpi anti-Saccharomyces Cerevisie di classe IgA e/o IgG), identificanti epitopi propri dei saccaromiceti, non patogeni per l'uomo, si riscontrano nel 40-60% dei pazienti con malattia di Crohn e nel 20% circa dei familiari sani di pazienti affetti. La specificità degli ASCA per malattia di Crohn è compromessa dal fatto che circa il 50% dei soggetti con celiachia presentano positività, anche ad alto titolo, per questo marcatore. In base a ciò alcuni autori indicano nella alterata permeabilità della muscosa intestinale la causa della produzione degli ASCA. I p-ANCA nella colite ulcerosa presentano una sensibilità del 65% e una specificità dell'85% con un valore predittivo positivo del 74%, mentre gli ASCA nella malattia di Crohn presentano una sensibilità del 63% e una specificità dell'88% con un valore predittivo positivo dell'89%.

### **c) Test di permeabilità intestinale**

Test utilizzato per valutare l'integrità di parete del piccolo intestino, per cui viene utilizzato nel follow up dei pazienti con malattia di Crohn ileale. Si esegue attraverso la somministrazione di sostanze marcatori (saccarosio, mannitolo, lattulosio, sucralosio): la loro quantificazione urinaria in quantità aumentate rispetto a quelle attese indica un'alterazione della permeabilità gastrointestinale. Il mannitolo fornisce informazioni sullo stato morfologico dell'intestino e su possibili atrofie a livello dell'apice dei villi. Il saccarosio è un disaccaride utilizzato per verificare la permeabilità gastrica. Questo zucchero viene idrolizzato subito dopo il passaggio nello stomaco ad opera delle saccarasi. L'idrolisi nella parte distale del duodeno è così veloce e completa che il rilevamento sopra una certa quantità a livello urinario di saccarosio, può essere imputabile unicamente a una permeabilità del comparto gastrico. Il lattulosio è un disaccaride che in condizioni sane viene assorbito in piccole quantità attraverso i pori presenti nella base e nella cripta dei villi intestinali. In caso di un'alterazione morfologica dell'intestino, la permeabilità a questo zucchero tende ad aumentare in quanto l'atrofia a cui sono soggetti i villi porta ad una maggiore esposizione della loro base che permette il passaggio del lattulosio. La quantità di lattulosio somministrata che non viene assorbita trans- o para-cellularmente arriva al colon dove viene rapidamente fermentata dai batteri ivi presenti. Il sucralosio è un disaccaride artificiale che viene utilizzato per la valutazione della permeabilità del colon. Questo substrato non viene fermentato dai numerosi batteri che risiedono in questo tratto intestinale come avviene per altri zuccheri. La presenza a livello urinario di questo substrato è indice di un'aumentata permeabilità della mucosa colonica, in caso di una normale permeabilità di stomaco e intestino tenue.

### **d) Marcatori fecali**

I markers fecali di flogosi intestinale oltre ad essere utili nella diagnosi differenziale tra la patologia orga-

nica e funzionale, possono fornire un importante aiuto nel follow up del paziente con IBD; infatti l'esame endoscopico, vista la sua invasività, non ne consente un uso routinario e il dosaggio di marcatori fecali di flogosi rappresenta una metodica di indagine non invasiva per la valutazione della malattia e il monitoraggio della terapia. Il marker attualmente più usato è la calprotectina fecale, una proteina appartenente al gruppo delle proteine leganti il calcio, presente in grande quantità nei granulociti neutrofili e in quantità minore anche in monociti e macrofagi attivati. Un aumento significativo dei livelli di calprotectina fecale è presente in pazienti con infiammazioni intestinali (IBD), mentre l'eliminazione non è aumentata nelle persone con patologie non organiche, spesso di tipo funzionale, come la sindrome da colon irritabile: durante il processo infiammatorio i globuli bianchi del sangue migrano dal circolo sanguigno nel lume intestinale attraverso la mucosa infiammata, rilasciano la calprotectina che, legata al calcio, diventa resistente all'attacco dei batteri intestinali e viene eliminata intatta tramite le feci; si può perciò determinare e utilizzare come marcatore di infiammazione intestinale e come valido indice predittivo di recidive cliniche.

### *Diagnosi strumentale*

Esame dirimente per la diagnosi e il follow up di questi pazienti è la colonscopia con biopsie.

Nella colite ulcerosa vi è una reazione infiammatoria che interessa principalmente la mucosa del colon che, macroscopicamente, si presenta cosparsa di ulcere, iperemica e di solito sanguinante. Caratteristicamente, nella colite ulcerosa l'infiammazione interessa la mucosa in maniera uniforme e continua senza l'interposizione di aree di mucosa normale. Di solito, il retto è interessato nel 95% dei casi e, da qui, il processo infiammatorio si estende prossimalmente per una estensione variabile. Quando è colpito l'intero colon, la malattia può interessare l'ileo terminale per pochi centimetri ("back wash ileitis") senza che, tuttavia, si determini quel tipico ispessimento delle pareti e restringimento del lume ileale, quale si osserva nella malattia di Crohn.

Ricorrenti episodi di infiammazione possono dare luogo ai caratteristici aspetti di cronicità della malattia. La fibrosi e la retrazione longitudinale determinano un accorciamento del colon. La perdita della normale austratura fa assumere al viscere un aspetto tubulizzato. Gli isolotti di mucosa che si rigenerano intorno ad aree di mucosa ulcerata e disepitelizzata, si presentano come "polipi" che protrudono nel lume del colon. Tali formazioni tuttavia sono di natura infiammatoria e non neoplastica e sono, pertanto, definiti pseudopolipi.

La malattia di Crohn, a differenza della colite ulcerosa, è caratterizzata da una infiammazione cronica estesa a tutti gli strati della parete intestinale con interessamento del mesentere e dei linfonodi regionali, sia che venga colpito il colon che il tenue. Nella malattia di Crohn, la mucosa intestinale viene interessata in modo discontinuo, infatti, segmenti di mucosa gravemente danneggiati si alternano ad altri in cui la mucosa ha un aspetto apparentemente normale ("skips areas"). Nel 50% dei casi circa di malattia di Crohn colico il retto è risparmiato. Nella malattia di Crohn il processo infiammatorio interessa a tutto spessore la parete intestinale fino a coinvolgere la sierosa e il mesentere, spiegandosi in tal modo il caratteristico sviluppo di fistole e raccolte ascessuali. L'insieme dei processi infiammatori e di riparazione danno luogo ad un quadro endoscopico di mucosa ad acciottolato che può variare con l'intensità della malattia. Come conseguenza dell'infiammazione della sierosa, nella malattia di Crohn le anse intestinali adiacenti tendono a aderire tra loro fino a costituire una massa palpabile più frequentemente in fossa iliaca destra.

Un'altra indagine strumentale di supporto alla diagnosi e al monitoraggio in caso di malattia severa, soprattutto durante l'ospedalizzazione, può essere la radiografia dell'addome, utile nell'evidenziare la perdita delle normali austrature del colon o la sua dilatazione o, nel megacolon tossico tipico della colite ulcerosa severa, la presenza di gas all'interno della parete colica con tipico aspetto a doppio contorno.

Lecografia transaddominale è un valido ausilio nella valutazione della malattia di Crohn: può rilevare un ispessimento della parete intestinale, una stenosi, fistole e ascessi.

La colonscopia virtuale o colon-TC è indicata nei casi di stenosi non valicabili dal colonscopio.

Inoltre, nella malattia di Crohn esame utile è la risonanza magnetica nucleare (RMN); in particolare, l'entero-RMN nella malattia di Crohn del piccolo intestino per valutare, oltre all'infiammazione, l'eventuale

presenza di complicanze come stenosi o fistole; la RMN pelvica nella malattia di Crohn perianale, soprattutto fistolizzante, è estremamente utile anche per la valutazione preoperatoria delle fistole stesse.

### *Anatomia patologica*

Nella malattia di Crohn, il quadro istologico è caratterizzato da una flogosi cronica granulomatosa. Le principali lesioni sono rappresentate da granulomi non caseificanti, infiammazione discontinua e trans-murale. I granulomi si osservano in circa il 60% dei pazienti e sono costituiti da cellule epitelioidi, cellule giganti a tipo Langhans e non mostrano necrosi. La presenza di granulomi è un reperto caratteristico, ma non tipico, per la malattia di Crohn e il loro mancato riscontro non rappresenta criterio di esclusione per la diagnosi. La superficie interna della parete intestinale mostra ulcere serpiginose più estese in profondità che in superficie, denominate fissurazioni. Queste partono dal fondo di ulcerazioni e si estendono attraverso le tuniche della parete fino alla sierosa. L'approfondimento delle fissurazioni a tutti gli strati della parete e l'adesione di anse secondarie alla flogosi della sierosa, sono responsabili della formazione di fistole tra anse intestinali, cute o organi cavi. La flogosi della parete è caratterizzata da aggregati di cellule infiammatorie. Questo infiltrato infiammatorio, prevalente nella sottomucosa, se coinvolto nella riparazione delle lesioni può portare a fibrosi e quindi a stenosi di parete.

Per quanto riguarda la colite ulcerosa, la flogosi è tipicamente limitata alla mucosa e alla parte più superficiale della sottomucosa. Anche a livello microscopico una caratteristica saliente è la distribuzione uniforme e continua della flogosi. Si osservano edema della lamina propria con vasi dilatati e congesti e stravasamento di emazie e leucociti, con conseguente infiltrato infiammatorio nella lamina propria composto da granulociti neutrofilici, linfociti, plasmacellule, macrofagi, eosinofili e mastocellule. I granulociti neutrofilici tendono ad invadere l'epitelio delle cripte dando luogo agli ascessi criptici caratteristici ma non specifici della malattia. Sono presenti inoltre una distorsione dell'architettura ghiandolare a causa della distorsione delle cripte. Soltanto nelle forme più severe e nel megacolon tossico le ulcere possono estendersi allo strato muscolare, che può andare incontro a necrosi ischemica. Una volta risolta la fase acuta dell'infiammazione a livello istologico, residuano tuttavia alterazioni dell'architettura ghiandolare con cripte atrofiche e distorte.

## AUTOVALUTAZIONE

---

**1. Qual è la causa più frequente di occlusione intestinale?**

- a. briglia aderenziale
- b. ernia inguinale
- c. neoplasia
- d. morbo di Crohn

**2. Qual è il gold standard diagnostico nel sospetto di una occlusione intestinale?**

- a. TC addome con mezzo di contrasto iodato
- b. radiografia in bianco dell'addome
- c. risonanza magnetica nucleare dell'addome
- d. clisma opaco

**3. Il trattamento dell'occlusione intestinale deve essere:**

- a. sempre chirurgico
- b. sempre medico
- c. a seconda dei casi si può optare per un trattamento di tipo conservativo e non chirurgico in prima battuta
- d. endoscopico interventistico

**4. In urgenza è necessario escludere cause cardiogene di epigastralgia in quali casi?**

- a. sempre
- b. mai
- c. solo in caso di fattori cardiovascolari noti
- d. solo in caso di pazienti con antecedenti di tipo vascolare

**5. Nelle cause di addome acuto non rientra:**

- a. appendicite acuta
- b. occlusione intestinale
- c. diarrea cronica
- d. colica renale

**6. Non rientra nella classificazione dei disturbi funzionali di Roma IV:**

- a. stipsi funzionale
- b. dispepsia funzionale
- c. discinesia funzionale
- d. sindrome dell'intestino irritabile

**7. In urgenza, nella valutazione di un paziente con addome acuto quali dei seguenti esami bioumorali è utile richiedere?**

- a. emocromo
- b. tempo di protrombina
- c. proteina C reattiva
- d. tutti i precedenti

**8. Quale cut-off viene considerato indicativo di una dilatazione “patologica” del piccolo intestino?**

- a. 3 cm
- b. 10 cm
- c. 1 cm
- d. 5 cm

**9. La somministrazione di Gastrografin in caso di occlusione intestinale può essere utile perché:**

- a. ha proprietà iperosmolari e tende a ridurre l'edema di parete
- b. stimola la peristalsi
- c. a+b
- d. non è di alcuna utilità

**10. Quale delle seguenti affermazioni è corretta:**

- a. la palpazione dell'addome va sempre iniziata dall'ipocondrio destro
- b. il versamento ascitico, se presente, è sempre obiettivabile combinando palpazione e percussione
- c. considerando la palpazione del fegato, questa deve essere iniziata in fossa iliaca destra
- d. il segno di Murphy è tipico del paziente colecistectomizzato

**11. Considerando l'auscultazione:**

- a. l'assenza di peristalsi è tipica del digiuno prolungato, specie nei bambini
- b. i borborigmi sono sempre un reperto patologico
- c. la peristalsi è dovuta al movimento di liquido all'interno del peritoneo, tra le anse intestinali
- d. la peristalsi a timbro metallico è un epifenomeno della distensione dei visceri addominali

**12. Quale di questi segni è suggestivo di flogosi appendicolare:**

- a. segno di Murphy
- b. segno di Rovsig
- c. segno del Giordano
- d. segno di Crohn

**13. Caratteristiche principali della Malattia di Crohn:**

- a. granulomi caseificanti, infiammazione continua e trasmurale
- b. granulomi non caseificanti, infiammazione discontinua e trasmurale
- c. granulomi caseificanti, infiammazione discontinua e superficiale
- d. criptite, infiammazione continua e superficiale

**14. Il megacolon tossico è una conseguenza della:**

- a. colite ulcerosa severa
- b. malattia di Crohn severa
- c. colite attinica
- d. colite ischemica

**15. Nella Malattia di Crohn, fattori predittivi per decorso severo sono:**

- a. necessità di steroidi all'esordio, età avanzata alla diagnosi, presenza di malattia perianale
- b. necessità di steroidi all'esordio, giovane età alla diagnosi, presenza di malattia perianale
- c. necessità continuativa di steroidi, età avanzata alla diagnosi
- d. fenotipo infiammatorio di malattia, necessità di steroidi all'esordio, giovane età alla diagnosi

**16. Per quanto riguarda la colite ulcerosa, nella maggior parte dei casi la malattia si manifesta:**

- a. con andamento ondulante (remissioni alternate da riaccensioni a distanza di tempo)
- b. con esordio lieve, poi progressivamente costantemente attiva
- c. con malattia cronica continua, senza remissione completa
- d. inizialmente in forma acuta, con ricomparsa della sintomatologia, in forma progressivamente più lieve, nell'arco dei 10 anni successivi.

**17. Il microbiota nelle MICI:**

- a. presenta abbondante diversità microbica con carenza di Bacteroides
- b. presenta ridotta diversità microbica nelle fasi di attività di malattia e normalizzazione nelle fasi di remissione
- c. presenta ridotta diversità con carenza di Firmicutes
- d. presenta ridotta diversità con carenza di Enterobacteriaceae.

**18. L'appendicectomia rappresenta:**

- a. fattore protettivo per la Colite Ulcerosa, fattore di rischio per lo sviluppo di Malattia di Crohn.
- b. fattore di rischio per la Colite Ulcerosa, fattore protettivo per lo sviluppo di Malattia di Crohn.
- c. fattore di rischio per lo sviluppo di Malattia di Crohn e Colite Ulcerosa
- d. fattore protettivo per lo sviluppo di Malattia di Crohn e Colite Ulcerosa

*Risposte esatte: 1/a - 2/a - 3/c - 4/a - 5/c - 6/c - 7/d - 8/a - 9/c - 10/c - 11/d - 12/b - 13/a - 14/a - 15/b - 16/d - 17/c - 18/a*

## BIBLIOGRAFIA

---

- Semeiotica Medica nell'adulto e nell'anziano 5/ed. - Metodologia clinica ed esplorazione morfofunzionale [Fradà - Piccin Editore]
- Manuale di gastroenterologia unigastro. Ediz. 2013-2015, Capitoli 46-47, pag. 312-335 [Editrice Gastroenterologica Italiana]
- ECCO Ulcerative Colitis (UC) Consensus Update (2017) and ECCO Crohn's Disease (CD) Consensus Update (2016)
- Campbell B J and Rhodes JM: The microbiota and intestinal disease. Falk Foundation 3 edition 2018