

32. Fisiopatologia dell'apparato digerente

1ª edizione



(vale per tutto il capitolo)

32. Fisiopatologia dell'apparato digerente.....	1	32.4. SINDROME DA MALASSORBIMENTO.....	8
32.1. GENERALIA.....	3	32.4.1. Morbo celiaco.....	8
32.1.1. Patologie dell'apparato digerente.....	3	32.5. DIARREA E STIPSI.....	11
32.2. MALATTIA INFIAMMATORIA CRONICA INTESTINALE.....	4	32.5.1. Diarrea.....	11
32.2.1. Aspetti comuni.....	4	32.5.2. Stipsi.....	12
32.2.2. Colite ulcerosa.....	5	32.6. ANATOMIA FUNZIONALE DEL FEGATO.....	13
32.2.3. Morbo di Crohn.....	5	32.7. BILIRUBINA ED ITTERO.....	14
32.2.4. Patogenesi della malattia infiammatoria cronica intestinale.....	6	32.7.1. Cause di ittero.....	15
32.3. SINDROME DEL COLON IRRITABILE.....	7	32.7.2. Difetti nel metabolismo della bilirubina e dei suoi derivati.....	16
32.3.1. Sindrome del colon irritabile.....	7	32.7.3. Cirrosi epatica: ipertensione portale e ascite.....	18

32.7.4. Ipertensione portale.....	19	32.9.1. Quadri fisiopatologici associati all'insufficienza epatica.....	22
32.8. COLESTASI.....	20	32.9.2. Conseguenze dell'alcolismo cronico.....	23
32.9. INSUFFICIENZA EPATICA.....	21	32.10. PRINCIPALI FONTI UTILIZZATE.....	24

32.1. Generalia

 Le più comuni sindromi fisiopatologiche a carico dell'apparato-digerente riguardano:

- il tratto superiore pre-digestivo (bocca, faringe, esofago)
- il tratto gastro-intestinale
- il fegato
- il pancreas esocrino

Qui si accennerà solo alle principali sindromi fisiopatologiche correlate con il tratto gastro-enterico e con il fegato

32.1.1. PATOLOGIE DELL'APPARATO DIGERENTE

 Le più comuni sindromi fisiopatologiche a carico dell'apparato gastro-intestinale sono:

- la malattia infiammatoria cronica intestinale
- la sindrome da malassorbimento
- le condizioni di accelerato o ridotto transito (diarrea e stipsi)

 Le più comuni sindromi fisiopatologiche a carico del fegato sono:

- ittero
- colestasi
- insufficienza epatica

32.2. *Malattia infiammatoria cronica intestinale*

32.2.1. ASPETTI COMUNI

 Quasi 200,000 mila italiani soffrono delle cosiddette malattie infiammatorie croniche intestinali (MICI) tra le quali si annoverano, fra le altre, il **morbo di Crohn** e la **colite ulcerosa**: si tratta solo di una stima poiché manca un registro epidemiologico regionale e nazionale

 La causa dell'infiammazione cronica dell'intestino è tutt'ora sconosciuta. Per spiegare l'origine delle MICI sono state avanzate diverse ipotesi

- una reazione immunologica abnorme da parte dell'intestino verso antigeni ivi normalmente presenti
- una componente genetica: si riscontra un certo grado di familiarità anche se le MICI non appaiono malattie ereditarie

 La colite ulcerosa ed il morbo di Crohn possono manifestarsi a tutte le età, tuttavia l'insorgenza si osserva più frequentemente

- tra i 20 e i 40 anni per il morbo di Crohn
- tra i 15 e i 35 per la colite ulcerosa

32.2.2. COLITE ULCEROSA

☞ La colite ulcerosa colpisce il retto, e può estendersi al colon, mentre non interessa mai altre parti dell'intestino. I sintomi dipendono dall'infiammazione e dalla ulcerazione della mucosa colpita.

☞ La colite ulcerosa di solito ha un andamento benigno e permette una vita abbastanza normale; in alcuni casi più gravi possono comparire complicanze serie come l'anemia grave, perforazione, colon tossico che richiedono il ricovero ospedaliero ed una terapia intensiva.

Con una colite ulcerosa estesa presente per più di 10 anni aumenta sensibilmente il rischio di cancro del colon; rischio che diminuisce se il paziente segue una terapia cronica a base di farmaci anti-infiammatori.

Se la terapia farmacologica non risulta efficace si deve ricorrere all'intervento chirurgico che può eliminare totalmente la malattia conservando l'evacuazione naturale, senza ricorso cioè all'impianto dell'ano artificiale.

32.2.3. MORBO DI CROHN

☞ Il morbo di Crohn può manifestarsi dalla bocca fino all'ano: nella maggior parte dei casi interessa:

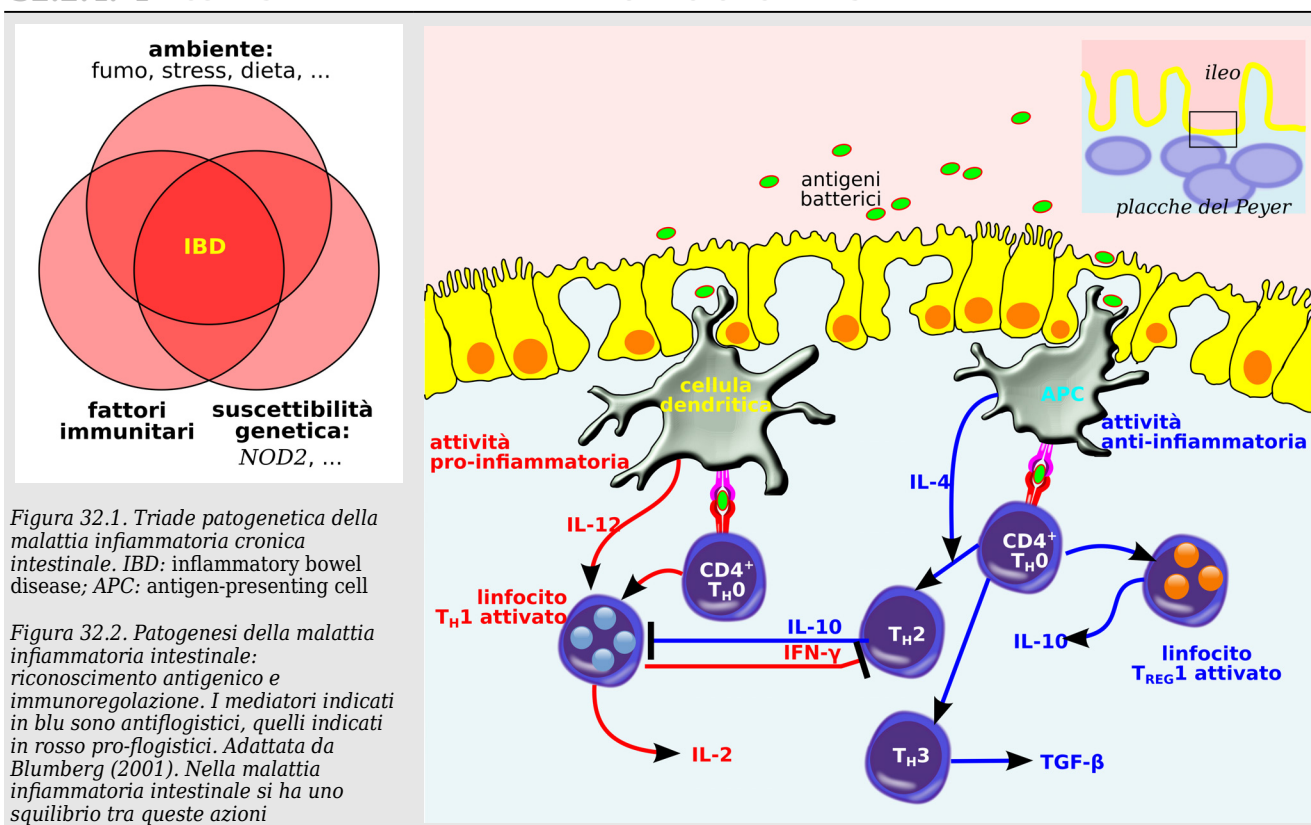
- la parte finale dell'intestino tenue (ileite)
- tratti variabili del colon (colite)
- entrambe le zone (ileo-colite)

☞ La progressione è lenta ma costante.

I segmenti intestinali colpiti risultano ispessiti, infiammati, edematosi ed ulcerati.

Sono frequenti le complicanze: ascessi, fistole addominali e perianali, perforazioni, emorragie intestinali.

Non esistono cure definitive, infatti anche l'intervento chirurgico di rimozione del tratto di intestino malato, necessario nei casi più gravi, è seguito nell'80% dei casi da una recidiva entro l'anno.

32.2.4. PATOGENESI DELLA MALATTIA INFIAMMATORIA CRONICA INTESTINALE

32.3. *Sindrome del colon irritabile*

32.3.1. SINDROME DEL COLON IRRITABILE

 La sindrome da colon irritabile (IBS, *irritable bowel syndrome*) è una patologia della funzione gastrointestinale caratterizzata da dolore addominale o senso di malessere associato ad alterata modalità di defecazione

L'eziologia non è unica e comprende un insieme variabile di:

- iperalgesia viscerale
- alterata reattività intestinale
- disregolazione dell'asse encefalo-intestinale
- predisposizione genetica
- alterazione immunitaria post-infettiva
- stress psico-sociale

 Le caratteristiche essenziali della sindrome del colon irritabile sono:

- IBS è una disfunzione gastrointestinale molto comune
- IBS si sovrappone frequentemente ad altre patologie enteriche
- IBS spesso coesiste con patologie psichiatriche e con altri sintomi psico-somatici extra-intestinali
- una malfunzione dell'asse ipotalamo-ipofisi-surrene spesso fornisce la base fisiopatologica che lega IBS a varie altre patologie (disordini psico-neuro-endocrino-immunologici)

 Da un punto di vista patogenetico va ricordata la stretta correlazione con la produzione di quantità eccessive di citochine pro-infiammatorie

32.4. *Sindrome da malassorbimento*

 Il malassorbimento o **sindrome da malassorbimento** è caratterizzato da insufficiente assorbimento di grassi, vitamine liposolubili e non, proteine, carboidrati, elettroliti, sali minerali, e acqua

Il sintomo più comune è la diarrea cronica, spesso associata a steatorrea (eccessivo contenuto di grassi nelle feci)

 Le patologie che causano malassorbimento più frequenti sono

- il morbo celiaco (celiachia)
- l'insufficienza pancreatica esocrina (mancanza di enzimi che consentono la degradazione delle macromolecole non assimilabili in molecole semplici assimilabili)
- la malattia infiammatoria cronica intestinale

32.4.1. MORBO CELIACO

 Il disturbo primario della celiachia è l'**intolleranza al glutine**, una componente proteica (gliadina) presente nel grano e nei cereali affini (avena, orzo, segale, farro)

La malattia consiste in una **flogosi cronica** con una **componente immunitaria**: il sistema immunitario intestinale reagisce violentemente contro la gliadina inducendo una flogosi cronica, che danneggia le cellule dell'epitelio intestinale causando degenerazione progressiva dell'epitelio con conseguente malassorbimento

 La patogenesi della celiachia è incentrata sull'interrelazione tra:

- fattori genetici predisponenti (associazione stretta con gli alplotipi HLA-DQ2 o HLA-DQ8)
- risposta immunitaria
- fattori ambientali

Fisiopatologia dell'intolleranza al glutine

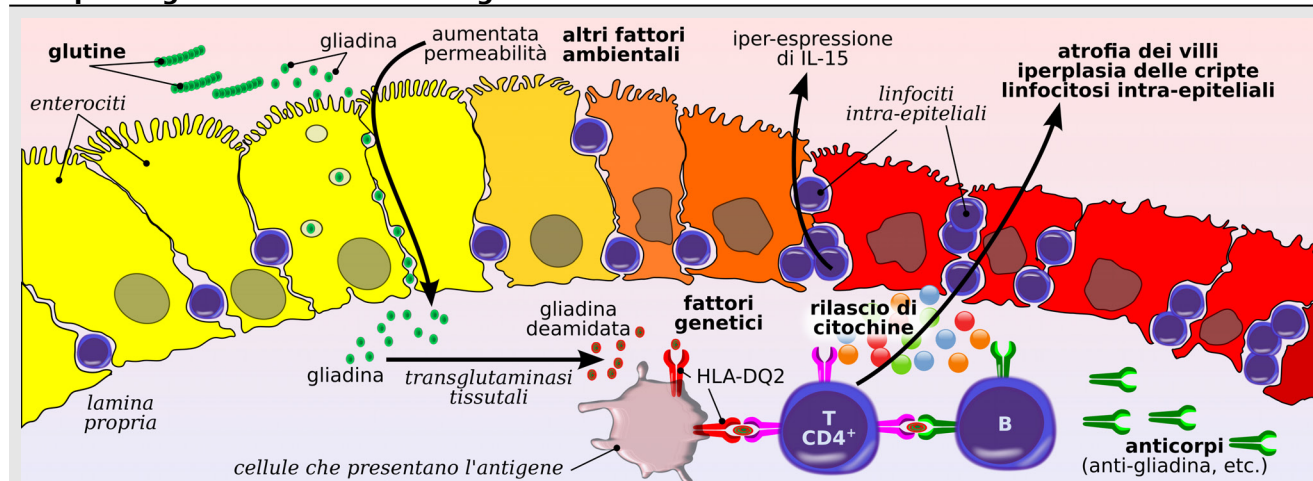


Figura 32.3. Interazione del glutine con i fattori ambientali, immunitari e genetici nella malattia celiaca. Modificato da Green (2007)

Il glutine viene digerito dagli enzimi luminari e dell'orletto a spazzola in amminoacidi e peptidi. I peptidi di gliadina inducono modificazioni epiteliali attraverso il sistema immune non-adattativo e adattativo

La gliadina danneggia le cellule epiteliali con conseguente espressione di una quantità aumentata di interleuchina 15 che a sua volta attiva linfociti intra-epiteliali

Questi linfociti divengono citotossici ed uccidono gli enterociti che esprimono MIC-A (una proteina da stress) sulla loro superficie

Durante processi infettivi o come risultato di una alterazione di permeabilità, la gliadina riesce a raggiungere la lamina propria, dove viene deamidata a parte di enzimi tissutali consentendo così l'interazione con le molecole HLA-DQ2 (o HLA-DQ8) sulla superficie delle cellule che presentano l'antigene

La gliadina viene presentata alle cellule CD4⁺ gliadina-reattive con conseguente produzione di citochine che danneggiano il tessuto

Questo conduce ad atrofia dei villi ed iperplasia delle cripte con espansione di cloni di linfociti B che producono anticorpi

Effetti del malassorbimento cronico

Tabella 32.1: Sindrome da malassorbimento

Apparato o sistema colpito	simptomi tipici
tratto gastrointestinale	diarrea, flatulenza, dolore addominale, perdita di peso
apparato emopoietico	anemia da deficit di ferro, di piridossina, di folati e vitamina B12, emorragie da deficit di vitamina K
sistema muscolo scheletrico	osteopenia (definita come quella condizione ossea per cui vi è una densità minerale al di sotto dei valori di normalità) e tetania da deficit di vitamina K
sistema endocrino	amenorrea, impotenza e sterilità, iperparatiroidismo
epidermide	porpora e petecchie per deficit di vitamina K, edema da deficit di proteine, dermatite e ipercheratosi da deficit di vitamina A, zinco, acidi grassi essenziali e niacina
sistema nervoso	neuropatia periferica da deficit di vitamine A e B12

32.5. Diarrea e stipsi



Diarrea e stipsi sono condizioni patologiche tra le più comuni

Nel mondo ogni anno più di un miliardo di persone passa attraverso un episodio di diarrea acuta

32.5.1. DIARREA

Si definisce diarrea la produzione di feci eccessivamente liquide o malformate con una frequenza accelerata



La diarrea quindi si caratterizza per due aspetti:

- la qualità delle feci
- la quantità e la frequenza delle evacuazioni



Per le importanti connessioni cliniche la diarrea si classifica anche su base temporale in:

- acuta (durata inferiore alle 2 settimane)
- cronica (durata superiore alle due settimane)



Le diarree acute presentano un quadro di pericolosità legato soprattutto alla perdita massiccia di liquidi ed alla disidratazione conseguente accompagnata o non squilibri elettrolitici e dell'equilibrio acido-base

Le diarree croniche sono caratterizzate soprattutto dalle conseguenze del malassorbimento correlato

32.5.2. STIPSI

Stipsi la condizione in cui la defecazione è difficile, infrequente ed apparentemente incompleta

Tabella 32.2: Cause di stipsi

A insorgenza recente	Esempi di patologia associata
ostruzione del colon	neoplasia
spasmo sfinterico anale	emorroidi dolorose, fissura anale
farmaci	effetti collaterali od eccessi farmacologici
Stipsi cronica	
sindrome da colon irritabile	predominante od alternata a episodi diarroici
farmaci	calcio bloccanti, antidepressivi
endocrinopatie	gravidanza, ipotiroidismo, ipercalcemia
malattie psichiatriche	depressione, disordini alimentari
malattie neurologiche	morbo di Parkinson, sclerosi multipla, lesioni midollari

32.6. Anatomia funzionale del fegato

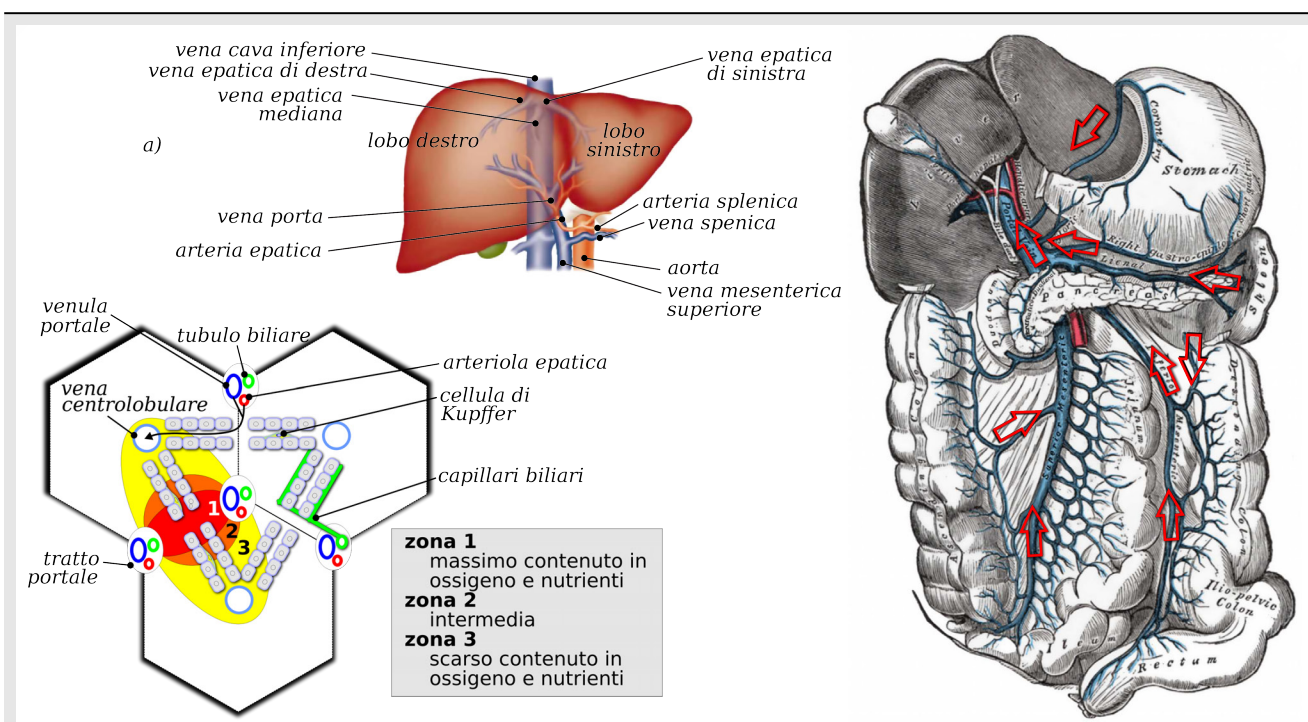


Figura 32.4. Anatomia funzionale del fegato e circolo portale. Immagine a dx. da Gray (1918)

32.7. Bilirubina ed ittero

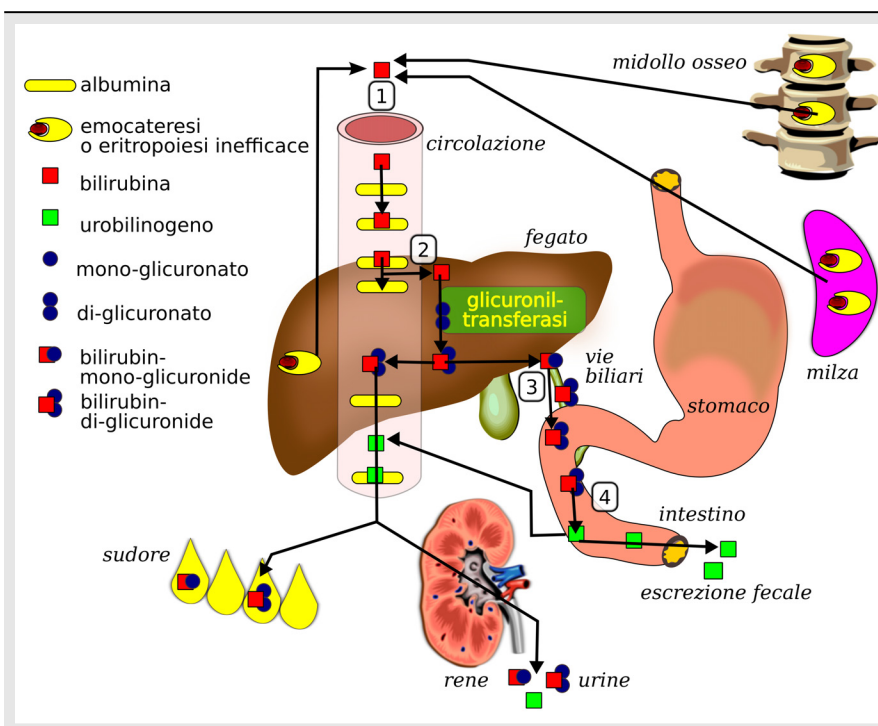


Figura 32.5. Circolazione della bilirubina

- 1. produzione di bilirubina a partire dall'eme deriva per lo più dalla eritropoiesi. La bilirubina viene legata dall'albumina e trasportata al fegato
- 2. la captazione epatica e la glicuronazione nel reticolo endoplasmico generano bilirubin mono- e di-glicuronide, idrosolubili e facilmente secernibili nella bile
- 3. secrezione nella bile
- 4. i batteri nell'intestino deconiugano la bilirubina e la trasformano in urobilinogeni. Gli urobilinogeni insieme con residui intatti vengono escreti con le feci. Una piccola quota viene riassorbita ed escretata con le urine

Definizione di ittero

Si definisce ittero la colorazione giallastra della cute e delle mucose dovuta ad accumulo di bilirubina
Si chiama sub-ittero un aumento della bilirubina plasmatica a cui corrisponde una variazione della colorazione solo delle sclere e non ancora della cute e delle mucose apprezzabile ad occhio nudo

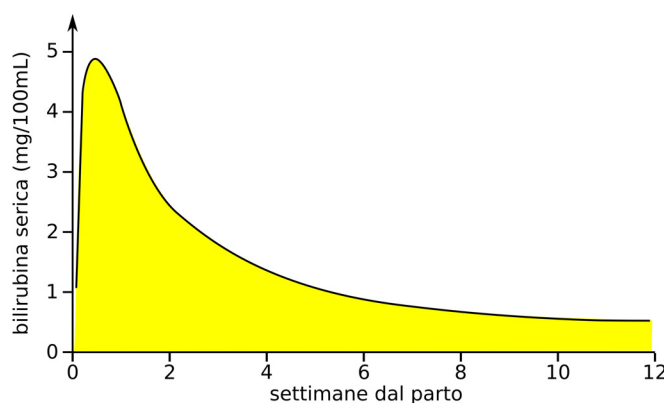
32.7.1. CAUSE DI ITTERO

L'ittero si classifica in:

- **ittero pre-epatico** da cause non inerenti il fegato che provocano un aumento di bilirubina tale superare le capacità di captazione e/o escrezione da parte di un fegato normalmente funzionante
- **ittero epatico** la cui causa è da ricercarsi in una epatopatia che non consente al fegato un corretto trattamento della bilirubina prodotta normalmente
- **ittero post-epatico** la cui causa è da ascrivere ad un ostacolo nel deflusso della bile, con accumulo a monte di bilirubina solubile
- **ittero post-epatico fisiologico del neonato** dovuto alla non induzione dei microsomi epatici alla nascita

Figura 32.6. Itero fisiologico del neonato.

È dovuto alla carenza iniziale nel neonato di glicuronil-transferasi microsomiale che deve essere indotta dal substrato, la bilirubina



32.7.2. DIFETTI NEL METABOLISMO DELLA BILIRUBINA E DEI SUOI DERIVATI

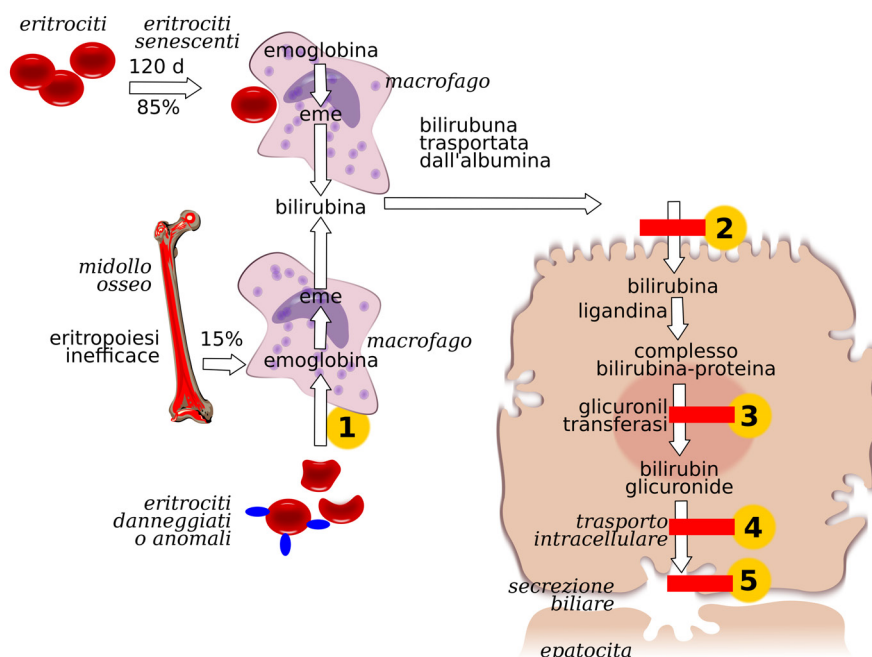


Figura 32.7. Cause di ittero

- 1. aumentata produzione (anemia emolitica: eritroblastosi fetale)
- 2. diminuita captazione epato-cellulare: epatite, farmaci, neonatale
- 3. ridotta attività glicuronil-transferasi: neonato, sindromi genetiche
- 4. diminuito trasporto nei canalicoli biliari: epatite, sindromi genetiche
- 5. colestasi: epatite, farmaci, gravidanza, colestasi extra-epatica

Patogenesi dell'ittero

- ☞ La bilirubina non coniugata è liposolubile
La bilirubina coniugata è idrosolubile
- ☞ Livelli maggiori di bilirubina nel plasma (iper-bilirubinemia) sono riconducibili a:
 - malattie che provocano un'alterazione nel normale metabolismo bilirubinico (ad esempio un aumento della lisi eritrocitaria)
 - malattie intra-epatiche in grado di danneggiare gli epatociti e quindi di alterare la coniugazione e l'escrezione della bilirubina (colestasi intra-epatica)
 - malattie che in qualche modo ostacolano la secrezione della bile (colestasi extra-epatica o post-epatica)
- ☞ In presenza di iper-bilirubinemia, i tessuti e i fluidi dell'organismo iniziano ad assumere il tipico colore biliare ed è proprio l'ingiallimento della pelle e della sclera che rende clinicamente evidente l'ittero (colorazione giallastra della cute e delle mucose dovuta ad eccesso di bilirubina)
- ☞ Un accumulo moderato di bilirubina è ben tollerato nell'adulto, non così da un neonato la cui barriera emato-encefalica incompleta è permeabile alla bilirubina non coniugata liposolubile, con possibili danni molto gravi come nell'eritroblastosi fetale in cui il neonato può subire danni ai nuclei della base con conseguente spasticità permanente

32.7.3. CIRROSI EPATICA: IPERTENSIONE PORTALE E ASCITE

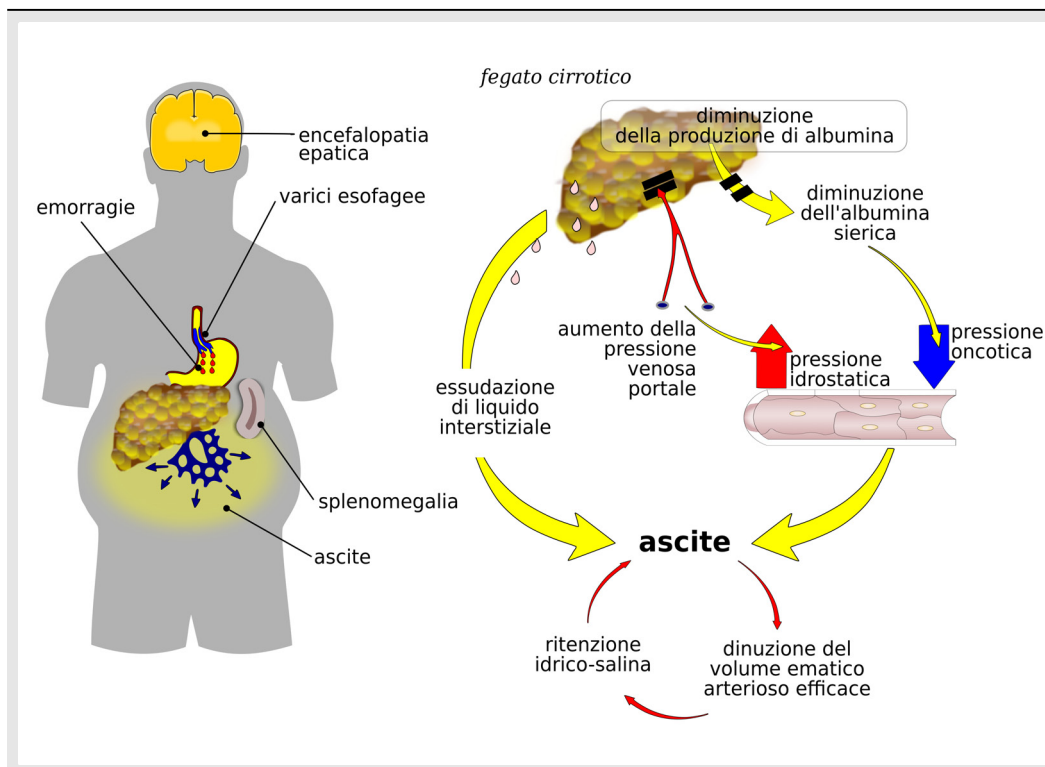


Figura 32.8. Patogenesi dell'ascite

Da Rubin (1994), modificato

La cirrosi epatica si caratterizza per:

- insufficienza epatica
- ipertensione portale
- ascite

32.7.4. IPERTENSIONE PORTALE

Definizione di ipertensione portale

L'ipertensione portale è definita come un incremento sostanziale della pressione venosa portale (>10 mm Hg) e deriva dall'ostruzione al flusso sanguigno in qualche punto del circolo portale

Classificazione patogenetica

- Ipertensione portale pre-epatica: è spesso causata da trombosi della vena porta
- Ipertensione portale intra-epatica: è generalmente causata da cirrosi
- Ipertensione portale post-epatica: deriva da un'ostruzione al deflusso sanguigno epatico venoso (vene sovra-epatiche)

Quadri fisiopatologici associati all'ipertensione portale

- **Varici esofagee**: derivano dall'apertura di rami collaterali portali e sistemici. La rottura delle varici esofagee determina una grave emorragia (una delle più comuni cause di morte nell'ipertensione portale). Altri punti minori di comunicazione porto-cavale sono il plesso emorroidario inferiore, e la vena ombelicale
- **Encefalopatia porto-sistemica**: è dovuta all'immissione nel circolo sistemico di sostanze di provenienza intestinale non filtrate da un passaggio attraverso il fegato. Infatti il sangue refluo dall'intestino ha concentrazioni molto variabili, dipendenti dall'assorbimento, di molte sostanze. Il fegato ha la funzione di rimuoverne una parte e di mantenere costante la concentrazione di altre. Quando il sangue refluo intestinale sfugge al controllo epatico andando direttamente in circolo si avranno grossi deficit di omeostasi con particolari danni all'encefalo
- **Splenomegalia**: aumento di volume della milza. Il sangue staziona più a lungo nella milza dove possono avvenire quindi una emo-cateresi anomala ed un sequestro di cellule e piastrine
- **Ascite**: accumulo di liquidi nella cavità peritoneale

32.8. Colestasi

Definizione di colestasi

Colestasi è una sindrome caratterizzata da un blocco nella produzione o nel trasporto della bile all'intestino con ristagno a monte di contenuti biliari

 La **bile** contiene caratteristicamente:

- sali biliari
- bilirubina coniugata
- proteine
- colesterolo
- fosfolipidi

La bile facilita sia l'assorbimento dei grassi alimentari e delle vitamine liposolubili sia l'eliminazione di sostanze tossiche e di farmaci

La bile viene concentrata nella colecisti prima di venire riversata nel duodeno

 Nella **colestasi** il flusso di bile dal fegato al duodeno è ridotto o bloccato come conseguenza di un'ostruzione meccanica dei dotti biliari, pertanto la bilirubina si accumula nel sangue

- i sintomi caratteristici della colestasi derivano principalmente dagli effetti diretti e indiretti delle alte concentrazioni di bilirubina e sali biliari nel plasma (ittero, urine scure, feci ipocromiche e prurito a livello cutaneo)
- le feci possono anche contenere alte concentrazioni di grassi (steatorrea), vista la carenza di bile nell'intestino, che non consente l'emulsione dei grassi alimentari, condizione necessaria per la loro digestione ed assorbimento
- una colestasi prolungata può portare al ridotto assorbimento di vitamina D e K, provocando danni a livello del tessuto osseo e diatesi emorragica

32.9. Insufficienza epatica



Lo scompenso epatico può portare a un'insufficienza multi-organo, inclusa quella renale

La mortalità supera il 50%

Può manifestarsi in assenza di una patologia epatica preesistente, oppure può sovrapporsi a un'epatopatia cronica. I segni e i sintomi di insufficienza epatica includono:

- ittero
- diatesi emorragica ed alterazioni ematologiche
- ascite
- encefalopatia epatica
- alterazioni ormonali

32.9.1. QUADRI FISIOPATOLOGICI ASSOCIATI ALL'INSUFFICIENZA EPATICA



Diatesi emorragica: i disturbi della coagulazione sono comuni e complessi, si associano ad un maggior rischio di sanguinamento. Fattori patogenetici principali:

- l'inadeguato assorbimento della vitamina K (dovuto a malassorbimento da deficit biliare)
- la ridotta sintesi dei fattori della coagulazione da parte del fegato



Le **alterazioni ematologiche** più comuni sono:

- anemia (es.: in presenza di varici sanguinanti) o da emolisi accelerata
- trombocitopenia
- leucopenia



Alterazioni nervose nell'insufficienza epatica:

- negli stadi iniziali si ha diminuita funzione cerebrale e alterazioni della personalità e del comportamento. Il paziente può anche accusare alterazione del ritmo sonno-veglia, moderata confusione mentale
- negli stadi avanzati i pazienti possono manifestare sonnolenza, stordimento, rallentamento nel linguaggio e nei movimenti, perdita di conoscenza fino al coma (coma epatico)
- negli stadi finali l'encefalopatia epatica può essere letale



Alterazioni ormonali:

- il genere femminile può presentare amenorrea secondaria e ridotta fertilità
- il genere maschile può presentare atrofia dei testicoli, impotenza e femminilizzazione causata da una mancata degradazione dell'aldosterone, e dall'aumento della conversione del testosterone in estrogeni
- in pazienti cirrotici spesso si osserva resistenza all'insulina e una ridotta tolleranza al glucosio

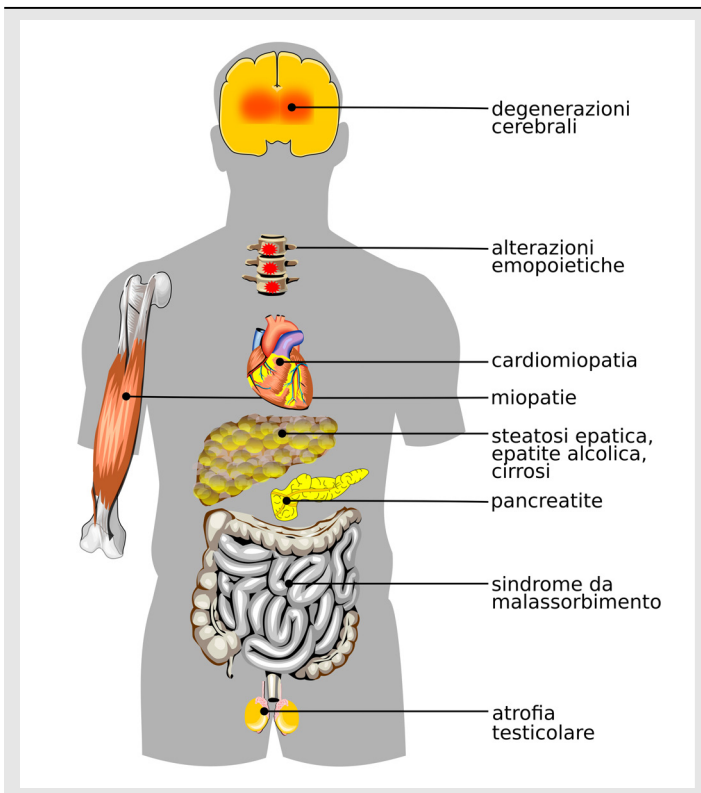
32.9.2. CONSEGUENZE DELL'ALCOLISMO CRONICO

Figura 32.9. Conseguenze dell'alcolismo cronico.

Adattato da Rubin (1994), ridisegnato

L'alcolismo cronico ha conseguenze multi-sistemiche in parte dovute direttamente alla tossicità dell'alcool, in parte dovute alle profonde alterazioni dietetiche che spesso si accompagnano, a causa dell'alterato *status* mentale del paziente

L'alcolismo cronico presenta anche tutti gli aspetti comportamentali e socio-patologici delle dipendenze da sostanze che agiscono sulle capacità fisiche, cognitive e di relazione

32.10. Principali fonti utilizzate

Ahlquist, D.A., Camilleri, M. (2001) Diarrhea and costipation. In: Braunwald, E, Fauci, A.S., Kasper, D.L., Hauser, S.L., Longo, D.L., Jameson, J.L. (eds.) *Harrison's principles of internal medicine*. XV ed. McGraw-Hill, New York. Pp. 241-250

Blumberg, R.S., Stroberg, W. (2001) Prospect for research in inflammatory bowel disease. *J. Am. Med. Ass.* 2001, 285, 643-647

Goddard, E.R., Barth, K.S, Lydiard, R.B. (2007) Disorders which frequently overlap with irritable bowel syndrome: can a shared neurobiology explain their frequent association? *Prim. Psyc.* 14, 69-73

Gray, H. (1918) *Anatomy of the human body* (Lewis, W.H. ed.). XX ed. Lea & Febiger, Philadelphia

Green, P.H., Cellier, C. (2007) Celiac disease. *N. Engl. J. Med.* 357, 1731-1743

Kaser, A., Zeissig, S., Blumberg, R.S. (2010) Inflammatory bowel disease. *Annu. Rev. Immunol.* 28, 573-621

Rubin, R., Farber, J.L. (1994) *Pathology*. II ed. Lippincott, Philadelphia

Trauner, M., Meier, P.J., Boyer, J.L. (1998) Molecular pathogenesis of cholestasis. *N. Engl. J. Med.* 339, 1217-1227

Wolkoff, A.W. (2008) The hyperbilirubinemias. In: Fauci, A.S., Braunwald, E., Kasper, D.L., Hauser, S.L., Longo, D.L., Jameson, J.L., Loscalzo, J. (eds.) *Harrison's principles of internal medicine*. XVII ed. Mc Graw Hill, New York. Pp. 1927-1931

Siti web

bartleby.com

medicine.ucsd.edu

schering-plough.it

visitato il 06/03/2011

visitato il 09/11/2007

visitato il 24/09/2008

accessibile il 22/06/2011

contenuto non più disponibile il 23/06/2011