

## Schemi clinici

S. Pretolani, F. Bonvicini, A. Gasbarrini

### INTRODUZIONE

L'approccio clinico alle malattie del primo tratto del tubo digerente è stato storicamente caratterizzato, accanto all'inquadramento dei segni e sintomi di presentazione nelle sindromi da reflusso gastroesofageo e dispeptica, da una rilevante preponderanza delle tecniche di immagine (Rx) sulle indagini di laboratorio e sui test funzionali.

Negli ultimi trent'anni lo sviluppo ed il perfezionamento della diagnostica invasiva (endoscopica e pH-manometrica) hanno permesso di studiare in maniera approfondita la storia naturale di molte malattie esofagogastroduodenali, di effettuarne una diagnosi precoce ed anche di realizzare trattamenti terapeutici mirati. Oggi, inoltre, l'applicazione delle tecniche ultrasonografiche agli endoscopi consente di ottenere una visualizzazione degli strati profondi della parete dell'esofago e del tratto gastroduodenale come pure degli organi vicini, così da definire in maniera più precisa le caratteristiche della patologia proliferativa.

Tuttavia un cambiamento radicale nella valutazione e nella gestione dei soggetti affetti da sindrome dispeptica si è verificato a partire dal 1984, quando la scoperta che nella mucosa gastroduodenale poteva essere presente un'infezione da germi spiraliformi del genere *Helicobacter*, ha dato il via ad una serie di ricerche che hanno fornito informazioni epidemiologiche, fisiopatologiche e terapeutiche così rivoluzionarie da far parlare di un'era post-*Helicobacter*. Infatti, oltre alla rivisitazione critica dei sintomi e dei segni di origine esofagogastrica, si è consolidato il ruolo di tecniche diagnostiche non invasive quali il breath test all'urea e di alcuni nuovi test di laboratorio quali la determinazione degli anticorpi anti-*Helicobacter* nel siero, nella saliva e nelle feci.

Del tutto recentemente, infine, grazie anche all'introduzione degli ecografi digitali di ultima generazione, vi sono state interessanti segnalazioni su alcuni segni ultrasonografici in

pazienti con patologia gastroduodenale che, se confermate, potrebbero prefigurare un nuovo ruolo per l'ecografia nella diagnosi della dispepsia.

### LA MALATTIA DA REFLUSSO GASTROESOFAGEO

Ogni individuo può presentare nel corso della vita dei sintomi di reflusso gastroesofageo, caratterizzati da pirosi, rigurgito e disfagia, specie dopo abbondante ingestione di cibi secchi o molto freddi. Tale condizione è così comune che studi di popolazione nei cittadini adulti degli Stati Uniti hanno evidenziato che il 10% ha manifestato pirosi una volta alla settimana e circa il 40% occasionalmente(1). Di solito questi sintomi non sono ritenuti importanti e raramente vengono riferiti al medico, ma la loro frequenza e persistenza deve far sospettare una patologia esofagea ed impone adeguate procedure diagnostiche e terapeutiche.

La malattia da reflusso gastroesofageo (MRGE) è una entità clinica ben definita, che comprende nel suo ambito i vecchi termini di esofagite peptica ed esofagite da reflusso, descritta come "ogni condizione clinica sintomatica od alterazione istopatologica risultanti da episodi di reflusso gastroesofageo". Questo concetto di entità clinica va legato alla contemporanea presenza di almeno 2 delle 3 componenti fondamentali, e cioè il **reflusso** (documentabile con la pH-metria), l'**esofagite** (documentabile con l'endoscopia e l'istologia) e la sintomatologia (correlabile al reflusso). Le tre componenti sopracitate si ritrovano tuttavia in circa il 30% dei pazienti affetti da MRGE, mentre il reflusso documentato e la **sintomatologia** tipica si osservano in un altro 30% dei casi; nei restanti pazienti vi può essere una variabile associazione di esse. Va inoltre notato che, accanto ai sintomi tipici sopra descritti, la MRGE può presentare anche con discreta frequenza (30-50% dei casi) sintomi dispeptici più generici (eruttazioni, dolore

## SCHEMI CLINICI

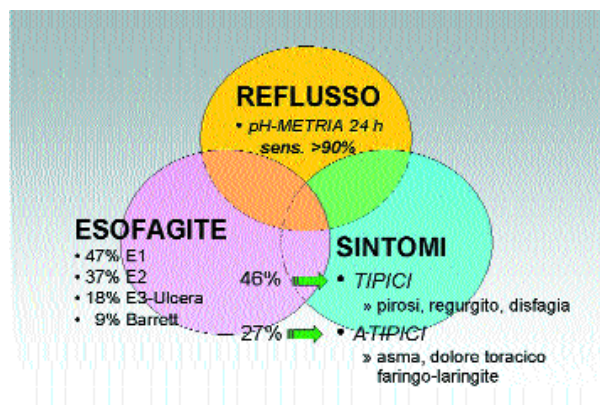


Fig. 1: La malattia da reflusso gastroesofageo è una condizione clinica caratterizzata dalla presenza di sintomi tipici e/o atipici, in genere associati ad esofagite endoscopica e/o al reflusso pH-metrico. Il danno mucoso non può essere stabilito solo su base clinica.

e peso epigastrico, nausea) od anche sintomi **atipici** ed **extradigestivi** nel 10-20% dei casi (dolore toracico non cardiaco, tosse, asma ed apnee notturne, faringo-laringite, alitosi e carie, otalgia e dolore cervicale) (Fig. 1).

La prevalenza di questa entità clinica nella popolazione generale varia tra il 5% ed il 7%, ma i dati di incidenza e prevalenza sono più stimati che effettivamente misurati, poiché non si dispone di un accettato "gold standard" per confermare od escludere una MRGE. Infatti anche il metodo più obiettivo, rappresentato dalla pH-metria ambulatoriale delle 24 ore, raggiunge solo il 90% di sensibilità e vi possono essere pazienti che, pur con pH-metria ed endoscopia negative, dimostrano una anormale sensibilità all'acido, rispondono positivamente ad un trial con inibitori della secrezione acida e, seguiti nel tempo per 3 anni, sviluppano in oltre il 30% dei casi esofagite e reflusso(2). È invece più esatta la valutazione della prevalenza dell'esofagite, che raggiunge il 5% nella popolazione oltre i 55 anni, poiché esiste un "gold standard" (le alterazioni istologiche della mucosa esofagea), di notevole rilevanza clinica; infatti, la sua evoluzione verso gli stadi più avanzati, caratterizzati da erosioni epiteliali, severi infiltrati infiammatori e metaplasia colonnare (esofago di Barrett), comporta un aumentato rischio di adenocarcinoma esofageo. La MRGE è una condizione cronica e ricorrente che interessa una quota crescente di individui nei paesi occidentali, specie in età avanzata, con un rapporto M:F pari ad uno (mentre diventa di 2:1 per quanto riguarda l'esofagite e di 10:1 per il Barrett a favore dei maschi), sia per l'allungamento della vita media, sia per l'aumento delle condizioni che favoriscono il reflusso (obesità, gravidanza, interventi chirurgici addominali, fumo, alcool, dieta ad alto contenuto

lipidico, caffeina, uso di farmaci quali nitrati, calcioantagonisti,  $\beta$ -stimolanti, teofillinici e benzodiazepine).

La strategia diagnostica nei soggetti con sospetta MRGE comprende a) una *valutazione clinica*, nella quale si analizza la presenza di sintomi tipici ed atipici (frequenza, severità e durata) e dei fattori di rischio;

b) l'accertamento *della presenza e della severità dell'esofagite* endoscopica ed istologica, quale guida per il trattamento ed il follow-up;

c) lo *studio del reflusso* mediante pH-metria ambulatoriale delle 24 ore e della sua correlazione con i sintomi, specialmente nei soggetti che non presentano esofagite, che hanno sintomi atipici ed in quelli con MRGE accertata per un inquadramento fisiopatologico in funzione della terapia. È stato dimostrato che il parametro più affidabile è la durata percentuale di esposizione all'acido (% t pH < 4) della mucosa dell'esofago distale. Un altro elemento significativo è dato dal "Symptom index" cioè il rapporto tra numero di sintomi associati a reflusso e numero di sintomi manifestatisi durante la registrazione: tanto più esso è elevato, tanto più sarà probabile che le manifestazioni cliniche del paziente siano correlate al reflusso, anche in caso di valori di reflusso misurati nei limiti della norma (Fig. 2).

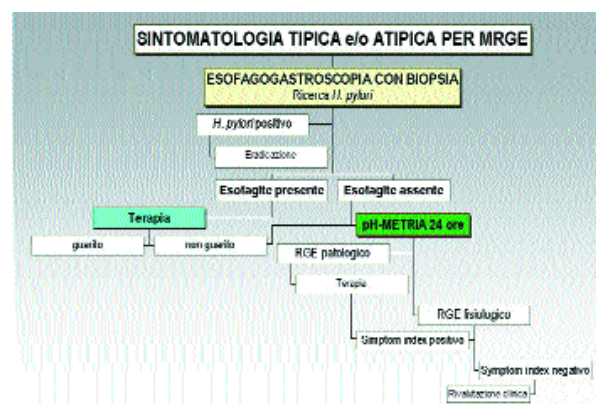


Fig. 2: Malattia da reflusso gastroesofageo: algoritmo diagnostico.

La strategia terapeutica nella MRGE ha due obiettivi principali:

a) *ridurre il reflusso* attraverso modifiche dello stile di vita (calo ponderale, abolizione di fumo ed alcolici, pasti piccoli e senza grassi, riposo con capo sollevato e non subito dopo pasto, abolizione di farmaci che riducono il tono dello sfintere esofageo inferiore o di quelli lesivi per la mucosa esofagea), l'impiego di procinetici, o con interventi chirurgici antireflusso;

b) *ridurre l'azione lesiva del contenuto gastrico refluyente*, mediante il trattamento prolungato con antiacidi ed antisecretori.

## SCHEMI CLINICI

La tattica del trattamento prevede una successione di azioni che, nelle forme di MRGE **iniziali** e più lievi, è rappresentata dai provvedimenti igienico-alimentari sopracitati e dall'uso di antiacidi, nelle forme **intermedie** aggiunge la combinazione di H<sub>2</sub>-antagonisti (150 mg/mattino e 300 mg/sera) e di procinetici (cisapride 20 mg/mattino e sera) ed in quelle più **severe** inserisce gli inibitori della pompa protonica (IPP), a dosaggio pieno, prima dei pasti (omeprazolo 20 mg/mattino e sera, lansoprazolo 15 mg/mattino e sera, pantoprazolo 40 mg/mattino e sera). Infatti gli studi di pH-metria ambulatoriale delle 24 ore hanno dimostrato che esiste una relazione lineare crescente tra la % t pH < 4 e le diverse classi di soggetti normali, con MRGE senza esioni istologiche e con lesioni istologiche di I, II, III e IV grado. Pertanto nelle forme severe sarà necessario iniziare subito con gli inibitori di pompa protonica che sono in grado di sopprimere dopo 3 giorni, a dosi piene, circa l'80% della secrezione acida pasto-stimolata e di ottenere la cicatrizzazione di oltre l'85% delle esofagiti, anche di grado elevato, dopo 8 settimane di trattamento. Una volta ottenuta la cicatrizzazione è necessario un trattamento cronico per anni, poiché alla sospensione un'elevata proporzione dei pazienti recidiva. È stato comunque dimostrato che in oltre il 60% dei pazienti è sufficiente una posologia anche a di alterni per mantenere la malattia in remissione (Fig. 3).

Tipologia MRGE	Strategia di trattamento
<b>Gruppo I</b> scarsi sintomi, no esofagite, 5% t pH < 4	Dieta: no alcool, fumo, pasti abbondanti con grassi e carminativi; calo peso, dormire con capo sollevato 20 cm; no FANS, K, Fe, Ca-ant, teofillina, nitrati, Bdz, chinidina (< LES!) Oltre a quanto sopra: H <sub>2</sub> -antagonisti a dose piena e procinetici: Ranitidina 450 mg/die + cisapride 20 mg bid o tid
<b>Gruppo II</b> medi sintomi, E1-E2, 5-10% t pH < 4	Inibitori pompa protonica (IPP): omeprazolo 20 mg bid, lansoprazolo 15 mg bid, pantoprazolo 40 mg bid, per 2 mesi, poi minima dose di mantenimento/die per 3 aa
<b>Gruppo III</b> Molti sintomi, E3-E4, oltre 10% t pH < 4	Aumento dose IPP, oppure aggiunta cisapride o ranitidina 300 mg/nocte.
<b>REFRATTARI</b> Non cicatrizzati a 2 mesi, recidive, alta % t pH < 4 sotto IPP	Intervento chirurgico fundoplicatio (giovani, compliance)

Fig. 3: Strategia terapeutica della MRGE: un approccio integrato in funzione della severità dalla malattia.

Nel trattamento a lungo termine della MRGE va ricordato il problema dell'infezione da *Helicobacter pylori* (*H. pylori*) e dell'associato rischio di gastrite atrofica. Già in passato erano stati segnalati fenomeni di ipergastrinemia, con possibili effetti di induzione di atrofia ghiandola, in soggetti trattati per anni con inibitori di pompa protonica. Uno studio controllato a lungo termine su soggetti trattati con IPP per MRGE, rispetto ad

un gruppo di altri pazienti sottoposti a intervento chirurgico antireflusso di fundoplicatio, ha evidenziato come coloro che svilupparono i gradi più elevati di atrofia erano i soggetti infettati da *H. pylori*, suggerendo quindi che questi individui fossero esposti ad un maggior rischio di cancro gastrico(3). A complicare però l'argomento *H. pylori* e MRGE, alcuni autori hanno segnalato che i pazienti trattati per ulcera duodenale ed eradicati da *H. pylori* svilupparono nel tempo più frequentemente esofagite da reflusso rispetto ai non eradicati(4). Poiché altre ricerche non hanno confermato tali risultati, saranno solo studi prospettici indirizzati al problema che potranno chiarire se la MRGE sia preesistente (in stadio subclinico e mascherata dai sintomi della malattia peptica) o se invece la presenza di *H. pylori* sia realmente protettiva per la mucosa esofagea (riducendo la carica acida del secreto gastrico, ma soprattutto diminuendo la percentuale di tempo con pH < 4 del refluito gastroesofageo).

Infine i pazienti **refrattari** al trattamento classico con IPP possono essere ulteriormente trattati con dosi superiori di IPP, e con l'aggiunta di procinetici e/o di H<sub>2</sub>-antagonisti: è stato infatti dimostrato che quest'ultimo provvedimento riesce a dominare la perdita del controllo della secrezione acida notturna che avviene in questi individui(5).

Il ruolo della chirurgia antireflusso nella MRGE, specie per il problema delle complicanze e di un peggior rapporto costo/beneficio rispetto alla terapia medica, è limitato ai soggetti giovani, refrattari alla terapia medica o fortemente motivati a tale approccio per scarsa propensione al trattamento cronico.

DISPEPSIA, MALATTIE GASTRODUODENALI ED INFEZIONE DA *HELICOBACTER PYLORI*

Le manifestazioni cliniche della dispepsia hanno sempre rappresentato un complesso dilemma diagnostico, non solo per la difficile comprensione dei meccanismi fisiopatologici che producono i diversi sintomi, ma anche per la estrema disomogeneità delle patologie ad essa associate, potendo variare da un comune disturbo della motilità duodenale ad un raro, ma mortale, adenocarcinoma dello stomaco. La prevalenza della dispepsia nei paesi industrializzati varia tra il 25% ed il 30% della popolazione generale, e costituisce oltre il 15% delle cause di visita nell'ambulatorio del medico di base(6). La diffusione capillare e l'accessibilità delle procedure endoscopiche ed ecografiche, ma soprattutto la scoperta che l'*H. pylori* è la causa della gastrite cronica e dell'ulcera duodenale(7) e si associa ad una serie di altre condizioni quali la dispepsia non ulcerosa (NUD), il linfoma B-MALT(8), il cancro gastrico(9), alcune patologie extradigestive vascolari(10, 11) ed

## SCHEMI CLINICI

autoimmuni(12), hanno permesso di ottenere una serie di informazioni epidemiologiche e cliniche che hanno modificato radicalmente la terapia delle malattie gastroduodenali (Fig. 4).

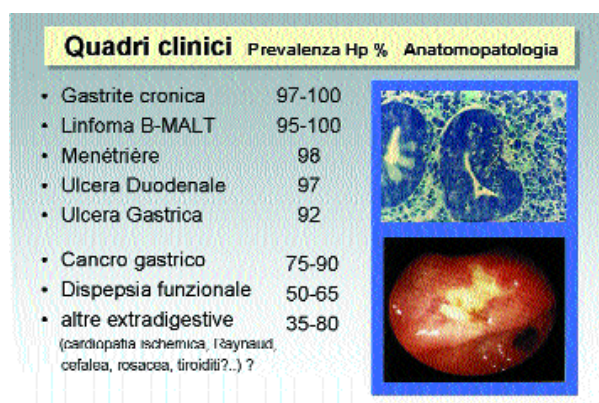


Fig. 4: Lo spettro clinico dell'infezione da *H. pylori*: Prevalenza del germe in diverse condizioni patologiche digestive ed extradigestive.

*L.H. pylori* è uno degli agenti patogeni umani più diffusi nel mondo, e si stima che ne siano portatori più di due miliardi di individui sul pianeta(13) (Fig. 5).

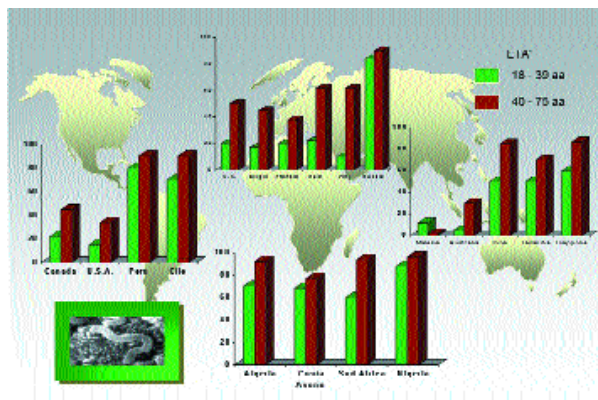


Fig. 5: Epidemiologia dell'infezione da *H. pylori*: sieroprevalenza per età ed area geografica. Nelle regioni europee e nordamericane industrializzate la prevalenza cresce con l'età, mentre nelle nazioni asiatiche, africane, sudamericane e dell'Est europeo si osserva una elevata prevalenza già in età infantile (oltre 70%) che sale fino ad interessare la quasi totalità dei soggetti in età geriatrica.

Nonostante questa larghissima diffusione, la maggioranza degli individui infettati non sviluppa sintomi clinici di malattia e poco ancora si conosce sulle modalità di trasmissione dell'infezione nelle popolazioni. Fattori di rischio principali sono rappresentati da scarsi livelli di igiene ambientale e promiscuità in ambito

familiare o di comunità chiuse, che si riflettono in alte prevalenze di sieropositività tra i soggetti di basso livello socioeconomico e che praticano lavori manuali(14) (Fig. 6).

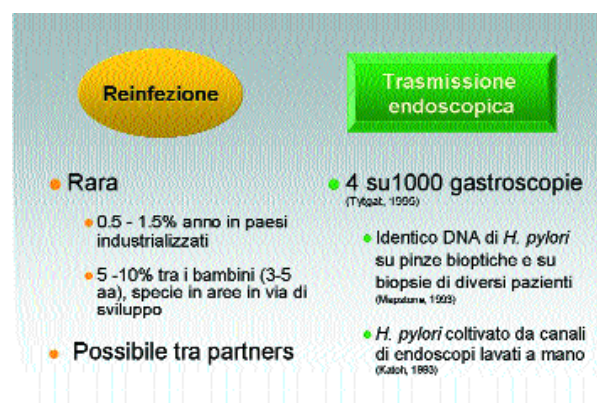


Fig. 6: Epidemiologia dell'infezione da *H. pylori*: reinfezione e trasmissione endoscopica. La probabilità di riacquisire l'infezione è legata a bassi livelli di igiene dell'ambiente e degli alimenti, specie in età infantile, ma anche a contatti con secrezioni orogastriche tra adulti.

La storia naturale dell'infezione da *H. pylori* è caratterizzata da una acquisizione in età infantile, seguita dall'instaurarsi di una gastrite cronica che, se non trattata, può persistere per molte decadi, ed anche per tutta la vita. Terapie intercorrenti a base di antibiotici comunemente prescritti per altre patologie organiche non modificano la prevalenza dell'infezione(15). L'evoluzione clinica dell'infezione, associata allo sviluppo di gastrite antrale, del corpo od a pangastrite multifocale, è assai variabile tra gli individui e anche nelle diverse aree geografiche(16). Pare che questo fatto sia in relazione a specifiche caratteristiche del germe (in particolare alla sua virulenza condizionata, in alcuni ceppi chiamati citotossici di tipo I, da un'isola di patogenicità (pai) nel genoma batterico che codifica per alcune proteine citotossiche e facilitanti l'adesione e la risposta immunologica nell'ospite), ad un peculiare assetto genetico dell'ospite, nonché anche a fattori ambientali alimentari (Fig. 7).

## SCHEMI CLINICI

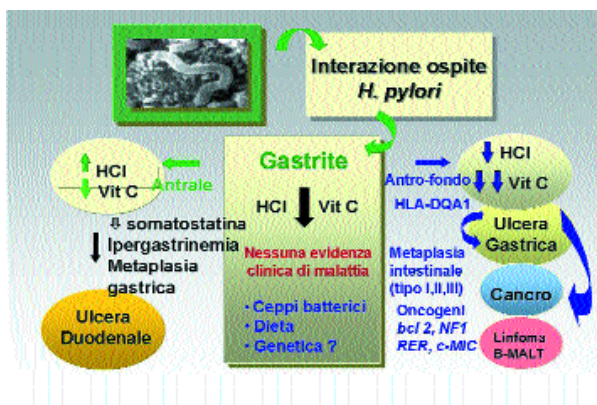


Fig. 7: Infezione da *H. pylori* e malattie gastriche. Ruolo della secrezione acida e degli antiossidanti. Tre diversi pattern di evoluzione clinica dell'infezione sarebbero condizionati da una diversa topografia della gastrite, con lo sviluppo di achilia e l'induzione di mutazioni genetiche anche in seguito a carenza di fattori antiossidanti.

I ceppi batterici citotossici di tipo I, cag A-positivi, sono associati all'ulcera duodenale, all'emorragia digestiva superiore in pazienti afferenti al dipartimento di emergenza(17). L'eradicazione dell'infezione guarisce la malattia peptica e riduce significativamente il rischio di una complicanza potenzialmente mortale come l'emorragia digestiva. I meccanismi del danno indotto dai ceppi citotossici di *H. pylori* nella mucosa vedono l'intervento di numerosi mediatori dell'infiammazione (Interleukina 8, Leucotrieni, PAF, NO, proteine cationiche degli eosinofili) rilasciati sia a livello dell'epitelio di rivestimento che delle cellule endoteliali e linfomonocitarie della lamina propria, in funzione di particolari geni (cag A, cag E, ice A, sm1, bab A) facenti parte della cosiddetta isola di patogenicità del genoma batterico (Fig. 8).

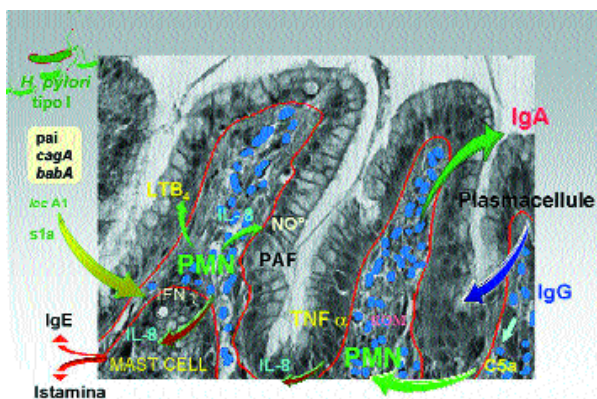


Fig. 8: Meccanismi patogenetici del danno mucoso gastroduodenale da parte di *H. pylori* citotossici, che stimolano la liberazione di numerosi fattori dell'infiammazione dall'endotelio

e dalle cellule mononucleate attraverso alcuni geni specifici dell'isola di patogenicità (pai).

Una infezione da *H. pylori* è presente in circa il 70-80% dei casi di adenocarcinoma gastrico e stime prudenziali valutano che da oggi fino al 2010 circa il 35% dei nuovi casi di cancro dello stomaco insorti in tutto il mondo potranno essere direttamente collegati nella loro origine all'*H. pylori*(9). A supporto di tale ipotesi viene l'osservazione che in Giappone, negli ultimi 20 anni, la prevalenza dell'atrofia gastrica e della metaplasia intestinale sono calate di conserva con la riduzione della prevalenza dell'infezione dal 54,7% al 28,6%(18). Infine è stato dimostrato che il linfoma B-MALT dello stomaco, a basso grado, è curabile mediante l'eradicazione dell'infezione gastrica da *H. pylori*, spesso ottenendo non solo la regressione delle lesioni infomatose, ma anche la scomparsa della monoclonalità dell'infiltrato linfoplasmacellulare(19).

Da tutte queste considerazioni clinico-epidemiologiche, risulta chiaro che il principale obiettivo della gestione della dispepsia debba essere la esclusione di una patologia organica e, una volta ottenuta, un processo di rassicurazione del paziente, che il medico deve instaurare fin dall'inizio dell'iter diagnostico-terapeutico. Per ottenere tale diagnosi sono oggi disponibili metodi invasivi e non invasivi che, per le loro caratteristiche di sensibilità e specificità, debbono a volte essere impiegati in coppia (es un test morfologico ed uno funzionale) per guidare il trattamento (Figg. 9, 10).

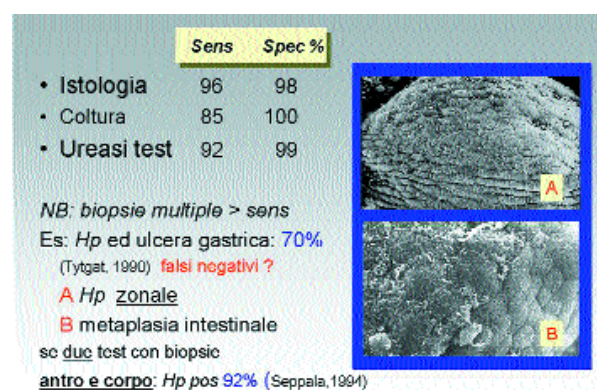


Fig. 9: Sensibilità e specificità dei metodi diagnostici invasivi per *H. pylori*. Biopsie di mucosa gastrica viste con microscopio elettronico a scansione. A: nella zona centrale cellule epiteliali senza corpi batterici, presenti invece nelle altre zone. B: nella parte inferiore destra la superficie della mucosa gastrica presenta metaplasia intestinale su cui non vi sono germi, mentre nella parte sinistra si osservano numerosi batteri, specie a livello delle giunzioni intracellulari.

## SCHEMI CLINICI

Test	Sens %	Spec %	Costo \$
<b>Sierologia</b>			
- ELISA	89	90	20
- Immunoblot	97	99	60
<b>Quick office</b>			
- Blood test	70	80	15
<b>Saliva</b>			
- ELISA	80	80	30
- PCR	98	100	90
<b>Breath test</b>			
- <sup>13</sup> C-urea	98	99	60
<b>Feci</b>			
- Hsp	95	99	60

Fig. 10: Sensibilità e specificità dei metodi diagnostici non invasivi per *H. pylori*.

In particolare, uno dei test non invasivi, il breath test all'urea <sup>13</sup>C, è oggi considerato il "gold standard" per la sua eccellente specificità e sensibilità, sia nella fase di prima diagnosi che per il controllo dell'eradicazione dopo trattamento. Questo test, assai efficace anche nei bambini, al contrario della sierologia, sfrutta la caratteristica peculiare del batterio di metabolizzare l'urea attraverso l'enzima ureasi in maniera 100 volte superiore a quella di altri enterobatteri. Pertanto, somministrando per bocca al paziente 100 mg di urea marcata con l'isotopo non radioattivo <sup>13</sup>C, disciolta in acqua assieme ad acido citrico per rallentare lo svuotamento gastrico, in caso di infezione l'enzima batterico idrolizzerà l'urea, liberando anidride carbonica marcata che potrà essere rilevata nell'espriato attraverso il suo dosaggio in rapporto alla <sup>12</sup>CO<sub>2</sub> mediante uno spettrometro di massa dedicato (Fig. 11).

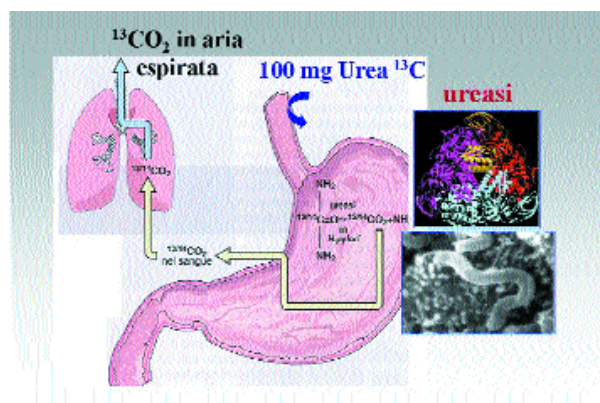


Fig. 11: Breath test all'urea <sup>13</sup>C per *H. pylori*.

Alcune conferenze di consenso negli anni '90 avevano definito la dispepsia come una sensazione di dolore o fastidio, persistente o ricorrente da almeno 3 mesi, localizzata nella regione dell'alto addome ed avevano tentato di classificare la dispepsia funzionale, o non-

ulcerosa (NUD), in accordo alla predominanza di un sintomo di presentazione: "ulcer-like", "dysmotility-like" e "reflux-like". In seguito, è stato dimostrato che non è sempre facile identificare una tipologia sintomatologica che riesca a discriminare tra i gruppi di pazienti coloro che sono infetti, anche se in alcuni recenti studi il sottogruppo di individui con NUD associata ad *H. pylori* presentava una maggiore secrezione acida media stimolata, una maggior frequenza del sintomo dolore ed una maggiore attività della gastrite istologica, con spiccati infiltrati neutrofili e linfoplasmacellulari che realizzano i cosiddetti follicoli linfoidi ed aumentano lo spessore della tonaca propria nella mucosa gastrica (Fig. 12).

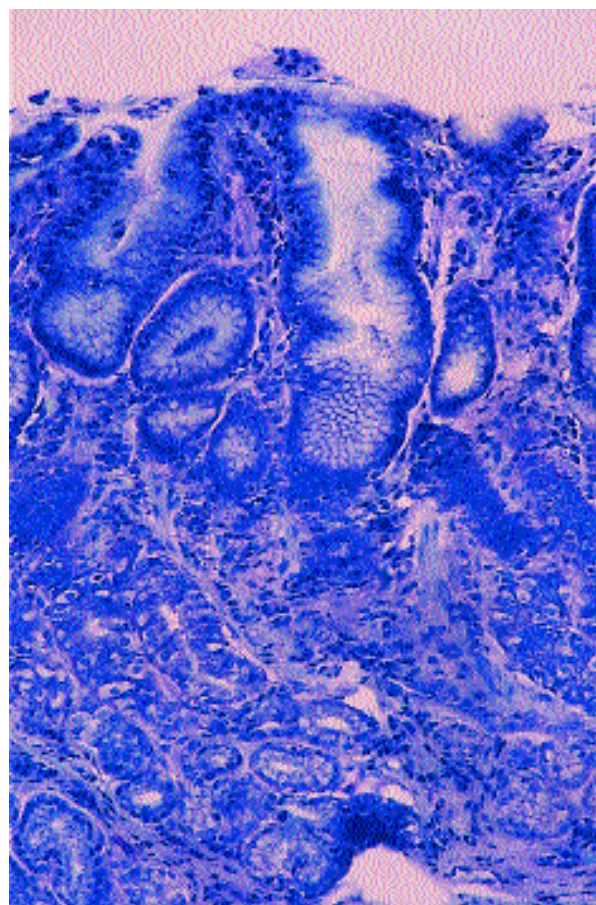


Fig. 12: Mucosa gastrica di soggetto con NUD-*H. pylori* positiva. A livello delle cellule epiteliali di rivestimento delle foveole e delle ghiandole numerosi germi spiraliformi. Nella tonaca propria spiccato infiltrato neutrofilo, eosinofilo e linfoplasmacellulare che in alcuni punti assume atteggiamento a follicolo linfoide (Giemsa, x 320).

In relazione a questi reperti, ed alla dimostrazione sia "in vitro" che "in vivo", che l'*H. pylori* è in grado di aumentare la permeabilità della mucosa gastrica, facilitando lo "spill-over" di secrezioni gastroduodenali, abbiamo valutato se l'ecografia transaddominale fosse in grado di

## SCHEMI CLINICI

evidenziare segni morfofunzionali associati all'infezione da *H. pylori* nella popolazione generale. Su 206 soggetti volontari (130 *H. pylori* positivi, 76 *H. pylori* negativi) l'ecografia ha mostrato alcuni segni quali il ristagno di liquido antrale a digiuno, la perdita della normale contrattilità, con spasmo e rigidità di parete e l'ispessimento della stessa (Figg. 13, 14).

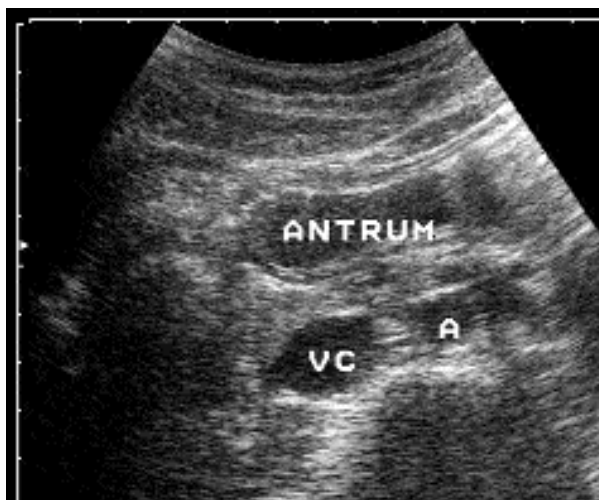


Fig. 13: Stomaco di soggetto con gastrite cronica da *H. pylori*: a livello dell'antrum gastrico ristagno liquido, con spasmo ed ispessimento delle pareti.

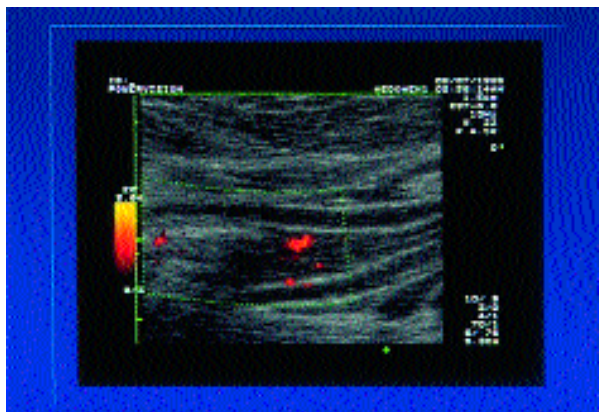


Fig. 14: Stomaco di soggetto con gastrite cronica *H. pylori* positiva. Evidente ispessimento diffuso delle pareti dell'antrum gastrico

I reperti ecografici sopra descritti venivano confermati da un secondo esaminatore in cieco, con buona concordanza, e la combinazione dei 3 segni era associata in modo significativo alla presenza dell'*H. pylori*(20).

Se questi reperti saranno confermati anche con studi di eradicazione, il ruolo dell'ecografia potrebbe ulteriormente essere esteso non solo all'esclusione di cause epatobiliari o pancreatiche della dispepsia, ma anche come prima tappa alla

diagnostica delle malattie gastroduodenali associate all'infezione da *H. pylori*.

Ciò rende evidente che non solo gli specialisti internisti e gastroenterologi, ma anche coloro che si occupano di ecografia e soprattutto i medici di base, devono conoscere i protocolli di diagnosi e trattamento della dispepsia più aggiornati, ricordando che il fine ultimo di ogni valutazione costo/beneficio non è quello dell'ottimizzazione economica del singolo trattamento, bensì quello del miglioramento dello stato di salute generale della popolazione.

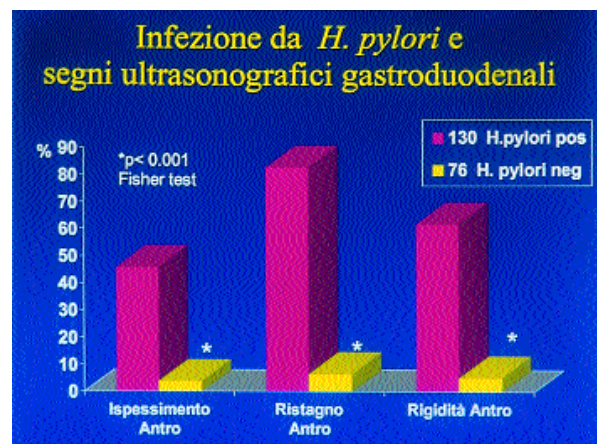


Fig. 15: Associazione dei 3 segni ultrasonografici con l'infezione da *H. pylori*.

Proprio con tale spirito a Maastricht nel 1996 fu tenuta una Consensus Conference per delineare le linee di procedura diagnostica e terapeutica per i soggetti con malattie gastroduodenali associate all'infezione da *H. pylori*(21). Sono state proposte una serie di raccomandazioni per le varie condizioni sopracitate, accompagnate dalle rispettive evidenze scientifiche di maggiore o minore rilevanza (Fig. 16).

Malattia	*Raccomandazione (valutazione globale)	°Evidenza scientifica
Ulcera duodenale/gastrica (attiva e non)	1	A
Linfoma B-MALT	1	A
Gastrite con anomalita' severa	1	B
Resezione per early gastric cancer	1	B
Dispepsia funzionale	2	C
Familiarita' per cancro gastrico	2	C
M. da reflusso long term PPI	2	B
Terapia con FANS	2	C
Resezione per ulcera peptica	2	B
Individui asintomatici	3	C
Malattie extragastriche	3	C

\*1 raccomandato, 2 consigliabile, 3 incerto; °A: inequivoca, B: di sostegno, C: equivoca

Fig. 16: Le linee guida europee per la gestione delle condizioni associate all'infezione da *H. pylori*: il Maastricht Consensus Report.

## SCHEMI CLINICI

L'**obiettivo** che si pone un trattamento eradicante per un'infezione così diffusa e persistente è che si ottenga oltre l'80% di successo calcolato su tutto il gruppo dei soggetti entrati nel programma di trattamento, mediante uno schema semplice, ben tollerato e privo di effetti collaterali. I **metodi** sono costituiti, al momento, dalla combinazione di un inibitore della pompa protonica (poiché i composti di questa classe posseggono un'attività antibatterica intrinseca "in vitro", diversamente dagli H2-antagonisti), e di 2 o più antibiotici attivi a livello della mucosa gastrica, che vengono potenziati nel loro effetto battericida dagli IPP, con meccanismi ancora non del tutto chiariti. Va ricordato che i fattori che influenzano il successo di una terapia eradicante sono costituiti dalla compliance del paziente, dalla resistenza primaria e secondaria ai diversi antibiotici da parte di *H. pylori*, che varia in differenti aree geografiche, e per finire dalla carica e dalla virulenza dei ceppi batterici in questione (Fig. 17).

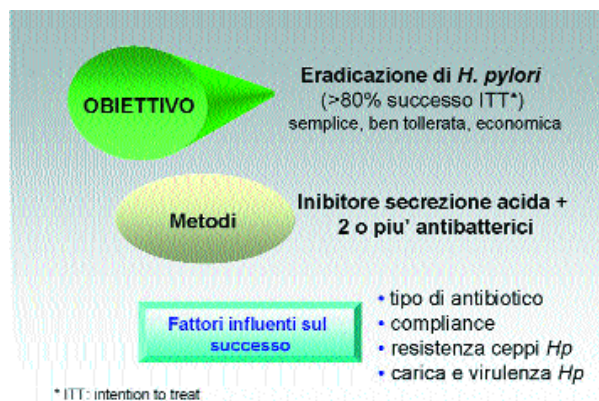


Fig. 17: Obiettivi, metodi e fattori influenti sul successo della terapia eradicante secondo il Maastricht Consensus Report 1966.

I farmaci che hanno dato i migliori risultati, e che quindi rappresentano la prima scelta, nella terapia eradicante sono omeprazolo, lansoprazolo e pantoprazolo per gli IPP, associati alla combinazione di amoxicillina e claritromicina o amoxicillina ed imidazolici (metronidazolo o tinidazolo), per una settimana.

Fra gli antibiotici l'amoxicillina non ha mai dato problemi di resistenze, anche se dal 1999 sono stati descritti alcuni ceppi moderatamente resistenti ad essa, mentre gli imidazolici presentano tassi variabili tra il 10% in alcuni paesi del Nord Europa ed il 70% di alcuni paesi del Sud-Est asiatico. La claritromicina presenta bassi tassi di resistenza primaria, compresi tra il 5% ed il 10%, ma si sta assistendo ad un suo incremento, dovuto all'impiego estensivo dei macrolidi nella popolazione generale per il trattamento delle infezioni respiratorie. Poiché inoltre ad essa si può

verificare anche una resistenza secondaria, dovuta ad una mutazione sviluppatasi a livello del gene 23S rRNA in alcuni ceppi di *H. pylori* durante un trattamento, è bene impiegarla solo in aree ove la resistenza primaria è al di sotto del 10-15%, pena l'ottenimento di scarse percentuali di eradicazione (Fig. 18).

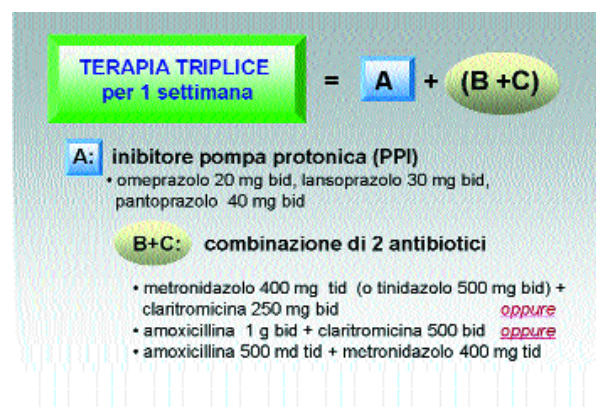


Fig. 18: Schemi di prima scelta per il trattamento eradicante l'infezione da *H. pylori* secondo il Maastricht Consensus Report 1966.

In caso di **fallimento del primo ciclo di trattamento**, o di seconda scelta per **casi particolari** in cui si preveda una elevata resistenza batterica primaria, ceppi assai virulenti ed ad alta carica, il Maastricht Consensus propone l'uso della quadruplica terapia per 7 giorni con IPP associati a bismuto colloidale e 2 antibiotici, quali un imidazolico e una tetraciclina. Questo protocollo garantisce risultati ancora migliori rispetto alla triplice con IPP, poiché ottiene percentuali di eradicazione oltre il 95% (90% anche in caso di ceppi resistenti al metronidazolo), pur se al prezzo di una maggiore difficoltà nella posologia e di un maggior numero di effetti indesiderati. Inoltre è stato consigliato di non impiegarla se si sospetti una mancata eradicazione dovuta a resistenza al metronidazolo: per questi casi dovrebbe essere tenuto di riserva un protocollo basato sulla claritromicina.

A questo proposito va segnalata la triplice a base di amoxicillina, claritromicina e RBC, un composto sintetico ottenuto dall'unione del bismuto con la ranitidina HCl e citrato, che sembra possedere un'azione sinergica con la claritromicina ed essere in grado di superare la resistenza alla stessa claritromicina da parte di alcuni ceppi di *H. pylori*. Al tempo del Maastricht Consensus non erano ancora disponibili studi controllati sufficienti per validare questo ciclo, ma recentemente una revisione degli ultimi risultati pubblicati in letteratura ha consentito di confermare le aspettative e di poter inserire tale



**SCHEMI CLINICI**

ciclo nel gruppo di quelli efficaci e ben tollerati(22).

Infine è importante ricordare che anche recenti studi di **farmacoeconomia** sono stati pubblicati a favore di un ampio uso delle terapie eradicanti l'*H. pylori*, poiché sia per le ulcere di nuova diagnosi, che per quelle trattate a lungo termine, esse consentono di ridurre morbilità e costi, anche se, come detto in precedenza, in alcuni casi si nota la comparsa di una sintomatologia da MRGE (Fig. 19).

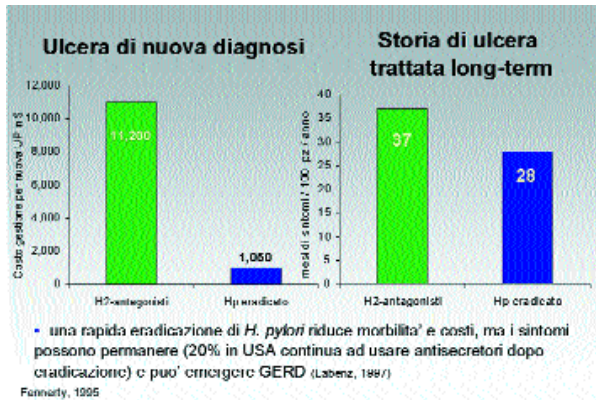


Fig. 19: Riduzione dei costi del trattamento e dell'insorgenza di sintomi nei soggetti con ulcera peptica eradicati da *H. pylori* vs. coloro trattati con inibitori della secrezione acida.

Nello schema che segue si osserva che si distribuiscono in modo proporzionato all'eradicazione, con triplice terapia e per pochi giorni di trattamento, la riduzione delle settimane/anno con ulcera e dei costi, rispetto al vecchio schema di trattamento a lungo termine con H2-antagonisti e del più recente con IPP, anche di tipo intermittente. Ciò nell'ottica del miglioramento dello stato generale di salute dell'intera popolazione e non del singolo individuo (Fig. 20).

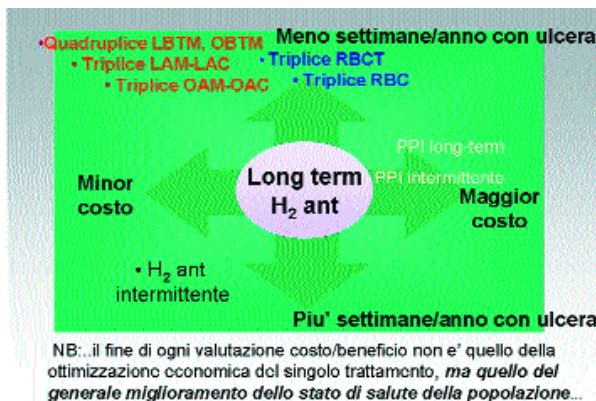


Fig. 20: Riduzione dei costi del trattamento e del numero delle settimane/anno con ulcera nei soggetti trattati con triplice e quadruplici terapia

eradicante vs. coloro trattati con inibitori della secrezione acida (H2-antagonisti e IPP).

In conclusione, poiché gli stessi risultati legati all'eradicazione di *H. pylori* in termini di rapporto costo/beneficio, vengono ottenuti anche per quanto riguarda la dispepsia (Fig. 21).

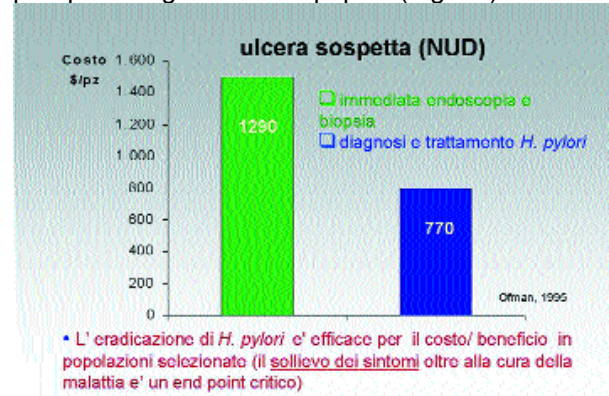


Fig. 21: Riduzione dei costi del trattamento nei soggetti con NUD trattati con eradicazione di subito dopo la diagnosi non invasiva di infezione da *H. pylori* vs l'approccio classico con immediata endoscopia e biopsia.

Il Maastricht Consensus Report propone un protocollo di approccio diagnostico e terapeutico non invasivo alla dispepsia, cui riteniamo si possa ipotizzare di aggiungere anche l'impiego della diagnostica ecografica, se saranno confermati i suggestivi dati preliminari del valore diagnostico dei segni di ispessimento delle pareti gastriche e di ristagno liquido dell'antro (Fig. 22).

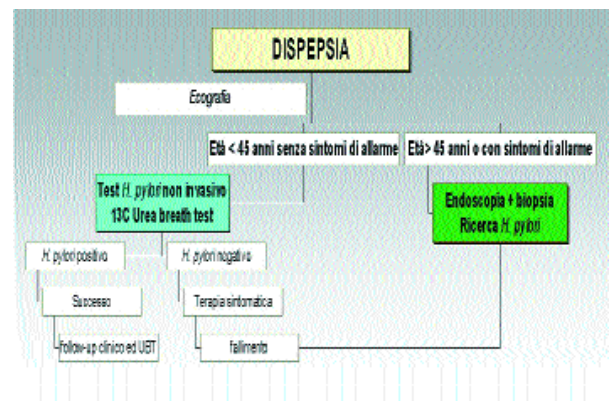


Fig. 22: Flow chart per la diagnosi di dispepsia.

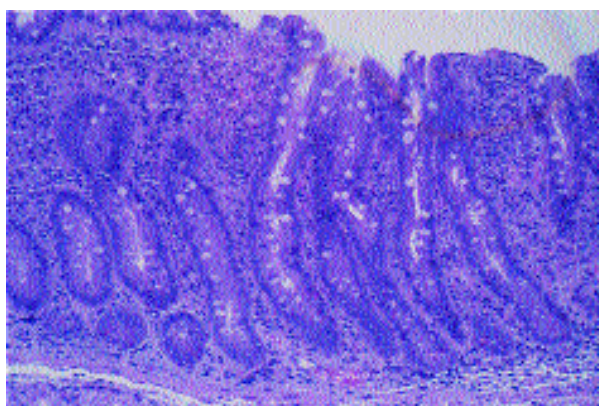
**LA MALATTIA CELIACA**

La malattia celiaca (MC) viene definita come una enteropatia cronica che si realizza in seguito al contatto col glutine introdotto con la

## SCHEMI CLINICI

*dieta in individui geneticamente predisposti.* Di essa sono descritte la forma **attiva o non trattata**, a sua volta suddivisa in **tipica** (con s. da malassorbimento), **atipica** (o subclinica) e **silente** (o asintomatica), e la forma **trattata**, propria dei soggetti in cui la dieta priva di glutine ha ripristinato la normale architettura intestinale.

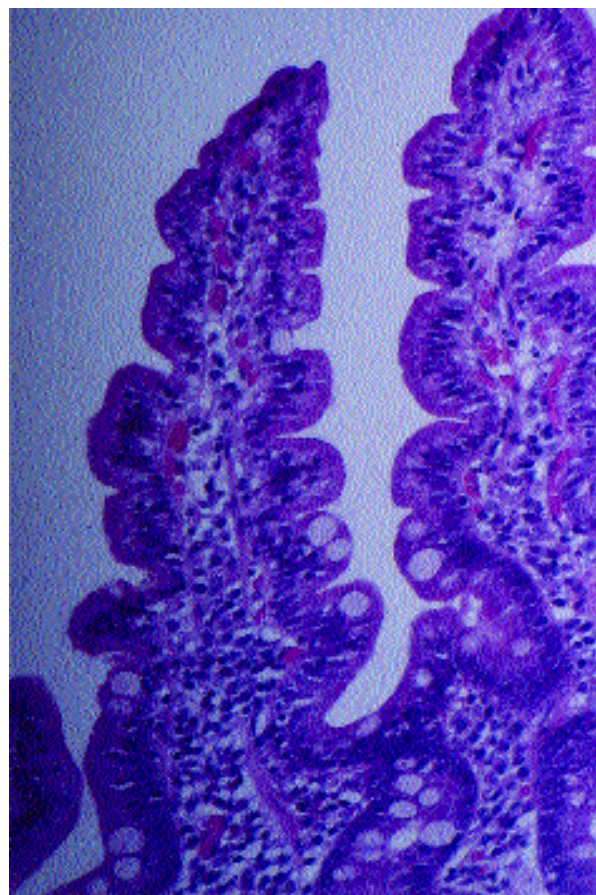
Il riconoscimento di questa malattia, che sul piano epidemiologico è assai più diffusa di quanto fosse descritto nei vecchi studi in letteratura basati sui casi diagnosticati, passando da una prevalenza attesa nell'adulto di 1/2000 ad 1/500(23), va attentamente effettuato dagli specialisti gastroenterologi e dagli internisti per l'elevato rischio che essa presenta di evoluzione in complicanze maligne, come il carcinoma ed il linfoma intestinale. Mentre lo **screening** si basa sulla determinazione degli anticorpi antigliadina (AGA) e di quelli antiendomizio (EMA, la cui specificità per MC è praticamente del 100%), la **diagnosi** della MC è, per definizione, istopatologica, e richiede 2 biopsie intestinali di cui una, con il malato a dieta libera, deve mostrare le tipiche lesioni intestinali suggestive di MC (atrofia dei villi intestinali, ipertrofia delle cripte ed aumento dell'infiltrato linfocitario intraepiteliale) (Fig. 23) ed una dopo alcuni mesi dall'introduzione della dieta aglutinata, che deve mostrare la regressione delle predette lesioni.



*Fig. 23: Biopsia intestinale di soggetto con malattia celiaca. Sono ben evidenti le tipiche alterazioni indotte dal glutine introdotto con la dieta nella mucosa dell'intestino tenue: atrofia dei villi, ipertrofia delle cripte, incremento dell'infiltrato linfocitario intraepiteliale. (Ematossilina Eosina, x 160).*

Poiché sono stati descritti alcuni segni endoscopici a livello del duodeno (riduzione in altezza o scomparsa delle pliche di Kerkring e incisure sulle pliche duodenali) tipici della malattia celiaca, è di rilievo conoscere che le recenti tecniche ecografiche Doppler possono aggiungere ulteriori spunti diagnostici a tale difficile condizione. Infatti, sulla base dell'ipotesi che nella MC vi fosse una profonda modifica del

microcircolo della mucosa, a causa dell'atrofia che fa venire a mancare i numerosissimi vasi delle digitazioni villari intestinali (Fig. 24), alcuni autori hanno dimostrato che nell'arteria mesenterica superiore dei celiaci in fase attiva vi è un aumento della velocità media di flusso e della velocità di telediastole, con una riduzione del "pulsatility index"(24).



*Fig. 24: Mucosa intestinale normale: nell'asse del villo numerosi vasi sanguigni (Ematossilina Eosina, x 640).*

Tale fenomeno realizza quindi, nei pazienti con MC attiva, un circolo iperdinamico mesenterico: il rilievo clinico che va sottolineato anche per l'esperto di ecografia addominale è che tale incremento si riduce dopo dieta aglutinata, completando così in modo preciso l'ipotesi fisiopatologica e fornendo un importante spunto diagnostico che si aggiunge a quelli di tipo morfologico, genetico ed immunologico di questa affascinante malattia.

## SCHEMI CLINICI

## BIBLIOGRAFIA

1. Spechler S.J.: Complications of gastroesophageal reflux disease. In: Castell DO. The esophagus. Boston MA; Little, Brown and Company, 1995. P. 533-546.
2. McDougall N.I., Johnston B.T., Collins J.S.A., et al.: Disease progression in gastro-oesophageal reflux disease as determined by repeat oesophageal pH monitoring and endoscopy 3-4.5 years after diagnosis. *Eur J Gastroenterol Hepatol* 1997; 9: 1161-67.
3. Kuipers E.J., Lundell L., Klinkenberg-Knol E.C., et al.: Atrophic gastritis and *Helicobacter pylori* infection in patients with reflux esophagitis treated with omeprazole or fundoplicatio. *N Engl J Med* 1996; 334: 1018-1022.
4. Labenz J., Blum A.L., Bayerdörffer E., et al.: Curing *Helicobacter pylori* infection in patients with duodenal ulcer may provoke reflux esophagitis. *Gastroenterology* 1997; 112: 1442-1447.
5. Peghini P.L., Katz P.O., Gilbert J., et al.: Ranitidine controls nocturnal gastric acid breakthrough on omeprazole: a controlled study in normal subjects. *Gastroenterology* 1998; 115: 1335-9.
6. Jones R.H., Lydeard S.: Prevalence of symptoms of dyspepsia in the community. *Br Med J* 1989; 298: 30-2.
7. Blaser M.J.: *Helicobacter pylori* phenotypes associated with peptic ulceration. *Scand J Gastroenterol* 1994; 29 (Suppl 205):1-5.
8. Bayerdörffer E., Neubauer A., Rudolph B., et al.: Regression of primary gastric lymphoma of mucosa-associated lymphoid tissue type after cure of *Helicobacter pylori* infection. *Lancet* 1995; 345: 1591-4.
9. Forman D.: The prevalence of *Helicobacter pylori* infection in gastric cancer. *Aliment Pharmacol Ther* 1995; 9(Suppl 2): 77-84.
10. Patel P., Gasbarrini G., Pretolani S., et al.: Extradigestive diseases and *Helicobacter pylori* infection. *Curr Opin Gastroenterol* 1997; 13(Suppl 1):52-5.
11. Pasceri V., Cammarota G., Patti G., et al.: Association of virulent *Helicobacter pylori* strains with ischemic heart disease. *Circulation* 1998; 97: 1675-9.
12. Gasbarrini A., Serricchio M., Tondi P., et al.: Association of *Helicobacter pylori* with Raynaud phenomenon. *Lancet* 1996; 348: 966-67.
13. Pretolani S., Bonvicini F., Gasbarrini G.: Epidemiology. In: *Helicobacter pylori* An Atlas. London; Science Press Ltd, 1996. P. 2.1-2.6.
14. Gasbarrini G., Pretolani S., Bonvicini F., et al.: A population based study of *Helicobacter pylori* infection in a european country. The San Marino Study. Relations with gastrointestinal diseases. *Gut* 1995; 36: 838-844.
15. Rothenbacher D., Bode G., Adler G., et al.: Use of commonly prescribed antibiotics is not associated with prevalence of *Helicobacter pylori* infection in adults. *Scand J Gastroenterol* 1997; Nov; 32(11):1096-9.
16. Valle J., Kekki M., Sipponen P., et al.: Long-term course and consequences of *Helicobacter pylori* gastritis. Results of a 32-years follow-up study. *Scand J Gastroenterol* 1996; 31: 546-50.

## SCHEMI CLINICI

17. Pretolani S., Figura N., Cariani G., et al.: Acute upper gastrointestinal bleeding (UGIB) is associated with cytotoxic *Helicobacter pylori* infection in the emergency department. *Gut* 1998; 43(Suppl 2) A113.
18. Haruma K., Okamoto S., Kawaguchi H., et al.: Reduced incidence of *Helicobacter pylori* infection in young Japanese persons between the 1970s and the 1990s. *J Clin Gastroenterol* 1997 Dec; 25(4):583-6.
19. Fischbach W., Tacke W., Greiner A., et al.: Regression of immunoproliferative small intestinal disease after eradication of *Helicobacter pylori*. *Lancet* 1997; 349: 31-2.
20. Pretolani S., Arienti V., Bonvicini F., et al.: Association of *Helicobacter pylori* infection with gastroduodenal ultrasonographic signs. DDW annual conference 1999, Orlando; A 474: 2616.
21. The European *Helicobacter Pylori* Study Group. Current European concepts in the management of *Helicobacter pylori* infection. The Maastricht Consensus Report. *Gut* 1997; 41:8-13.
22. Gasbarrini G., Malfertheiner P., Deltenre M., et al.: New concepts concerning management of *Helicobacter pylori* infection: 2 years after the Maastricht Consensus Report. *It J Gastroenterol Hepatol* 1998; 30(Suppl 3): S244-7.
23. Corazza G.R., Andreani M.L., et al.: The smaller size of the "celiac iceberg" in adults. *Scand J Gastroenterol* 1997b; 32: 917-9.
24. Arienti V., Califano C., Brusco G., et al.: Doppler ultrasonographic evaluation of splanchnic blood flow in coeliac disease. *Gut* 1996; 39: 369-73.