

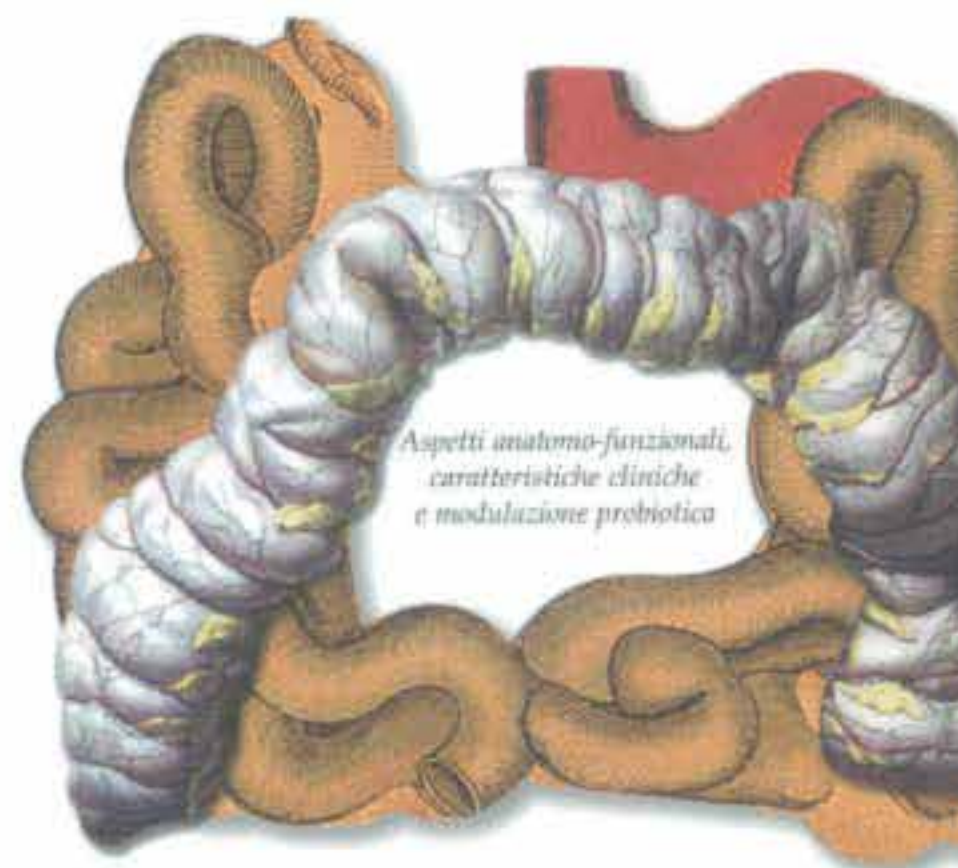
FRANCESCO CAPPELLO è Professore Associato di Anatomia Umana presso l'Università degli Studi di Palermo. Inoltre, è Associato all'Istituto di Biofisica del Consiglio Nazionale delle Ricerche e componente del Comitato Scientifico dell'Istituto "Paolo Sotgiu" di Lugano. Infine, è Direttore Scientifico dell'Istituto Euro-Mediterraneo di Scienza e Tecnologia. Presso l'Università di Palermo è referente del Dottorato di Ricerca in Medicina Sperimentale e Molecolare. Editore e revisore di numerose riviste scientifiche, è stato invitato varie volte a relazionare a congressi internazionali su temi inerenti la risposta delle cellule e dei tessuti allo stress.

GIOVANNI TOMASELLO è Professore Aggregato di Chirurgia Generale presso l'Università degli Studi di Palermo. È inoltre Responsabile di Sezione di Studio presso l'Istituto Euro-Mediterraneo di Scienza e Tecnologia. Medico Chirurgo, Specialista in Chirurgia Generale (ibidem), i suoi ambiti prevalenti di attività scientifica e professionale sono quelli delle malattie infiammatorie dell'intestino e dell'endoscopia digestiva. È autore di numerose pubblicazioni scientifiche. Fa parte del Collegio dei Docenti del Dottorato di Ricerca in Medicina Sperimentale e Molecolare.

MARCELLO ROMEO è Medico Chirurgo, Specialista in Chirurgia Toracica, perfezionato in Senologia Clinica. Ha conseguito il Master Internazionale Universitario di II Livello in Fitoterapia. Attualmente è dottorando in Medicina Sperimentale e Molecolare presso il Dipartimento di Biomedicina e Neuroscienze dell'Università degli Studi di Palermo. Svolge le funzioni di Direttore Sanitario dell'AA Group Medical Service. È un esperto di Medicina Biointegrata e Antiaging e Fitoterapeuta.

Francesco Cappello  
Marcello Romeo  
Giovanni Tomasello  
*[a cura di]*

## La Malattia Diverticolare del Colon



*Aspetti anatomo-funzionali,  
caratteristiche cliniche  
e modulazione probiotica*

Experientia  
*De Arte Medendi*

*Gli Autori dedicano questo volume a*  
**Maurizio Bellavia**  
*giovane, brillante ricercatore,  
prematuramente scomparso.  
Un male incurabile  
l'ha spento in poche settimane;  
tuttavia acceso e vivo permane il ricordo  
che ha lasciato nella comunità scientifica  
cui faceva parte.  
Il nostro sforzo è adesso teso  
a perpetuare, con gesti concreti, la memoria.*



Capisocietà per i registri anagrafici  
e per la banca di accompagnamento  
S.P.A. 00100/20 n. 027 an. 4 r.r.v.  
NON DIVULGARE AL PUBBLICO

La malattia diverticolare del colon: aspetti anatomico-funzionali, caratteristiche e modulazione probiotica / a cura di Francesco Cappello, Marcello Romen, Giovanni Tomasello; prefazione di Aldo Gerbino; prologo di Massimo Cocchi. - Bagheria: Plumelia, 2013.

(Esperientia: de arte modendi)

ISBN 978-88-98731-02-2

1. Colon - Malattie.

616.3 CDD-22

SBN Pa00263657

CIP - Biblioteca centrale della Regione siciliana "Alberto Bombace"

La pubblicazione di questo volume è stata realizzata con il contributo della Società BROMATECH S.R.L., MILANO

Francesco Cappello  
Marcello Romeo  
Giovanni Tomasello  
[a cura di]

# La Malattia Diverticolare del Colon

*Aspetti anatomo-funzionali,  
caratteristiche cliniche e modulazione probiotica*

*Prefazione*  
di Aldo Gerbino

*Prologo*  
di Massimo Cocchi

- PREFAZIONE
- 9 Intus, Intestinum  
*Aldo Gerbino*
- PROLOGO
- 13 L'asse intestino-cervello e l'umore  
*Massimo Cocchi*
- INTRODUZIONE
- 17 *Giovanni Tomasello*
- CAPITOLO I
- 21 Anatomia clinica dell'Intestino Crasso  
*Francesca Rappa, Maurizio Bellavia, Francesco Cappello*
- Introduzione
  - Cenni di Embriologia
  - Organizzazione strutturale della parete
  - Aspetti macroscopici, topografici e clinici dei singoli tratti
  - Il cieco
  - L'appendice vermiforme
  - Il colon
  - Il retto
  - Cenni di Anatomia funzionale
  - Bibliografia*
- CAPITOLO II
- 37 Aspetti clinici della Malattia Diverticolare  
*Giovanni Tomasello, Provvidenza Damiani, Attilio Ignazio Lo Monte, Maurizio Bellavia*
- Generalità
  - Epidemiologia
  - La diverticolosi del colon destro
  - Aspetti etiopatologici
  - Segni e sintomi clinici
  - La malattia diverticolare complicata dall'abuso di antibiotici e disinfettanti intestinali
  - Diagnostica di laboratorio e strumentale
  - Conclusioni
  - Bibliografia*



## 57 Microbiota intestinale e Modulazione probiotica

Marcello Romeo, Maurizio Bellavia

Il microbiota intestinale: definizione e funzioni in condizioni fisiologiche e patologiche

Generalità sulla Malattia Diverticolare e cenni sugli attuali presidi terapeutici

Attuali indicazioni al trattamento complementare probiotico della Malattia Diverticolare del colon

Conclusioni: l'uso dei probiotici nel trattamento e prevenzione della Malattia Diverticolare

Bibliografia

## Intus, Intestinum

di Aldo Gerbino

Quale Colon si chiama, e unito stassi  
Coll'Omento, diverse in lui serbando  
Cellule, Conisenti nominate,  
Per tardar delle Fecci la discesa.

[L. F. Anderlini, da *L'Anatomico in Parnaso*, 1739]

*Intus*, sta per "dentro": quell'interno, *intestinum* dunque, posto ad indirizzo di quel «tubo entro un tubo» già presente nel phylum di lontanissimi vermetti filiformi già forniti di un ano (proctodeati), i Nemerterea o Rincoceli, nei quali è presente un rudimentale apparato digerente in forma tubulare. Un tubo in cui si proietta, nella realtà evolutivistica dei metazoi, l'intimo podio organico dove avvengono, per eterotrofia, profonde trasformazioni biochimiche. Tali trasformazioni stabiliscono, nei primati e quindi nell'uomo, il loro circuito evolutivo tra la quarta e la decima settimana di sviluppo. Il mato dal bottone entodermico multipotenzialità espressa dal splancnopleura, è, come mico della nutrizione propria frontiera morfo-destino nutrizionale, fatto chimiche, interazioni la particolare suggestione cato complesso neurogeno l'architettura intestinale, e, quei miliardi e miliardi di nell'individuo adulto il intestinale. È proprio dalla quarrenziando gli epitelioцити del-rispettivamente originati dal pri-e del proctodeo: prime basi mor-tra l'intestino e il cervello. Ed è



ricorda in prologo il biochi-Massimo Cocchi, una vera e dinamica, proiettata al suo di scambi, di modulazioni microambientali, e, di quel-umorale, dettata dall'intri-a sostegno funzionale del-non certo per ultimo, di abitatori che costituiscono monumentale microbiota ta settimana che si vanno diffe-l'estremità cefalica e caudale, mitivo ectoderma dello stomodeo fologiche di un vero e proprio asse alla decima settimana in cui assi-

stiamo ad una curiosa danza organogenetica antioraria che prende il via dal rientro, in addome, dell'intestino medio. Ciò accade anche per la volumetrica riduzione dei grossi parenchimi (fegato, reni), nonché per il conseguente ingrandimento della stessa cavità addominale: un tenue, inizialmente formatosi dal lembo craniale, fa infatti ritorno, per primo, in tale cavo, disponendosi dietro l'arteria mesenterica superiore e occupando, in tal modo, la parte più centrale dell'addome. Poi, ecco che fa ritorno il crasso dopo avere assolto ad un'ulteriore rotazione di 180° (in senso antiorario), per porsi comodamente a destra di questa cavità. Qui, il colon ascendente assume clamorosa evidenza in virtù del cospicuo allungamento della parete posteriore dell'addome, mentre, durante la fusione del mesentere con il peritoneo parietale, va ad occupare la definitiva locazione retroperitoneale.

Su tali essenziali movimenti per la futura vita di relazione gli FGFs, cioè i fattori di crescita fibroblastica, appaiono fortemente coinvolti in quella che viene definita la "configurazione assiale antero-posteriore dell'intestino", e i cui segnali FGF-4 ectomesodermici rappresentano gli induttori privilegiati dell'entoderma, insieme alle attivine (TGFβ) che svolgono, invece, la loro azione sull'entoderma fungendo da veloci avviatori temporo-spaziali dell'intestino. Il letto di tale traffico molecolare che coinvolge il colon (dall'intestino medio: l'ascendente e il trasverso per la metà destra fino ai due terzi, e il trasverso per il terzo sinistro; dall'intestino posteriore: il discendente e il sigmoideo) è rappresentato dall'arteria mesenterica superiore e da quella inferiore. D'altronde le anomalie intestinali di tali processi di rotazione (malrotazioni: Ostruzione duodenale; Volvolo dell'intestino medio; Rotazione inversa), sono un chiaro esempio dell'importanza evolutiva di tale meccanismo per un corretto adeguamento con l'ambiente. In tale angioarchitettura un ricco e polimorfo *ensemble* cellulare, adatto per animali eterotrofi, è costituito da cellule Assorbenti o Enterociti dotate di un denso glicocalice, da cellule di Paneth site nel fondo delle cripte di Galeazzi-Lieberkühn e portatrici di lisozima e zinco, da cellule isoprismatiche del fondo delle cripte, cellule M perifollicolari con microvilli poste tra gli 'infolding', cellule dei nidi staminali, da cellule mucipare caliciformi e cellule Caveolate così dette per le tipiche 'caveolae apicali' adatte ad una probabile funzione chemiocettoriale (?), da cellule EnteroEndocrine secretrici di peptidi, polipeptidi e ammine: cellule G [Gastrina]; D [Somatostatina]; EC [Serotonina; Substantia P; Endorfina; Motilina]; S [Secretina]; C [CCK-Colecistochinina]; K [GIP-Peptide Inibitorio Gastrico]; D/1 [VIP-Peptide Vasoattivo Intestinale]; P [Bombesina, peptide microsintetico; Glucagone; Glucocorticoide; Neurotensina; Urogastrone]; tutte testimoniano della complessità citomeccanica già messa in moto dalle iniziali ricerche del 1961 di David Miller e Robert K. Crane con l'isolamento dell'Orletto a Spazzola, o di Milton M. Weiser sulla citolocalizzazione di ben nove aree cellulari funzionalmente differenziate nel compartimento

apice/crypta. È non ultimo sulla funzione del sistema "GALT/APC Cells/Placche di Peyer" e delle cellule M, per il loro contenuto linfoplasmacellulare e quindi secretivo di IgM, IgE e IgA: fondamentale per una eubiosi del microbiota, dimostrando, come nel caso di interventi infiammatori cronici, tale stato di sofferenza tissutale contribuisca all'instaurarsi e al reversibile mantenimento di temibili disbiosi.

Per tali percorsi la morfologia funzionale curata dall'anatomista Francesco Cappello, la clinica esposta dall'esperienza di Giovanni Tomasello attraverso i vari aspetti della malattia diverticolare così incidente nei paesi industrializzati (dal 30% al 40% dei pazienti opportunamente indagati), e la regolazione delle disbiosi con probiotici come il *Lactobacillus rhamnosus* (il Gram+ più saggiato dalla ricerca, come per il ceppo brevettato da Sherwood Gorbach e Barry Goldin nel 1985), conferiscono al ruolo ulteriormente potenziato da Bravo, Forsythe e Chew nel 2011, ulteriore valore d'indagine all'esposizione dei dati promossi da Marcello Romeo e Maurizio Bellavia. Va rilevato come le molteplici forme di patologie diverticolari costituiscono espressione d'una franca mutazione dei rapporti simbiotici tra il microbiota e quell'intricato sistema sotteso tra le strutture vasculo-nervose e il ricco paesaggio citumorale di questo complesso ambiente organico.

A.G.  
Professore Ordinario di Istologia ed Embriologia  
Dipartimento di Biomedicina Sperimentale e Neuroscienze Cliniche (BioNeC)  
Università degli Studi di Palermo

## L'Asse Intestino-Cervello e l'Umore

di Massimo Cocchi

Quando si affrontano complesse argomentazioni di ricerca, a volte, si possono perdere di vista le regole che governano un sistema biologico e viene spontaneo addentrarsi in speculazioni sempre più sottili e profonde dalle quali è difficile risalire al percorso che abbraccia tutto il fenomeno.

Succede anche che certe relazionalità funzionali e/o certi aspetti molecolari possono indurre a scambiare la responsabilità primaria di certi accadimenti patologici. Su questo difficile terreno si sviluppa l'intrigo delle relazioni cervello-intestino.

La complessità dei fenomeni che coinvolgono l'asse cervello-intestino, nonostante la numerosità dei lavori, rimane ancora un "oggetto" di desiderio scientifico. Molte evidenze depongono non solo per un asse diretto ma anche per relazioni fra cervello e intestino di tipo indiretto. Una per tutte, ad esempio, il concetto di viscosità della membrana che può condizionare l'uptake della serotonina sia a livello del neurone centrale sia del neurone intestinale<sup>1,2</sup>. Ciò mette in gioco una serie di fenomeni indipendenti che si esprimono in patologie manifeste e peculiari sia a livello centrale (Disordini dell'Umore) sia a livello periferico (Infiammazione).

I rapporti fra cervello e intestino e le interazioni con il microbiota intestinale sono, oggi, argomenti d'interesse e di ricerca da parte di molti ricercatori e vantano un'autorevole letteratura scientifica<sup>3,4</sup>. L'elevata incidenza di fenomeni depressivi (uni/bipolari) nei soggetti con patologie infiammatorie intestinali ha ulteriormente sollecitato la ricerca in direzione di un possibile collegamento che vede come attore principale l'asse cervello-intestino<sup>5</sup>. La materia è certamente molto complessa e si presta a considerazioni concettuali speculative che, a volte, sembrano volere disegnare una sorta di percorso definitivo del/dei collegamenti cervello-intestino, soprattutto nei disordini dell'umore, tuttavia, si percepiscono momenti di passaggi e d'interpretazioni che non sono ancora del tutto convincenti ed esaustivi.



La capacità del microbiota intestinale di comunicare con il cervello, e quindi di modulare il comportamento, sta emergendo come concetto di salute e malattia. Il microbiota enterico interagisce con l'ospite per formare relazioni essenziali che regolano l'omeostasi. La specifica modulazione del microbiota intestinale potrebbe essere un'utile strategia per il trattamento dei disordini legati allo stress e per la modulazione degli aspetti di comorbidità infiammatoria dell'intestino, cioè, in particolare, le sindromi a base infiammatoria dell'intestino. Recentemente Bravo *et al.*<sup>8</sup> hanno dimostrato una specifica, mai prima dimostrata, modificazione neurochimica indotta attraverso la modulazione del microbiota intestinale utilizzando un probiotico, il *Lactobacillus rhamnosus*. L'evidenza sperimentale ha dimostrato che esso riduce l'espressione RNAm del GABA<sub>A</sub>-2 nella corteccia prefrontale e nell'amigdala mentre alza il GABA<sub>A</sub>-2 nell'ippocampo.

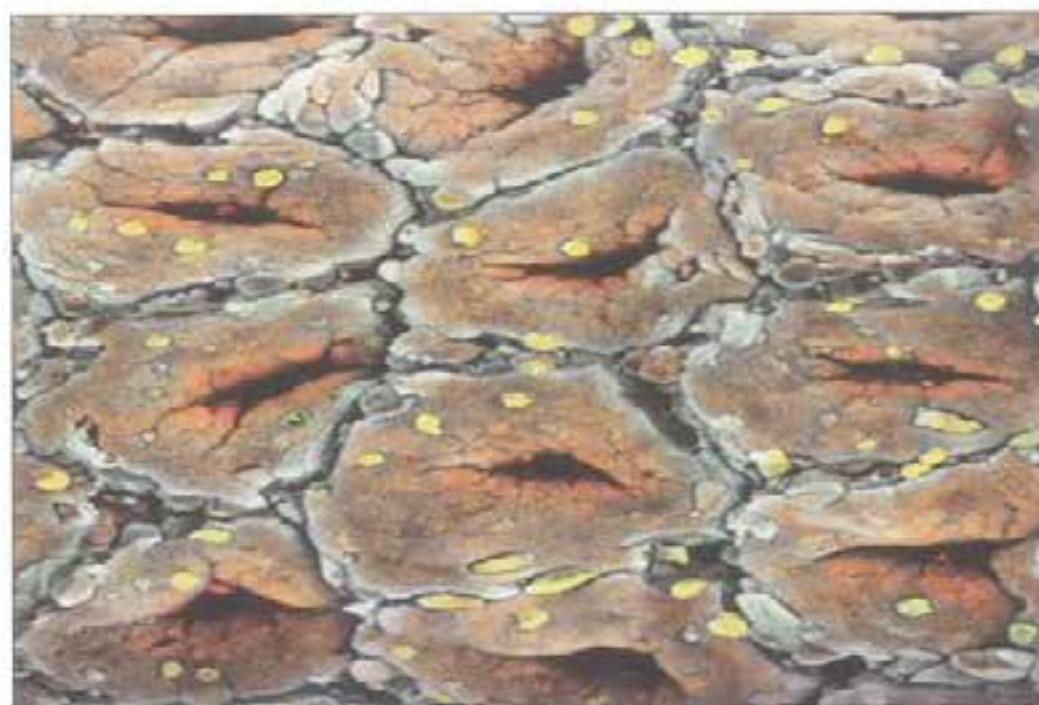
Il *Lactobacillus rhamnosus* ha migliorato gli effetti neurochimici e comportamentali nel ratto non vagotomizzato rispetto al ratto che ha subito vagotomia, dimostrando che il vago può essere una via di comunicazione modulatrice fra i batteri intestinali e il cervello. L'esperimento condotto da Bravo *et al.* evidenzia l'importante ruolo dei batteri nella comunicazione bi-direzionale dell'asse intestino-cervello e che taluni microrganismi possono essere un valido presidio in aggiunta alle classiche terapie dei disordini dell'umore.

In questo volume si affronta il delicato argomento della diverticolosi, sovente sottovalutata ma in realtà importantissima per la sua elevata incidenza come vera e propria patologia umana. Molte volte il riscontro è occasionale anche perché l'indagine strumentale per evidenziare la diverticolosi, come accade anche per altre patologie intestinali, è poco accetto dalle persone. Essa è, tuttavia, un'importante spia di una anomala condizione dell'intestino che si ripercuote sulle sue funzioni e molto spesso influenza anche la qualità stessa della vita delle persone, ben venga quindi questa importante puntualizzazione che esamina, analizza e suggerisce l'attenzione che bisogna avere per quelle condizioni che dall'intestino possono ripercuotersi nel cervello.

M.C.

Professore di Biochimica della Nutrizione  
Faculty of Human Sciences, Institute "Paolo Sotgiu"  
Quantitative and Quantum Psychiatry and Cardiology,  
L.U.de.S. University, Lugano, Switzerland  
Dipartimento di Scienze Mediche Veterinarie,  
'Alma Mater Studiorum', Università di Bologna

- <sup>1</sup> Cocchi M., Tonello L. (2010). *Biomolecular considerations in Major Depression and Ischemic Cardiovascular Disease*. "Central Nervous System Agents in Medicinal Chemistry", 10: 2, 97-107.
- <sup>2</sup> Tonello L., Cocchi M. (2010). *The Cell Membrane: Is it a Bridge from Psychiatry to Quantum Consciousness?* "NeuroQuantology", 8: 1, 54-60.
- <sup>3</sup> Abraham C., Cho J.H. (2009). *Mechanisms of Disease, Inflammatory Bowel Disease*. "N. Engl. J. Med", 361: 2066-2078.
- <sup>4</sup> Bellavia M., Damiano G., Gioviale M.C. *et al.* (2011). *Abnormal expansion of segmented filamentous bacteria in the gut, a role in pathogenesis of chronic inflammatory intestinal diseases?* "Rev. Med. Microbiol", 22: 45-47.
- <sup>5</sup> Arsenau K.O., Cominelli F. (2009). *Leukocytapheresis in ulcerative colitis, a possible alternative to biological therapy?* "Dig. Liver Dis", 41: 551-552.
- <sup>6</sup> Strober W., Fuss I., Mannon P. (2007). *The fundamental basis of inflammatory bowel disease*. "J. Clin. Invest", 117: 514-521.
- <sup>7</sup> Llopis M., Antolin M., Carol M. *et al.* (2009). *Lactobacillus casei downregulates commensal inflammatory signals in Crohn's disease mucosa*. "Inflamm. Bowel Dis", 15: 275-283.
- <sup>8</sup> Bravo J.A., Forsythe P., Chew M.V., Escaravage E., Savignac H.M., Dinan T.G., Bienenstock J., Cryan J.F. (2011). *Ingestion of Lactobacillus strain regulates emotional behavior and central GABA receptor expression in a mouse via the vagus nerve*. "Proc Natl Acad Sci", U S A. 108: 16050-5.



La malattia diverticolare è una patologia piuttosto frequente nella popolazione occidentale. È stimato che il 30-40% dei pazienti sottoposti ad indagini strumentali sull'apparato digerente presentino diverticoli al colon. Questi, nel 75% dei casi sono del tutto asintomatici.

La diverticolosi appare strettamente connessa allo stile di vita ed alle abitudini alimentari tipiche dei paesi occidentali. A seguito di questa preferenza geografica, gli Autori anglosassoni definiscono questa condizione patologica "a disease of Western civilization". La diverticolosi insorge solitamente nei soggetti adulti, il trend della malattia aumenta proporzionalmente con l'età; pur tuttavia, negli ultimi anni abbiamo osservato una inversione di tendenza e un coinvolgimento delle fasce più giovani.

In questo testo specialistico vengono affrontate da parte degli Autori, aventi una diversa estrazione scientifico-accademica, quelle nozioni di ordine morfologico, fisiopatologico e clinico di malattia. Fra gli elementi causali della malattia diverticolare primeggia il ruolo della dieta povera di fibre connessa alla stitichezza e all'obesità. La debolezza congenita delle pareti coliche sembra esercitare un chiaro ruolo concausale.

Il problema cruciale connesso alla presenza dei diverticoli è rappresentato dalla infiammazione mucosale del diverticolo (diverticolite). Questa a sua volta può condurre a tutta una serie di complicanze che necessitano l'immediato ricovero ospedaliero e l'intervento chirurgico d'urgenza. La flogosi diverticolare si correla a precise modificazioni dell'ambiente endoluminale quali l'aumento della pressione, la scarsa presenza di fibre e soprattutto alle alterazioni qualitative e quantitative della flora microbica residente, conosciuta come microbiota. Le più aggiornate acquisizioni scientifiche dimostrano che l'alterazione del microbiota - definita disbiosi - rappresenta l'evento trigger responsabile della attivazione del sistema linfatico intestinale mucosale - GALT (*Gut Associated Lymphoid Tissue*). Ciò innesca la sequenza di eventi di ordine immunitario e biumorale che sostengono "con forza e vigore" la flogosi mucosale: il diverticolo si infiamma e compare la diverticolite.

Il mantenimento dello stato di eubiosi intestinale diventa pertanto la condizione imprescindibile per mantenere il corretto trofismo e benessere mucosale. Queste acquisizioni di ordine etio-fisiopatologico consentono di aprire nuovi scenari applicativi per intravedere, nella oscurità visibile, protocolli terapeutici estremamente biocompatibili e privi di effetti collaterali, atti a prevenire la diverticolite.

L'impiego di batteri - definiti probiotici - essenziali per il benessere e la funzionalità intestinale, consente di mantenere quel corretto equilibrio microbico

saprofita, che protegge la mucosa da eventi flogistici. Sappiamo anche che la flogosi mucosale cronico-ricorrente implementa il rischio tumorale del tratto intestinale con la compartecipazione attiva del flora enteropatogena.

Il fattivo impegno a mantenere quello stato di eubiosi intestinale, unitamente alla regolare introduzione di fibre con la dieta, rappresenta quindi il messaggio prioritario, l'*end point*, di questo sforzo editoriale.

[*Giovanni Tomasello*]

Maurizio Bellavia  
Francesco Cappello  
Provvidenza Damiani  
Attilio Ignazio Lo Monte  
Francesca Rappa  
Marcello Romeo  
Giovanni Tomasello

## Anatomia clinica dell'Intestino Crasso

Francesca Rappa<sup>1,2</sup>, Maurizio Bellavia<sup>2</sup>, Francesco Cappello<sup>1,2</sup>

<sup>1</sup> Dipartimento di Biomedicina Sperimentale e Neuroscienze Cliniche, Sezione di Anatomia Umana "Emérico Luna", Università degli Studi di Palermo, via del Vespro 129; 90127, Palermo.

<sup>2</sup> Istituto Euro-Mediterraneo di Scienza e Tecnologia, Via Emérico Amari 123; 90139, Palermo.

## INTRODUZIONE

L'intestino è il tratto più lungo del canale alimentare ed è suddiviso in intestino tenue e intestino crasso. L'intestino crasso è lungo circa 1,5 metri e ha un diametro che varia dai 3,5 ai 7 cm, in relazione ai vari tratti in cui è suddiviso (fig. 1.1).

La sua lunghezza, il suo calibro e i suoi rapporti possono comunque variare considerevolmente in base alla costituzione e al biotipo. In una visione d'insieme, l'intestino crasso tende a delimitare e incorniciare le anse dell'intestino tenue; esso prende inizio in corrispondenza dell'orificio ileo-cecale nella fossa iliaca destra con la sua prima porzione chiamata "cieco"; questa continua nel "colon ascendente" spostandosi verso la regione lombare destra ed in ipocondrio di destra per poi piegarsi verso sinistra e continuare nel colon trasverso. Qui l'intestino crasso attraversa la cavità addominale estendendosi fino all'ipocondrio di sinistra, per poi scendere, dando inizio al colon discendente, che occupa la regione lombare di sinistra, raggiungendo la fossa iliaca di sinistra e divenendo colon ileo pelvico (o sigma). Quest'ultimo discende nella pelvi e prosegue nel retto che termina, a livello del pavimento pelvico, nel canale anale.

## CENNI DI EMBRIOLOGIA

Lo sviluppo dell'intestino crasso deriva in parte dall'intestino medio (il cieco, il colon ascendente e metà del colon trasverso) e in parte dall'intestino posteriore (i rimanenti tratti di colon, il sigma e il retto). L'intestino medio è la seconda porzione di intestino primitivo che si diparte dall'int-



stino anteriore mentre l'intestino posteriore si estende dall'intestino medio alla membrana cloacale. Il cieco embrionale si sviluppa da un ingrandimento di una porzione d'intestino sul braccio caudale dell'ansa dell'intestino medio. L'appendice vermiforme si sviluppa da una evaginazione della porzione distale del cieco. L'intestino posteriore primitivo dell'embrione è costituito da una porzione tubulare dorsale, che si estende fino alla membrana cloacale e da un diverticolo ventrale, l'allantoide. Entrambe le porzioni sono contenute in una cavità definita cloaca entodermica, racchiuse nel mesenchima splanchnopleurico. La membrana cloacale per via di una continua proliferazione mesenchimale ed entodermica è separata in due porzioni: la membrana anale (dorsale) e la membrana urogenitale (ventrale).

Il rivestimento entodermico primitivo del colon mostra, lungo tutta la sua lunghezza, stratificazioni, pieghe e villi che al momento della nascita sono del tutto assenti; la parete è costituita da cellule caratterizzate da una intensa attività proliferativa. Lo sviluppo dell'intestino crasso è regolato da una miriade di fattori come, ad esempio, i fattori di trascrizione ETS. Questi fattori appartengono ad una grande famiglia di regolatori dell'espressione genica<sup>1</sup>. Molti di essi sono espressi durante le fasi dello sviluppo e della maturazione dell'intestino. Nell'uomo sono stati identificati 27 fattori ETS<sup>2</sup>. Essi mediano segnali extracellulari legandosi a specifiche sequenze del DNA<sup>3</sup>, modulando l'espressione di diversi geni tra cui quelli che regolano la proliferazione cellulare.

#### ORGANIZZAZIONE STRUTTURALE DELLA PARETE

La parete dell'intestino crasso è relativamente sottile. Lungo tutta la sua lunghezza, sulla superficie esterna, troviamo dei solchi che delimitano delle gibbosità dette *haustreae* che, sulla superficie interna, corrispondono a sollevamenti delle tonache mucosa e sottomucosa.

Dal punto di vista strutturale, in analogia alle altre porzioni del canale alimentare, la parete intestinale è costituita da quattro strati sovrapposti che, dall'interno verso l'esterno, sono: tonaca mucosa, tonaca sottomucosa, tonaca muscolare e tonaca sierosa (o avventizia, nei tratti non rivestiti da peritoneo).

La tonaca mucosa dell'intestino crasso è pallida, liscia, e priva di villi, tranne che nel retto dove è più spessa e di colore più scuro. Essa è costituita da un epitelio di rivestimento, dalla sottostante lamina propria e dalla *muscularis mucosae* (fig. 1.2).

Le ghiandole dell'intestino crasso sono tubulari semplici, e sono costituite da un epitelio cilindrico semplice (figg. 1.3, 1.4).

La normale omeostasi della mucosa del colon richiede un equilibrio tra processi proliferativi alla base della cripta ghiandolare (la porzione inferiore della ghiandola) e processi apoptotici nella porzione più superficiale della ghiandola. L'apoptosi cellulare è un processo fondamentale per il fisiologico turnover delle cellule senescenti. Diversi studi hanno dimostrato che una riduzione dei processi apoptotici può aumentare il rischio di carcinoma del colon e del retto<sup>4,5</sup>. Il rinnovo dell'epitelio di rivestimento della mucosa è altamente regolato anche da diversi meccanismi molecolari responsabili dell'inibizione del ciclo cellulare. Una loro alterazione potrebbe causare un aumento della capacità proliferativa cellulare che, di conseguenza, potrebbe sfociare in una iperplasia delle cripte ghiandolari e, con l'eventuale insorgenza di mutazioni geniche, contribuire all'instaurarsi di una neoplasia. Il recettore Guanilil Ciclasi C (GCC) espresso dalle cellule intestinali coordina i meccanismi di proliferazione e differenziamento cellulare e viene considerato un recettore "tumor suppressing". Il suo legame con la guanilina o con l'uroguanilina, ormoni ad azione paracrina, inibisce il ciclo cellulare in quanto rallenta il passaggio dalla fase G1 alla fase S. La sua importanza nasce dal fatto che un'alterazione della sua funzione può essere causa di trasformazione cellulare in senso neoplastico<sup>6,7</sup>. Diversi sono i citotipi che costituiscono l'epitelio ghiandolare. Le cellule cilindriche assorbenti sono gli elementi epiteliali più numerosi (figg. 1.3, 1.4); esse sono deputate agli scambi ionici e ad altre attività di trasporto transepiteliale, come il trasporto e il riassorbimento dell'acqua. Strutturalmente, possiedono microvilli in posizione apicale e complessi giunzionali che creano una barriera tra il lume e la parete intestinale. Le cellule calciformi mucipare contengono granuli di secreto nella porzione apicale del citoplasma (figg. 1.5, 1.6); il secreto di queste cellule è prevalentemente costituito da mucina (fig. 1.6), ma è anche ricco di anticorpi del tipo IgA.

Le cellule M (da "microfolds", micropieghe), come quelle presenti nell'intestino tenue, sono cellule con lunghi microvilli situate nell'epitelio soprastante i follicoli linfatici. La loro funzione è correlata alla presentazione e al trasporto degli antigeni. Le cellule staminali danno origine a tutti i suddetti tipi di cellule epiteliali; si trovano nel fondo delle ghiandole intestinali (fig. 1.3) e vanno incontro periodicamente a divisioni mitotiche. Queste cellule sono longeve, in grado di autorinnovarsi e di differen-



ziarsi in tipi cellulari diversi. I loro meccanismi di proliferazione e di differenziamento sono regolati dalla cosiddetta "nicchia" delle cellule staminali che consiste in un complesso microambiente stromale che circonda le cellule staminali stesse ed è costituito da matrice extracellulare e da diversi citotipi (cellule nervose, linfociti, macrofagi, cellule endoteliali, fibroblasti e miofibroblasti). Ognuno di questi citotipi regola l'attività delle cellule staminali attraverso la produzione di fattori di crescita e citochine<sup>8-10</sup>. Infine, le cellule neuroendocrine si trovano alla base delle ghiandole e liberano il loro secreto (ormoni) nei vasi della lamina propria. Questi ormoni hanno azione regolatoria paracrina e autocrina.

La lamina propria è costituita da tessuto connettivo fibrillare e reticolare che fornisce sostegno all'epitelio. Nel suo interno si riscontrano vasi capillari, cellule linfocitarie, plasmacellule, macrofagi e eosinofili (fig. 1.2, 1.4). Un marcato incremento di eosinofili può essere riscontrato, ad esempio, nelle infezioni da parassiti o nella colite eosinofila, una rara patologia che interessa il tratto gastroenterico e che può manifestarsi sia nei bambini sia nei giovani adulti<sup>11</sup>.

La muscolaris mucosae è costituita da due strati sottili di muscolatura liscia, uno circolare ed uno longitudinale, e separa il connettivo della lamina propria da quello della tonaca sottomucosa (fig. 1.2).

La tonaca sottomucosa è costituita da tessuto connettivo e contiene diversi citotipi come linfociti, plasmacellule e macrofagi, oltre a vasi sanguiferi e linfatici. Lungo il suo margine interno, la sottomucosa contiene un reticolo di fibre nervose che formano il plesso sottomucoso di Meissner, costituito da neuroni sensitivi, gangli parasimpatici e fibre simpatiche post-gangliari. La sottomucosa si solleva a formare l'asse delle pieghe circolari, insieme alla tonaca mucosa, e consente quelle cospicue variazioni dimensionali in senso trasversale e longitudinale che accompagnano i movimenti peristaltici, conferendo nello stesso tempo a questo sostegno elasticità e resistenza.

La tonaca muscolare è costituita da due strati di muscolatura liscia: uno esterno longitudinale e uno interno circolare. I fasci longitudinali non formano uno strato continuo, ma si addensano per formare nastri longitudinali, detti *tenie*, tranne che nel retto. Nel cieco e nel colon sono presenti tre tenie di lunghezza variabile. La tenia libera è posta anteriormente nel cieco, nel colon ascendente, discendente e sigmoideo ma è posteriore nel colon trasverso dove si trova lungo l'inserzione del mesocolon trasverso. La tenia omentale è localizzata postero-lateralmente nel cieco e nel colon

ascendente, discendente e sigmoideo, ma si trova sulla superficie antero-superiore del colon trasverso.

Tra i due strati di muscolatura liscia si trova il plesso mioenterico, o plesso di Auerbach, costituito da gangli parasimpatici e fibre simpatiche post-gangliari, fondamentale nel coordinamento dei movimenti dell'intestino.

I fasci muscolari circolari formano un sottile strato nel cieco e nel colon, mentre nel retto formano uno spesso strato che, nel canale anale, partecipa alla formazione dello sfintere anale interno, costituito da muscolatura liscia involontaria; lo sfintere anale esterno, che controlla lo sbocco del canale anale, è invece costituito da un anello di muscolatura striata che si contrae e si rilascia sotto il controllo della volontà.

Il tessuto muscolare può essere lasso e ciò può determinare la presenza di zone di minore resistenza; in corrispondenza di queste zone, in seguito ad aumento pressorio endoluminale, gli strati della parete intestinale possono erniarsi, formando i c.d. diverticoli "veri". Inoltre, attraverso le fibre muscolari passano le arterie di piccolo calibro dirette agli strati interni della parete; anche queste possono creare aeree di minore resistenza attraverso le quali la mucosa e la sottomucosa possono erniarsi formando gli pseudo diverticoli (o diverticoli "falsi"), rivestiti da sierosa. I diverticoli veri e gli pseudodiverticoli sono, dunque, strutture di forma sacculare ma le cui pareti hanno una diversa composizione strutturale, che possono andare incontro a processi infiammatori, emorragie e perforazioni.

La tonaca sierosa è costituita dal peritoneo viscerale, nel caso di organi rivestiti da peritoneo, oppure da tessuto connettivo reticolare denso, chiamato tonaca avventizia.

#### ASPETTI MACROSCOPICI, TOPOGRAFICI E CLINICI DEI SINGOLI TRATTI

##### *Il cieco*

Il cieco è la prima porzione dell'intestino crasso (fig. 1.1), lungo in media 6 cm e largo circa 7,5 cm; ha la forma di una sacca a fondo cieco, ed è posto nella fossa iliaca di destra, in continuità a livello prossimale con l'ileo terminale e a livello distale con il colon ascendente. Dalla superficie postero-mediale del cieco, a circa 2-3 cm dall'orificio ileo-cecale, origina l'appendice vermiforme, un condotto tubulare di lunghezza variabile dai 2 ai 15 cm.

Il cieco è localizzato nella loggia ciecale e prende rapporti, posteriormente, con l'aponeurosi del muscolo psoas che è coperto dalla fascia lombo-iliaca e dal peritoneo parietale, con l'uretere di destra, i vasi iliaci esterni, i vasi gonadici e i nervi genito-cruale e femoro-cutaneo coperti da peritoneo parietale; postero-lateralmente con l'aponeurosi del muscolo iliaco; medialmente con le ultime anse dell'intestino tenue; anteriormente con la parete addominale anteriore. Il cieco è in genere interamente ricoperto da peritoneo ma talora nella sua porzione postero-superiore può non essere rivestito da peritoneo e giacere direttamente sul connettivo della fascia iliaca<sup>12</sup>.

Il cieco è irrorato dall'arteria ileo-cecale anteriore e posteriore, rami dell'arteria mesenterica superiore. I vasi venosi che drenano dal cieco confluiscono nella vena mesenterica superiore, ramo della vena porta.

### *L'appendice vermiforme*

L'appendice vermiforme è un diverticolo del cieco di forma cilindrico-conica (fig. 1.1); è connessa al cieco e alla porzione inferiore del mesentere dell'ileo da una plica peritoneale, il mesenterio, che si estende per tutta la sua lunghezza. Il peritoneo riveste tutta l'appendice tranne che in corrispondenza dell'inserzione del mesenterio<sup>12,17</sup>. La sua lunghezza e la sua posizione sono estremamente variabili da individuo a individuo. La parete dell'appendice è formata da tutte le tonache che compongono la parete dell'intestino crasso, anche se si riconoscono alcune peculiarità. Infatti nella tonaca sottomucosa e nella lamina propria della tonaca mucosa riscontriamo un elevato numero di voluminosi aggregati linfoidi che provocano sporgenze della mucosa nel lume. Gli aggregati linfoidi presentano di frequente centri germinativi. L'epitelio di rivestimento che riveste il tessuto linfoide associato alla mucosa presenta numerose cellule M. La vascolarizzazione dell'appendice avviene ad opera dell'arteria appendicolare, ramo terminale dell'arteria ciecale posteriore, a sua volta ramo dell'arteria ileo-colica che vascolarizza il cieco. La vena appendicolare drena nel ramo tributario inferiore della vena ileo-colica.

### *Il colon*

Il colon è il tratto intermedio dell'intestino crasso, è lungo in media 1,30 metri e viene suddiviso in colon ascendente, colon trasverso, colon discendente e colon ileo pelvico (o sigmoideo). Il suo diametro varia dai circa 5 cm del colon ascendente ai circa 3 cm del colon sigmoideo,

Il colon ascendente è lungo circa 15 cm, inizia in corrispondenza del margine superiore del cieco per ascendere lungo il lato destro della parete posteriore della cavità addominale fino alla superficie inferiore del lobo di destra del fegato (fig. 1.1), sul quale lascia una impronta. La sua estremità superiore si porta in avanti e a sinistra per formare la flessura epatica, o flessura di destra, che risulta ancorata alla faccia inferiore del lobo di destra del fegato attraverso una piega peritoneale, il legamento epato-colico. A questo livello è possibile riscontrare anche un legamento cistico-colico, una piega peritoneale che dalla cistifellea si porta alla flessura di destra, e un legamento freno-colico di destra, che dalla parete laterale dell'addome - ove originano le inserzioni costali del diaframma - si porta alla flessura di destra<sup>14,16</sup>.

Il colon ascendente è un organo retroperitoneale: è ricoperto da peritoneo solo anteriormente e lateralmente; la sua faccia posteriore prende rapporti con la parete posteriore della fossa iliaca di destra, con l'aponeurosi dei muscoli quadrato dei lombi e trasverso dell'addome ed il foglietto anteriore della fascia renale del rene di destra; medialmente prende rapporti con l'aponeurosi del muscolo psoas, la porzione discendente del duodeno e le anse dell'intestino tenue; la sua parete anteriore prende rapporti con le anse dell'ileo, con il grande omento e, quando disteso, con il peritoneo della parete antero-laterale dell'addome.

Il colon trasverso è lungo da 30 a 50 cm, inizia dalla flessura epatica, si ricurva anteriormente e attraversa la cavità addominale da destra verso sinistra (fig. 1.1). Sulla parete anteriore dell'addome, la sua posizione corrisponde alla regione degli ipocondri e dell'epigastrio. È separato dalla parete addominale anteriore per mezzo del grande omento ed è interamente rivestito da peritoneo viscerale che si connette al peritoneo parietale posteriore tramite il mesocolon trasverso la cui linea di attacco va dal polo inferiore del rene di destra al polo inferiore del rene di sinistra. Il colon trasverso superiormente è in rapporto con il fegato e la cistifellea, con la grande curvatura dello stomaco e con l'estremità laterale della milza; inferiormente prende rapporto con l'intestino tenue; anteriormente prende rapporto con la faccia posteriore del grande omento e posteriormente con la parte discendente del duodeno, con la testa del pancreas, con l'estremità superiore del mesentere, con la flessura duodeno-digiunale e con alcune anse del digiuno e dell'ileo. Il colon è unito alla grande curvatura dello stomaco dal legamento gastro-colico. Raggiunge il corpo della milza dove si piega ad angolo acuto per formare la flessura colica



sinistra, o flessura lienale, che costituisce il passaggio tra colon trasverso e colon discendente. La flessura di sinistra del colon è posta più in alto della flessura di destra, ed è ancorata alla parete laterale dell'addome e alle inserzioni di sinistra del diaframma attraverso il legamento frenocolico di sinistra, che ha una forma triangolare e sul quale poggia il polo inferiore della milza<sup>14</sup>.

Il colon discendente è lungo circa 25 cm; dalla flessura sinistra del colon, si dirige inferiormente verso la regione lombare di sinistra e prosegue fino alla fossa iliaca di sinistra, a livello della quale si continua con il colon sigmoideo (fig. 1.1). Il colon discendente ha un diametro minore rispetto al colon ascendente, ed è retroperitoneale. La sua parete posteriore superiormente poggia sul margine laterale del polo inferiore del rene di sinistra; discendendo prende rapporti con l'aponeurosi dei muscoli grande psoas, quadrato dei lombi ed iliaco. Anteriormente, il colon discendente è in rapporto con le anse del digiuno, eccetto che nel suo tratto inferiore.

Il colon sigmoideo inizia al di sotto dello stretto superiore della piccola pelvi, dalla flessura sigmoidea come continuazione del colon discendente; forma un'ansa di circa 40 cm (fig. 1.1), ma è il segmento di colon più variabile in forma e dimensioni. In genere il colon sigmoideo discende lungo la cresta iliaca nella grande pelvi, ed entra in contatto con il peritoneo che riveste il muscolo iliaco, (può attraversare la cavità pelvica, tra retto e vescica nel maschio, e retto e utero nella femmina, portandosi a destra), ed infine curva all'indietro e raggiunge il piano mediano a livello del corpo della terza vertebra sacrale, dove piega verso il basso per terminare nel retto. Il colon sigmoideo è, in genere, completamente rivestito da peritoneo ed è fisso soltanto a livello delle giunzioni con il colon discendente e con il retto ma risulta piuttosto mobile per cui i suoi rapporti con gli organi vicini sono piuttosto variabili. In genere la parete del sigma prende rapporti lateralmente con i vasi iliaci esterni di sinistra, il nervo otturatore, l'ovale (nella pelvi femminile) o il condotto deferente (nella pelvi maschile); posteriormente prende rapporto con i vasi iliaci esterni ed interni, i vasi genitali, l'uretere, il plesso sacrale; anteriormente, con la vescica e con l'utero (nella pelvi femminile); superiormente con le anse ileali.

La vascolarizzazione arteriosa del colon è piuttosto variabile ma tutte le arterie coinvolte sono rami derivanti dall'arteria mesenterica superiore e dall'arteria mesenterica inferiore. In particolare il colon ascendente e la prima porzione del colon trasverso sono irrorati dall'arteria colica di

destra che si anastomizza con l'arteria ileo-colica e con l'arteria colica media, rami dell'arteria mesenterica superiore; i due terzi prossimali del colon trasverso sono irrorati dall'arteria colica media, mentre il terzo distale è irrorato dall'arteria colica di sinistra, ramo dell'arteria mesenterica inferiore; il colon discendente è irrorato dal ramo colico di sinistra dell'arteria mesenterica inferiore che si anastomizza con le arterie sigmoidee; il colon sigmoideo è irrorato dalle arterie sigmoidee che si anastomizzano con l'arteria rettale superiore, ultimo ramo dell'arteria mesenterica inferiore<sup>15</sup>. Tutte le arterie coliche formano arcate arteriose dalle quali originano i vasi retti che decorrono sul colon tra le *haustreae* e che emettono sottili diramazioni che si capillarizzano all'interno dello spessore della parete intestinale. Il sistema arterioso del colon è organizzato in una complessa rete di arterie collaterali che proteggono il colon stesso da eventi ischemici. La struttura anatomica del colon è molto variabile anche nella sua vascolarizzazione per cui in alcuni soggetti si riscontrano aree di confine tra le grandi arterie che sono vulnerabili e spesso sede di eventi ischemici. In queste aree, si trovano le arterie collaterali che hanno un calibro più stretto. Gli eventi ischemici possono verificarsi nei casi di ipoperfusione ad esempio, per ipotensione o ipovolemia o anche nei casi di occlusioni delle arterie del colon che possono verificarsi per svariate patologie (ad esempio malattie aterosclerotiche, vasculiti, disfunzioni coagulative, tromboembolismi, etc.)<sup>17</sup>.

### Il retto

Il retto occupa gli ultimi 15 cm del canale digerente, fa seguito al colon sigmoideo dal livello della terza vertebra sacrale e termina a livello dell'estremità superiore del canale anale (fig. 1.1). Si distinguono un retto pelvico ed un retto perineale. Il retto pelvico, nella sua discesa dalla terza vertebra sacrale, segue la concavità del sacro e del coccige; la sua parte superiore ha lo stesso diametro del colon sigmoideo, mentre la sua parte inferiore si dilata a formare l'ampolla rettale. Il retto perineale attraversa il piano muscolo-membranoso del perineo. Il retto pelvico nella sua porzione superiore è ricoperto da peritoneo sulle facce anteriore e laterale, mentre nella sua porzione media è ricoperto da peritoneo soltanto sulla faccia anteriore. Nel maschio il peritoneo che ricopre il retto si riflette in alto sulla vescica venendo a costituire il cavo retto-vescicale, mentre nella donna si riflette sulla parete posteriore dell'utero e della vagina formando il cavo retto-uterino (cavo di Douglas). Posteriormente al retto si

riscontra il mesoretto, una struttura anatomicamente distinta, costituita da tessuto connettivo adiposo all'interno del quale sono immersi vasi arteriosi e venosi, vasi linfatici e rami del plesso mesenterico inferiore. Il retto anteriormente, nella porzione superiore della riflessione peritoneale, prende rapporti con le anse del colon sigmoideo e talora con le anse dell'ileo, oltre che con la base della vescica (nel maschio) o con il collo e il corpo dell'utero (nella femmina); nella porzione inferiore della riflessione peritoneale, il retto contrae rapporti con la vescica e, nel maschio, con le vescichette seminali, il condotto deferente, il tratto terminale degli ureteri e la prostata, mentre nella femmina prende rapporto con il tratto inferiore del canale vaginale<sup>12,14</sup>.

I due terzi superiori del retto sono irrorati dall'arteria rettale superiore, ramo terminale dell'arteria mesenterica inferiore; il terzo medio è irrorato anche dalle arterie rettali medie, rami dell'arteria iliaca interna o, talora, rami dell'arteria vescicale inferiore; il terzo distale è irrorato dalle arterie rettali inferiori, rami terminali delle arterie pudende interne. I vasi venosi sono organizzati in una rete anastomotica, il plesso venoso emorroidario, che superiormente è tributario del sistema venoso portale attraverso il ramo emorroidario della vena mesenterica inferiore, mentre inferiormente è tributario della vena iliaca interna attraverso le vene emorroidarie medie e inferiori. In particolare le vene formano dei plessi venosi che si distinguono in plesso emorroidario interno o sottomucoso e plesso emorroidario esterno posto esternamente alla tonaca muscolare. A livello rettale, pertanto, si viene a costituire un'anastomosi tra il sistema venoso portale e il sistema venoso sistemico<sup>12</sup>.

Il retto si continua con il canale anale in un punto in cui la sua tonaca muscolare propria si fonde con quella volontaria (striata) del pavimento pelvico, dando origine allo sfintere anale.

Il movimento dal cieco al colon trasverso si svolge molto lentamente e comprende sia l'attività peristaltica sia il movimento di segmentazione. La lentezza del movimento consente la trasformazione del contenuto luminale in materiale fecale. Il movimento che si svolge nel colon trasverso verso i tratti successivi dell'intestino crasso consiste in energiche contrazioni peristaltiche che avvengono poche volte in un giorno e spingono il materiale fecale verso il retto, producendo lo stimolo della defecazione.

Il lume rettale è sempre vuoto tranne quando una di queste potenti contrazioni spinge le feci dal colon sigmoideo al retto. La distensione

della parete rettale stimola poi la defecazione: il rilassamento dello sfintere anale interno determina il passaggio del materiale fecale nel canale anorettale; quando lo sfintere anale esterno sotto il controllo della volontà si rilassa, le feci vengono espulse.

Nell'ultimo tratto del retto la parete si solleva in pieghe dette colonne anali, il cui margine inferiore è segnato da pieghe trasversali che indicano il punto di passaggio tra l'epitelio cilindrico semplice del tratto prossimale del retto e l'epitelio pavimentoso composto non cheratinizzato dell'ultimo tratto, simile all'epitelio della cavità orale. In corrispondenza dell'orifizio anale, l'epitelio diviene pavimentoso composto cheratinizzato, identico a quello della cute.

#### CENNI DI ANATOMIA FUNZIONALE

La funzione intestinale è regolata da diverse sostanze. La 5-idrossitriptamina (5-HT), ad esempio, rilasciata dalle cellule enterocromaffini regola tra le altre cose la motilità intestinale, in particolare nel colon<sup>18</sup>.

Nell'intestino crasso inoltre avviene il riassorbimento di circa l'85% di acqua ed elettroliti dal materiale che vi transita e la trasformazione in feci delle scorie concentrate. La mucosa intestinale secreta il muco che ha il compito di lubrificare le pareti del canale e consentire lo scivolamento e la progressione del materiale fecale. Fondamentale per il corretto funzionamento dell'intestino crasso è l'equilibrio tra secrezione e assorbimento di ioni (prevalentemente Na<sup>+</sup>, Cl<sup>-</sup>, K<sup>+</sup>). Assorbimento e secrezione sono regolati da diversi meccanismi che coinvolgono varie molecole, come alcuni neurotrasmettitori principalmente rilasciati dal plesso sottomucoso. Questi neurotrasmettitori in genere sono sostanze ad attività ormonale o paracrina che si legano a specifici recettori della membrana cellulare attivando un meccanismo secondario intracellulare di regolazione del trasporto di ioni attraverso l'epitelio.

Sono stati recentemente inclusi tra i regolatori del trasporto ionico i gasotrasmettitori, piccole molecole gassose, come l'ossido nitrico, l'idrogeno sulfidico e il monossido di carbonio che sono quindi coinvolte nel trasporto di acqua e sali nel colon. I gasotrasmettitori sono prodotti non soltanto dal sistema nervoso enterico ma anche dalle stesse cellule epiteliali intestinali e spesso dalla flora microbica<sup>19</sup>. Quest'ultima produce anche altre sostanze che influenzano varie funzioni del tratto intestinale. Gli SCFAs (*short chain fatty acids*), ad esempio, sono prodotti dalla fermenta-



zione batterica delle fibre ingerite con la dieta ed interagendo con specifici recettori (GPR41 e GPR43) producono svariati effetti sul flusso ematico intestinale, sul trasporto di acqua ed elettroliti, e soprattutto sulla motilità intestinale in quanto stimolano il rilascio di peptidi regolatori della motilità intestinale<sup>29</sup>.

Le cellule epiteliali del colon hanno la capacità di secernere ioni  $K^+$ , funzione importante per mantenere inalterato il gradiente tra la concentrazione di  $K^+$  intracellulare e quella dei fluidi corporei, essenziale per lo svolgimento delle normali funzioni cellulari. La secrezione di  $K^+$  avviene attraverso i canali ad alta conduttanza (BK) localizzati sulla membrana apicale delle cellule epiteliali. Nella diarrea secretoria, una manifestazione clinica di diverse patologie (rettocolite ulcerosa, infezioni enteriche, pseudo-ostruzione del colon, polipi adenomatosi, abuso di lassativi, etc.) i canali BK sono maggiormente espressi sulle membrane cellulari e svolgono un ruolo chiave tanto che sono state proposte strategie terapeutiche che possano ridurre l'attività<sup>21</sup>.

Nell'intestino crasso, ma come anche in tutto il canale digerente, il tessuto linfoide associato alle mucose (MALT) svolge importanti funzioni immunitarie; basti pensare all'enorme quantità di antigeni che entrano in contatto con la mucosa che riveste la superficie interna dell'intestino. La risposta immunitaria intestinale sembra essere regolata anche da sostanze che vengono ingerite con la dieta<sup>27</sup>, in grado di modificare la composizione del microbiota intestinale. Recentemente infatti si è visto che alcuni alimenti della dieta, derivati dai vegetali, interagiscono con i recettori del sistema immunitario intestinale e regolano l'organogenesi dei follicoli linfatici. La funzione immunitaria dell'intestino è regolata dal recettore AhR (aril-idrocarbonio) che viene attivato anche da specifici componenti vegetali e che lavora a favore del mantenimento di un equilibrio immunitario agendo tra le altre cose sui linfociti intraepiteliali, prima barriera della mucosa intestinale<sup>23-26</sup>.

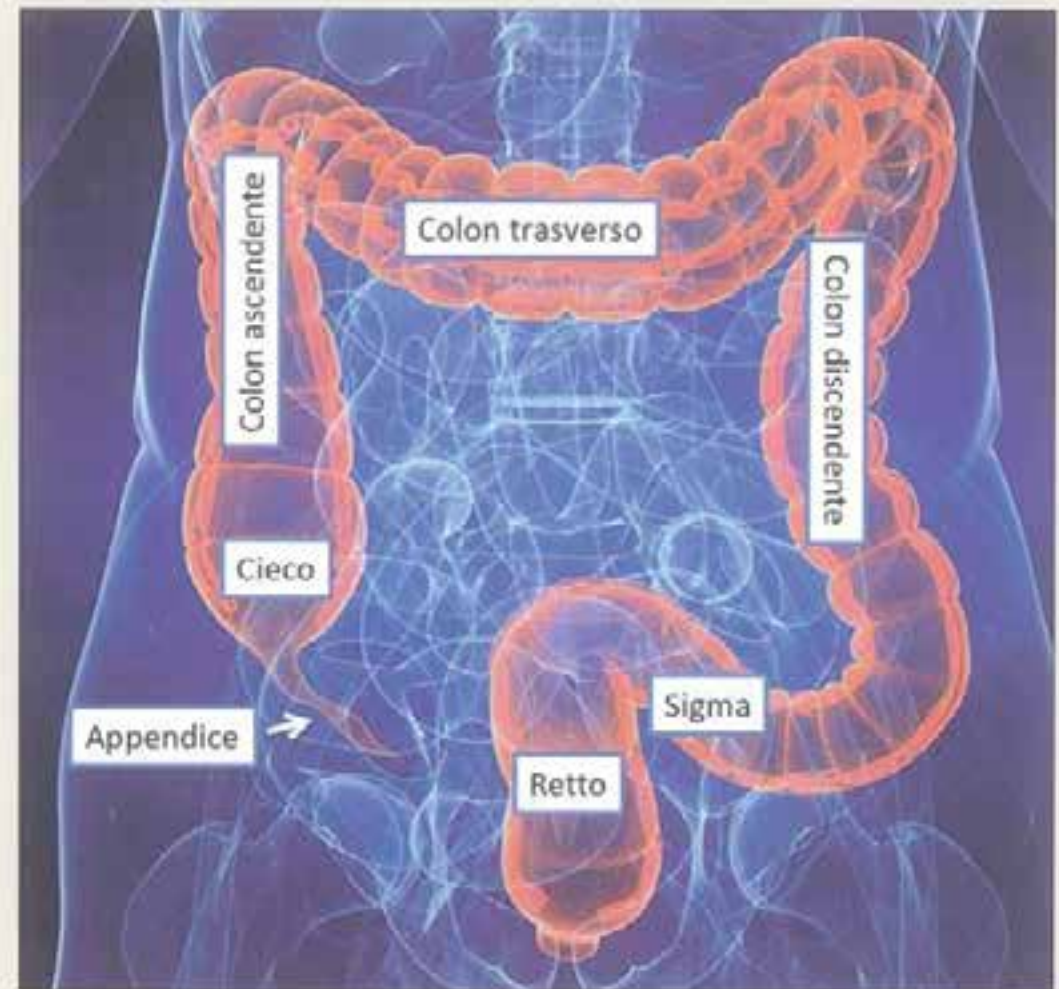


Fig. 11

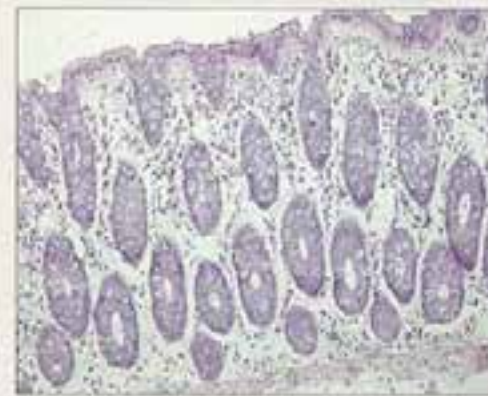


Fig. 12

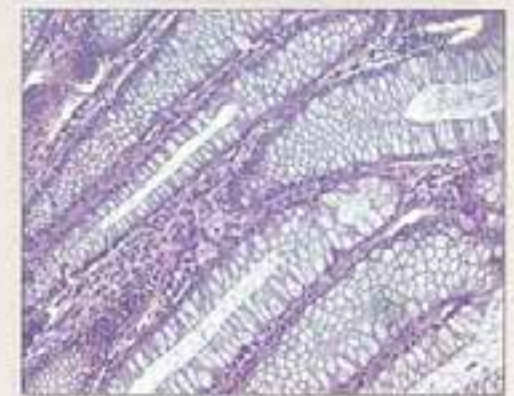


Fig. 13



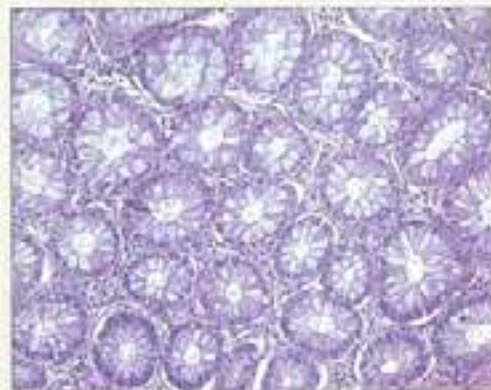


Fig. 1.1

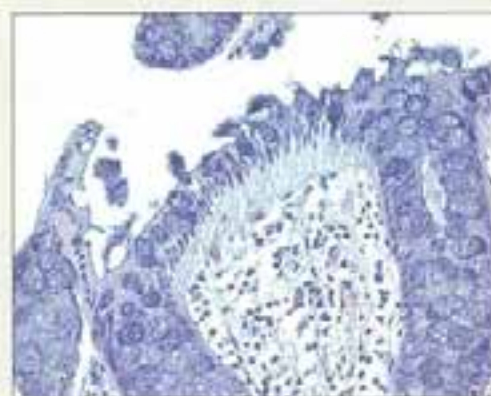


Fig. 1.2

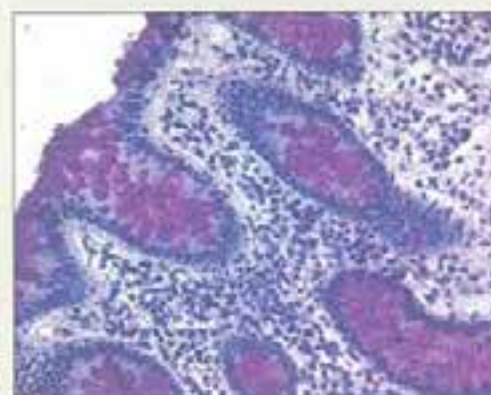


Fig. 1.3

**Fig. 1.1:** Diagramma dell'intestino crasso con indicazione dei vari tratti che lo costituiscono. Riprodotta con modifiche da: <http://www.millersurgery.co.uk/procedures/bowel-surgery>

**Fig. 1.2:** Immagine istologica di mucosa di colon colorata con ematossilina/eosina in cui si osservano strutture ghiandolari circondate da lamina propria contenente cellule infiammatorie e capillari. E' visibile in basso la muscolaris mucosae. Le ghiandole sono rivestite da epitelio cilindrico e cellule mucosecmenti. Ingrandimento originale: 100x.

**Fig. 1.3:** Immagine istologica di mucosa di colon colorata con ematossilina/eosina in cui si osservano strutture ghiandolari sezionate secondo un piano longitudinale e rivestite da epitelio cilindrico con colonociti assorbenti e goblet cells. E' visibile il fondo di alcune ghiandole, sede di cellule staminali. Nella lamina propria si riscontrano citotipi infiammatori. Ingrandimento originale: 200x.

**Fig. 1.4:** Immagine istologica di mucosa di colon colorata con ematossilina/eosina in cui sono visibili strutture ghiandolari sezionate secondo un piano trasversale e rivestite da epitelio cilindrico con colonociti assorbenti e goblet cells. Si riscontrano cellule infiammatorie nella lamina propria. Ingrandimento originale: 200x.

**Fig. 1.5:** Immagine istologica di mucosa del colon in cui possiamo osservare le cellule caliciformi mucipare in fase di espulsione del muco. Sono presenti linfociti e cellule eosinofile nella lamina propria. Ingrandimento originale: 400X.

**Fig. 1.6:** Immagine istologica di mucosa di colon colorata con l'acido periodico di Schiff (PAS). Il muco PAS-positivo nel citoplasma delle goblet cells è colorato in viola. Nella lamina propria si riscontrano cellule infiammatorie e capillari. Ingrandimento originale: 400X.

- <sup>1</sup> Jedlicka P, Gutierrez-Hartmann A. *Ets transcription factors in intestinal morphogenesis, homeostasis and disease.* "Histol. Histopathol." 2008; 23(11): 1417-24.
- <sup>2</sup> Gutierrez-Hartmann A., Duval DL., Bradford AP. *ETS transcription factors in endocrine systems.* Trends Endocrinol. "Metab." 2007; 18: 150-158.
- <sup>3</sup> Oikawa T, Yamada T. *Molecular biology of the Ets family of transcription factors.* "Gene", 2003; 303: 11-34.
- <sup>4</sup> Koornstra JJ., de Jong S., Hollema H., de Vries EG., Kleibeuker JH. *Changes in apoptosis during the development of colorectal cancer: a systematic review of the literature.* "Crit. Rev. of Oncol. Hematol.", 2003; 45: 37-53.
- <sup>5</sup> West NJ., Courtney EDJ., Poullis AP., Leicester RJ. *Apoptosis in the colonic crypt, colorectal adenomata, and manipulation by chemoprevention.* "Cancer Epidemiol. Biomarkers Prev", 2009; 18: 1680-1687.
- <sup>6</sup> Li P., Schulz S., Bombonati A., Palazzo JP., Hyslop TM., Xu Y., Baran AA., Siracusa LD., Pitari GM., Waldman SA. *Guanylyl cyclase C suppresses intestinal tumorigenesis by restricting proliferation and maintaining genomic integrity.* "Gastroenterology", 2007; 133(2): 599-607.
- <sup>7</sup> Li P., Lin JE., Schulz S., Pitari GM., Waldman SA. *Can colorectal cancer be prevented or treated by oral hormone replacement therapy?* "Curr. Mol. Pharmacol." 2009; 2(3): 285-92.
- <sup>8</sup> Kosinski C., Li VS., Chan AS., Zhang J., Ho C., Tsui WY., Chan TL., Mifflin RC., Powell DW., Yuen ST., Leung SY., Chen X. *Gene expression patterns of human colon tops and basal crypts and BMP antagonists as intestinal stem cell niche factors.* "Proc. Natl. Acad. Sci.", U.S.A., 2007; 104: 15418-23.
- <sup>9</sup> Shaker A., Rubin DC. *Intestinal stem cells and epithelial-mesenchymal interactions in the crypt and stem cell niche.* "Transl. Res." 2010; 156(3): 180-187.
- <sup>10</sup> He XC., Zhang J., Tong WG., Tawfik O., Ross J., Scoville DH., Tian Q., Zeng X., He X., Wiedemann LM., Mishina Y., Li L. *BMP signaling inhibits intestinal stem cell self-renewal through suppression of Wnt-beta-catenin signaling.* "Nat. Genet." 2004; 36: 1117-21.
- <sup>11</sup> Okpara N., Aswad B., Baffy G. *Eosinophilic colitis.* "World J. Gastroenterol.", 2009; 15(24): 2975-9.
- <sup>12</sup> Williams PL. et al. *Anatomia del Gray.* Zanichelli, Bologna, 1989.
- <sup>13</sup> Anastasi G. et al. *Trattato di Anatomia Umana.* Edi-Ermes, Milano, 2006.
- <sup>14</sup> Esposito V. et al. *Anatomia Umana.* PICCIN, Padova, 2009.
- <sup>15</sup> Martini F.H. et al. *Anatomia Umana.* Edises, Napoli, 2008.
- <sup>16</sup> Bentivoglio M. et al. *Anatomia Umana e Istologia.* Edizioni Minerva Medica, Torino, 2010.
- <sup>17</sup> Elder K., Lashner BA., Al Solaiman F. *Clinical Approach to colonic ischemia.* "Cleve Clin. J. Med.", 2009; 76(7): 401-9.
- <sup>18</sup> Sakurai-Yamashita, Y., Yamashita K., Kanematsu T., Taniyama, K. *Localization of the 5-HT4 receptor in the human and the guinea pig colon.* "Eur. J. Pharmacol." 1999; 383: 281-285.
- <sup>19</sup> Pouokam E., Steidle J., Diener M. *Regulation of Colonic Ion Transport by Gasotransmitters.* "Biol. Pharm. Bull.", 2011; 34(6): 789-93.

- <sup>20</sup> Tazoe H., Otomo Y., Kaji I., Tanaka R., Karaki SI., Kuwahara A. Roles of short-chain fatty acids receptors, GPR41 and GPR43 on colonic functions. "J. Physiol. Pharmacol.", 2008; 59 Suppl. 2: 251-62.
- <sup>21</sup> Sandle GL., Hunter M. Apical potassium (BK) channels and enhanced potassium secretion in human colon. "QJM", 2010; 103(2): 85-9.
- <sup>22</sup> Tilg H. Diet and Intestinal Immunity. "N. Engl. J. Med.", 2012, 366:181-183.
- <sup>23</sup> Kiss EA., Vonarbourg C., Kopfmann S. et al. Natural aryl hydrocarbon receptor ligands control organogenesis of intestinal lymphoid follicles. "Science", 2011, October 27.
- <sup>24</sup> Li Y., Innocenti S., Withers DR. Exogenous stimuli maintain intraepithelial lymphocytes via aryl hydrocarbon receptor activation. "Cell", 2011; 147: 629-640.
- <sup>25</sup> Hou JK., Abraham B., El-Serag H. Dietary intake and risk of developing inflammatory bowel disease: a systematic review of the literature. "Am. J. Gastroenterol.", 2011; 106: 563-573.
- <sup>26</sup> Monteleone L., Rizzo A., Sarra M. Aryl hydrocarbon receptor-induced signals up-regulate IL-22 production and inhibit inflammation in the gastrointestinal tract. "Gastroenterology", 2011; 141: 237-248.

## Aspetti clinici della Malattia Diverticolare

Giovanni Tomasello<sup>1,2</sup>, Provvidenza Damiani<sup>1,2</sup>, Attilio Ignazio Lo Monte<sup>1</sup>,  
Maurizio Bellavia<sup>2</sup>

<sup>1</sup> Dipartimento di Discipline Chirurgiche, Oncologiche ed Odontostomatologiche, Università degli Studi di Palermo, via del Vespro 129; 90127, Palermo.

<sup>2</sup> Istituto Euro-Mediterraneo di Scienza e Tecnologia, Via Emerico Amari 123; 90139, Palermo.

### GENERALITÀ

La malattia diverticolare del colon è una patologia particolarmente frequente nei paesi occidentali più industrializzati. È caratterizzata da segni e sintomi clinici ricorrenti e d'intensità variabile, connessi alla comparsa della diverticolite; questa rappresenta la complicanza più temibile della malattia, può richiedere una immediata ospedalizzazione e obbligare all'intervento chirurgico<sup>1</sup>. La prima descrizione di malattia diverticolare risale al XVIII secolo<sup>2</sup>.

### EPIDEMIOLOGIA

#### *Frequenza della malattia diverticolare*

La malattia diverticolare è una patologia abbastanza frequente nella popolazione occidentale<sup>3</sup>. Circa il 30-40% dei pazienti sottoposti ad indagini strumentali sull'apparato digerente (RX clisma opaco, ETC, colonscopia) rivelano la presenza di diverticoli del colon (fig. 2.1), del tutto asintomatici<sup>3</sup>. Le complicanze della malattia diverticolare richiedono spesso un ricovero ospedaliero<sup>4</sup>. La diverticolosi del colon è oggi considerata una patologia di rilevanza sociale, estremamente diffusa nel mondo moderno; la morbilità e mortalità connessi alla malattia sono sensibilmente aumentate nei paesi a più alto tasso di industrializzazione<sup>5,7</sup>.

#### *Diffusione della malattia diverticolare per area geografica*

La malattia diverticolare ha una diffusione mondiale<sup>6</sup>. Pur tuttavia, vede una maggiore incidenza nei paesi occidentali a più alto tasso di



industrializzazione, ove figura come la più importante patologia dell'apparato gastroenterico in termini di costo socio-sanitario<sup>7,10</sup>. A seguito della preferenza geografica, gli Autori anglosassoni la definiscono non a caso *Disease of Western civilization*<sup>7</sup>. Le popolazioni caucasiche mostrano prevalentemente una diverticolosi del colon sinistro, mentre negli Asiatici è facilmente coinvolto il colon destro<sup>7</sup>.

#### *Incidenza della malattia diverticolare in relazione all'età*

La diverticolosi insorge solitamente nei soggetti adulti<sup>1</sup>. Nei paesi occidentali il trend della malattia aumenta proporzionalmente con l'età della popolazione<sup>4,31</sup>. Nel 5-10% dei pazienti si presenta sotto i 50 anni di età; nel 30% si mostra sopra la quinta decade; nel 50% sopra 70 anni, sino a raggiungere il 66% negli ultra ottantacinquenni<sup>9,12,13,15</sup>. Pertanto, più della metà dei pazienti con malattia diverticolare supera gli ottant'anni di età<sup>7</sup>. Di contro, sotto i 40 anni, il riscontro della malattia è relativamente basso<sup>13</sup>.

#### LA DIVERTICOLOSI DEL COLON DESTRO

La diverticolosi del colon destro coinvolge più frequentemente i popoli asiatici, con una frequenza che oscilla fra l'1 ed il 2%<sup>33</sup>. Probabilmente, ciò è connesso alle caratteristiche genomiche della popolazione. Sembra inoltre particolarmente diffusa nei soggetti più giovani, ciò a dimostrazione della precedente osservazione<sup>5</sup>.

Un'univoca interpretazione etio-patogenetica della malattia diverticolare risulta ancora poco delineata<sup>27,10,13</sup>. L'argomento è, a oggi, ampiamente dibattuto dagli studiosi di tutto il mondo.

#### ASPETTI ETIOPATOLOGICI

Dalla letteratura scientifica internazionale emerge chiaramente la necessità di proseguire gli studi clinici-epidemiologici, per meglio definire gli eventi etio-fisiopatologici che conducono all'insorgenza della malattia ed alla sua evoluzione<sup>2</sup>. Oggi il dato più convalidato è che la formazione del diverticolo riconosce molteplici e interconnessi eventi causali. Fra questi, riportiamo quelli maggiormente attenzionati dai ricercatori:

a) *Ruolo della dieta*: la scarsa assunzione di fibre gioca un ruolo predominante nell'insorgenza della formazione del diverticolo, tanto che alcu-

ni Autori ritengono le errate abitudini alimentari una delle principali cause della formazione del diverticolo<sup>37</sup>. A supporto di questa ipotesi sappiamo che il mutamento delle abitudini alimentari, verificatosi precipuamente nei paesi a più alto tasso di industrializzazione, e caratterizzato da un regime dietetico a scarso contenuto di fibre, è associato a un sensibile aumento della frequenza della malattia diverticolare<sup>33,35</sup>. La scarsa assunzione di fibre si associa a una riduzione della componente acquosa della massa fecale e ad una riduzione del volume fecale; conseguentemente il transito intestinale è rallentato. Ciò provoca un aumento della pressione endoluminale con conseguenziale stress pressorio esercitato sulla parete colica<sup>15,20</sup>. Studi manometrici hanno documentato che la pressione endoluminale del colon si riduce conseguentemente a una maggiore assunzione di fibre con la dieta<sup>30</sup>. Inoltre, studi recenti hanno dimostrato che la presenza di fibre nell'ambiente endoluminale contribuisce a sostenere l'habitat ideale per la crescita e sopravvivenza della flora microbica saprofita (definita microbiota), con importantissime ripercussioni sul benessere della mucosa colica<sup>17</sup>.

b) *Il ruolo esercitato dalla pressione endoluminale*: abbiamo già visto come l'aumento della pressione endoluminale del colon è considerato uno dei maggiori fattori responsabili della formazione del diverticolo<sup>20</sup>. Da circa un trentennio, studi applicati in ambito fisiologico hanno rilevato che nei pazienti con malattia diverticolare si registra un innalzamento dei valori basali pressori degli ambienti endoluminale ed endoviscerale<sup>7,20</sup>. Abbiamo già evidenziato la connessione esistente tra la formazione del diverticolo e le abitudini dietetiche. La scarsa assunzione di fibre induce una sensibile riduzione del volume fecale, ne consegue che il rallentato transito intestinale delle feci ne rende più difficoltosa l'evacuazione. Lo sforzo esercitato durante la defecazione (definito *ponzamento*) induce un sensibile aumento della pressione endoaddominale ed endoluminale, che si accompagna ad un maggiore aggravio tensivo esercitato sulla parete colica<sup>15,20</sup> (fig. 2.2).

c) *Fattori legati all'età del paziente*: studi epidemiologici hanno consentito di rilevare che l'aumento dell'età si associa significativamente alla formazione dei diverticoli; ciò ha indotto i ricercatori a considerare l'età uno dei maggiori fattori concausali che si accompagnano alla malattia diverticolare del colon<sup>37</sup>. Infatti, con l'avanzare degli anni, si verificano modifiche morfo-strutturali a carico della parete del colon, dovute alla degenerazione delle proteine costitutive il tessuto connettivo (collagene, elastina), che causano l'indebolimento parietale del viscere<sup>15</sup>.

d) *Ruolo dell'obesità*: l'aumento della massa corporea, determinata tramite BMI (*Body Mass Index*), più che determinare la formazione dei diverticoli, sembra avere un ruolo peculiare nell'incrementare la comparsa delle complicanze connesse alla malattia diverticolare<sup>4</sup>. L'elevato BMI oltre ad accompagnarsi ad un ridotto introito di fibre con la dieta, si associa, il più delle volte, ad una elevata dieta ipercalorica.

e) *Debolezza della parete del colon*: le modifiche morfo-strutturali della parete colica connesse alla degenerazione delle proteine costitutive conducono inevitabilmente ad un indebolimento parietale che asseconda la formazione del diverticolo<sup>7,10,15,20,21</sup>. È stato anche dimostrato che i caratteristici punti di forza del grosso intestino, identificati nelle tre bande muscolari longitudinali definite tenie, sono alquanto indeboliti nella malattia diverticolare<sup>15</sup>. In particolare, Smith *et al.*<sup>17</sup> hanno rilevato che, nei soggetti con malattia diverticolare, le tre tenie coliche (anteriore, omentale o posterolaterale, mesocolica o postero-mediale), sono sensibilmente assottigliate e anelastiche. Questo indebolimento morfostrutturale si osserva primariamente nell'anziano.

f) *Alterata motilità del colon*: studi funzionali condotti sulla motilità del colon di pazienti portatori di diverticoli, hanno consentito di mettere in luce un'alterazione della motilità viscerale<sup>10</sup>. Questi disturbi motori si sommano alle già definite alterazioni morfo-strutturali della parete del colon e delle sue tenie<sup>17</sup>. Anche nella diverticolosi del colon di destra, studi manometrici hanno rilevato un'alterata motilità viscerale, mettendo in rilievo un'univoca alterazione fisiopatologica della malattia diverticolare in entrambi i segmenti colici, convalidate le debite differenze epidemiologiche<sup>22</sup>. Alterazioni motorie sono state evidenziate in altre patologie del colon, quali la sindrome da colon irritabile e la stipsi<sup>18</sup>.

g) *Ruolo delle IBD*: le malattie infiammatorie croniche intestinali, il cui acronimo anglosassone è *IBD (Intestinal Bowel Diseases)* si accompagnano a sensibili cambiamenti di ordine microbiologico e morfo-strutturale del viscere. Il processo infiammatorio, caratteristico delle *IBD*, esercita influenze negative sulla parete colica, rendendola più vulnerabile e predisponendola quindi alla insorgenza delle formazioni diverticolari<sup>10</sup>. Floch *et al.*<sup>23</sup> nel loro interessante studio sostengono che l'infiammazione cronica della parete colica può indurre l'insorgenza di diverticoli conseguenti alla debolezza parietale indotta dal processo infiammatorio stesso quando questo si cronicizza. Sappiamo inoltre che le *IBD* si caratterizzano anche per le alterazioni della motilità del viscere<sup>18</sup>.

h) *Il ruolo esercitato dal genotipo*: la letteratura scientifica internazionale è concorde nel ritenere che esista una predisposizione genetica all'insorgenza della malattia diverticolare<sup>10</sup>. Nella diverticolosi del colon di destra sembra avere un ruolo causale il genoma individuale, mentre nella diverticolosi del colon di sinistra il ruolo causale è attribuito alla dieta povera di fibre<sup>13,23</sup>. Pur tuttavia, è opinione diffusa in ambito scientifico, che la componente genetica sia importante in entrambe le forme di malattia diverticolare; la prova di ciò sta nel dato epidemiologico che la malattia diverticolare mostra una maggiore incidenza fra consanguinei.

#### SEGNI E SINTOMI CLINICI

La malattia diverticolare non possiede un unico quadro sintomatologico e si accompagna ad una ricca eterogeneità di manifestazioni cliniche<sup>24,25</sup>. Ciò significa, che i pazienti portatori di diverticoli possono essere del tutto asintomatici, ovvero possono manifestare forme minimamente sintomatiche o paucisintomatiche (*minimal clinical discomfort*), ma possono anche giungere a forme acute e complicate di malattia. Queste ultime richiedono l'immediata ospedalizzazione del paziente ed il più delle volte si rende necessario un immediato trattamento chirurgico<sup>26</sup>.

A - *La malattia diverticolare asintomatica*: circa l'80-85% dei pazienti con diverticolosi del colon è asintomatico per tutta la vita<sup>21,27</sup>. La scoperta dei diverticoli può essere un evento occasionale a seguito dell'espletamento di indagini diagnostiche (Colonscopia, RX apparato digerente, TAC addome, ETG), eseguite magari per tutt'altre motivazioni. In questi casi i diverticoli non causano alcun disturbo poiché non sono infiammati<sup>27</sup>. Circa il 75% dei pazienti portatori di diverticoli sono asintomatici per lungo periodo, per poi manifestare una sintomatologia clinica in età più avanzata<sup>28</sup>. Il decorso della malattia diverticolare è solitamente benigno, specie se a essere interessato è il colon sinistro<sup>4,28</sup>. La diverticolosi del colon destro, invece, presenta un più alto tasso di sintomaticità<sup>11</sup>.

B - *La malattia diverticolare sintomatica (diverticolite)*: ancora oggi non abbiamo una perfetta conoscenza dei sottili meccanismi etio-fisiopatologici che conducono la diverticolosi alla sintomaticità clinica (diverticolite)<sup>27,29</sup>. Ogni paziente con diverticolosi del colon svilupperà nel tempo un corteo sintomatologico assolutamente peculiare e diverso, sia in termini di severità clinica che di evoluzione prognostica. In letteratura troviamo diversi fattori etiologici correlati alla comparsa delle manifestazioni clini-



che della malattia diverticolare. *Conditio sine qua non* perché la malattia diverticolare abbia una manifestazione clinica è l'infiammazione del diverticolo<sup>27</sup>. Le cause d'infiammazione di un diverticolo possono essere le seguenti:

a) *Lo scarso contenuto di fibre contenute nella massa fecale*: abbiamo già visto come il ridotto introito di fibre sia una concausa della formazione dei diverticoli. Evidenze scientifiche dimostrano inoltre che la ridotta presenza di fibre nell'ambiente endoluminale induce la flogosi mucosale e di conseguenza del diverticolo stesso<sup>30</sup>. La giusta presenza di fibre nel lume intestinale crea quelle idonee condizioni per il mantenimento dell'habitat microbiologico, (oggi conosciuto come 'microbiota'). Qualsiasi modificazione dell'ambiente endoluminale si ripercuote inevitabilmente sul microbiota, che in esso cresce e si nutre. Di conseguenza le alterazioni del microambiente hanno inevitabili ripercussioni sullo stato dell'ecoflora.

b) *alterazione del microbiota*: studi fisiopatologici condotti su mucosa di pazienti affetti da IBD, hanno dimostrato che qualsiasi modificazione di ordine quali/quantitativo del microbiota, determina l'attivazione del sistema immunitario mucosale intestinale, identificato con l'acronimo GALT (*Gut Associated Lymphoid Tissue*)<sup>30</sup>. Le alterazioni del microbiota sembrano pertanto innescare tutta una serie di eventi immunitari e bioumorali - con caratteristiche pro-infiammatorie - insistenti sulla mucosa colica<sup>30,32</sup>. Quando il processo infiammatorio mucosale si acuisce, contestualmente compare la diverticolite<sup>12,31</sup>.

C - *Le forme lievi di diverticolite*. Caratteristica distintiva di queste forme di flogosi diverticolare è l'attenuato corteo clinico-sintomatologico<sup>31</sup>. Pur tuttavia le forme di malattia diverticolare, seppur paucisintomatiche, possono complicarsi e presentare manifestazioni cliniche più aggressive<sup>33,34</sup>. Dal punto di vista sintomatologico la diverticolite di lieve entità si presenta con dolore addominale di tipo sordo-gravativo localizzato ai quadranti addominali inferiori di sinistra<sup>33,34</sup>.

D - *Le forme acute di diverticolite*. La diverticolite acuta, secondo le stime più aggiornate della letteratura critica, compare nel 10-25% dei pazienti portatori di diverticoli<sup>1,8,12,33</sup>. Il quadro clinico-sintomatologico può anche essere ricorrente. La diverticolite acuta si suddivide in diverticolite complicata e non complicata<sup>27</sup>.

a) *La diverticolite non complicata*: è quella forma di diverticolite che non degenera in complicanze quali possono essere la peritonite, la perforazione del diverticolo, le fistole, la sub-ostruzione intestinale ed i sanguina-

menti<sup>30</sup>. L'elemento patognomonico di questa forma di diverticolite è il dolore che compare improvvisamente ai quadranti addominali di sinistra, di solito nei pazienti di età superiore ai 50 anni<sup>43</sup>. Un rialzo febbrile può associarsi entro alcune ore dall'insorgenza della sintomatologia dolorosa<sup>43</sup>. Il corteo sintomatologico costituito da dolore addominale, febbre e turbe dell'alvo, rientra nella diagnostica differenziale delle IBD<sup>32</sup>. La 'Classificazione di Ambrosetti'<sup>36</sup> caratterizza le varie forme di diverticolite differenziando le forme moderate da quelle a maggiore severità (tab. 2.1) La diverticolite acuta non complicata solitamente è una diverticolite segmentaria, che coinvolge peculiarmente il sigma<sup>35</sup>. Nella diverticolite del colon destro il dolore si localizza ai quadranti addominali omolaterali<sup>35</sup>. Ciò pone la diagnosi differenziale con varie patologie del colon di destra, quali l'appendicite, l'ascenso appendicolare e il carcinoma cecale<sup>37</sup>. L'irritazione peritoneale è la conseguenza della infiammazione dell'intero spessore della parete del diverticolo, e degenera in peritonite<sup>4</sup>. Il primo e patognomonico segno di peritonite è la contrazione della parete addominale, a cui segue il dolore<sup>43</sup>.

TAB 2.1: CLASSIFICAZIONE DI AMBROSETTI

**DIVERTICOLITE MODERATA**

Ispessimento parietale della mucosa del sigma (>5mm)

**DIVERTICOLITE SEVERA**

Segni di diverticolite moderata con aggiunta di segni di complicanze:

- ascessi addominali
- gas libero in addome
- fuoriuscita di mezzo di contrasto in peritoneo
- infiammazione estesa al tessuto adiposo periviscerale

b) *La diverticolite complicata*: nella maggior parte dei casi, la diverticolite presenta una evoluzione clinica benigna<sup>4</sup>. Pur tuttavia il 10-20% dei pazienti va incontro a complicanze di vario tipo<sup>33,37</sup>. La contrazione dell'intervallo di ricorrenza degli episodi diverticolitici incrementa significativamente il rischio di complicanze<sup>9</sup>. Naturalmente la morbilità e/o la mortalità è congiunta alla severità e alla tipologia delle complicanze insorte<sup>7</sup>. La frequenza delle complicanze è correlata all'aumento della pressione endoluminale del



colon e al conseguente stress parietale<sup>37</sup>. Come già detto, le complicanze insorgono su un background diverticolitico<sup>3</sup>. Il quadro clinico-sintomatologico varia in relazione al tipo di complicanze insorte, sebbene la peritonite solitamente rappresenti il loro comune denominatore<sup>3,37</sup>. Una volta insorta la peritonite, il quadro clinico è solitamente ingravescente ed è caratterizzato da improvviso dolore addominale, febbre e altri segni e sintomi correlati alla natura della complicanza<sup>34,37</sup>. Le complicanze più frequentemente associate alla diverticolite sono le seguenti:

I) *emorragia diverticolare*: rappresenta la complicanza in assoluto più frequente della diverticolite (fig. 2.3). L'emorragia, nella maggior parte dei pazienti, si arresta spontaneamente ma a volte può essere massiva tanto da condurre allo shock ipovolemico<sup>3,37</sup>.

II) *ascesso diverticolare e peridiverticolare*: rappresenta la complicanza settica più frequente della malattia<sup>3,37</sup>. L'ascesso può interessare il tessuto adiposo pericolic o raggiungere la pelvi<sup>37</sup>. Il sospetto diagnostico di ascesso deve essere sempre posto quando il quadro clinico non risponde alla terapia farmacologica<sup>37</sup> (fig. 2.4). La 'Classificazione di Hinchey'<sup>38</sup> stadia il grado della diverticolite ascessualizzata (tab. 2.2).

TAB 2.2: CLASSIFICAZIONE DI HINCHEY

STADIO I	ascesso pericolic confinato entro il mesocolon
STADIO II	ascesso pelvico distante dall'area di infiammazione
STADIO III	peritonite generalizzata con ascesso pericolic/pelvico
STADIO IV	perforazione del diverticolo con peritonite fecale

III) *perforazione del diverticolo*: il persistere della infiammazione diverticolare può condurre alla perforazione del diverticolo (33,34). È stato stimato che circa un quarto dei pazienti con diverticolite va incontro a questa severa e temibile complicanza<sup>33,38</sup> (fig. 2.5).

IV) *fistole*: le fistole possono complicare con una certa frequenza il quadro clinico<sup>3,39</sup> e possono condurre il paziente verso una evoluzione settica della malattia (*shock settico*)<sup>39</sup>. Fra le fistole più frequenti riscontriamo quelle colo-vescicali<sup>37,39,41</sup>. La loro frequenza può giungere sino al 65%<sup>42</sup>, e possono essere singole o multiple. Poiché la zona maggiormente coinvolta dalla malattia diverticolare è il sigma, queste si formano elettivamente tra sigma e vescica<sup>43</sup>. La pneumaturia (presenza di aria nelle urine) è il

segno clinico più frequente di fistola colo-vescicale<sup>43,44</sup>. A questa può associarsi disuria e cistite, quale conseguenza della fecaluria (presenza di materiale fecale nelle urine)<sup>44</sup>. La comparsa di questa tipologia di fistola impone una diagnosi precoce, un'immediata terapia antibiotica ed un trattamento chirurgico<sup>40</sup>.

v) *occlusione intestinale*: la comparsa di un vero e proprio quadro di occlusione intestinale è una evenienza infrequente nella malattia diverticolare<sup>34,37</sup>. Tuttavia la flogosi diverticolare, specie se complicata in peritonite, può condurre a forme di ileo paralitico con una sintomatologia di tipo sub-occlusivo.

#### LA MALATTIA DIVERTICOLARE COMPLICATA DALL'ABUSO DI ANTIBIOTICI E DISINFETTANTI INTESTINALI

Fra le molteplici complicanze, conseguenti alla malattia diverticolare, abbiamo voluto includere quelle forme di colite iatrogena, cioè indotte da un uso improprio di antibiotici, antibatterici e disinfettanti intestinali. L'indiscriminata assunzione di farmaci ad azione antibiotica provoca sensibili cambiamenti dell'ecoflora intestinale (microbiota). Queste modificazioni microbiologiche qualitative e quantitative finiscono per impoverire l'effetto protettivo che il film microbico manifesta sulla mucosa del colon, esponendo quest'ultima ad una eccessiva stimolazione antigenica ed attivando il sistema mucosale intestinale GALT con conseguente infiammazione della mucosa. Quanto asserito trova conferma in un interessante studio condotto presso l'Università di Stanford<sup>45</sup>, dove è stato evidenziato che l'uso di antibiotici induce cambiamenti cumulativi e lungamente persistenti nella composizione della ecoflora intestinale. Secondo gli autori di questo studio due cicli di 5 giorni di terapia antibiotica praticata a distanza di sei mesi causano una sensibile modificazione delle diverse specie batteriche residenti nel nostro intestino. Il "mimetismo" fra ceppi batterici pre- e post-trattamento spiega la scarsa incidenza di effetti collaterali indotti da alcuni antibiotici nell'immediato. Pur tuttavia una specie batterica quantitativamente e qualitativamente alterata riduce l'effetto protettivo del microbiota che non riesce più a sostenere l'integrità mucosale<sup>45</sup>. Il mutamento dell'equilibrio microbico intestinale induce una maggiore crescita ('overgrowth') dei ceppi enteropatogeni a scapito di quelli benefici. Ciò avviene per il meccanismo di competitività. Un determinato tipo di flora endogena che potrebbe avere un'importante funzione biolo-

gica, come quella di produrre una tossina contro specifici patogeni, viene in questo modo perduto<sup>45</sup>. Questa mancanza può non essere avvertita nell'immediato ma diventa clinicamente evidente quando, col tempo, i ceppi enteropatogeni si moltiplicano in maniera esponenziale, venendo meno, di conseguenza, l'effetto antagonista esplicato dai ceppi benefici<sup>46</sup>. L'overgrowth degli enteropatogeni è una delle più frequenti condizioni dismicrobiche cui può andare incontro la ecoflora intestinale. Gli effetti possono rimanere silenti per lungo tempo e manifestarsi successivamente in tutta la loro drammaticità<sup>27,45</sup>. La causa primaria della colite da antibiotici è rappresentata dall'alterazione del microbiota intestinale, conseguenziale all'uso sconsiderato di antibiotici<sup>27</sup>. Questa tipologia di coliti in pazienti affetti da diverticolosi del colon si manifesta con conseguenze particolarmente gravi. Sappiamo oramai che i mutamenti qualitativi e quantitativi della microflora sono responsabili dell'induzione di un'inflammatione della mucosa del colon che, inevitabilmente, coinvolge il diverticolo<sup>27,31,32</sup>. In conformità a queste acquisizioni scientifiche stanno sempre più acquisendo forza e vigore convalidate applicazioni terapeutiche complementari (se non alternative), basate sull'utilizzo di ceppi batterici benefici per la mucosa intestinale, definiti probiotici<sup>46</sup>. Questi, ripristinando l'integrità del microbiota, contribuiscono a ristabilire l'equilibrio fisiologico del microambiente endoluminale, in modo da manifestare sicuri effetti positivi sullo stato di salute della mucosa intestinale e mostrare, chiaramente, il loro effetto terapeutico<sup>11,26,47,48</sup>.

#### DIAGNOSTICA DI LABORATORIO E STRUMENTALE

La diagnostica della malattia diverticolare oggi si avvale di essenziali strumenti tecnologici. I dati acquisiti con le manovre semeiologiche consentono di porre il sospetto diagnostico di malattia. In seguito l'esecuzione di opportune indagini strumentali conferma la malattia. Ciò consente non solo di supportare il quesito diagnostico, ma anche di definire una corretta valutazione dello stadio e della prognosi della patologia. Grazie all'ausilio tecnologico oggi si può intervenire in maniera più conservativa nel trattamento di alcune complicanze della malattia diverticolare, senza ricorrere alla chirurgia.

In letteratura alcuni autori sottolineano le differenze che a volte si verificano tra l'osservazione del quadro clinico-sintomatologico mostrato dal paziente e i risultati delle indagini strumentali, in particolare radiologiche

ed endoscopiche<sup>28</sup>. Ciò dimostra che, nonostante le moderne tecnologie di cui attualmente disponiamo, l'arte interpretativa delle conoscenze acquisite deve sempre prevalere.

#### A - Ruolo degli esami di laboratorio

Pariteticamente a tutte le condizioni flogistiche che si manifestano nel nostro organismo, nella malattia diverticolare complicata si rileva un innalzamento dei valori laboratoristici di flogosi. Di conseguenza, nei pazienti con malattia diverticolare riscontriamo leucocitosi (con neutrofilia predominante) e aumento dei marker infiammatori (PCR, VES)<sup>4</sup>. Gli esami laboratoristici, quando interconnessi ai dati ottenuti dagli esami strumentali (TAC addome, ETG, colonscopia, etc), consentono di eseguire una stadiazione del quadro clinico del paziente affetto da malattia diverticolare, consentendo anche di ipotizzare una valutazione prognostica.

#### B - Ruolo degli esami strumentali

Gli esami strumentali principalmente impiegati nella malattia diverticolare sono i seguenti:

1 - TAC (Tomografia Assiale Computerizzata): la TAC addome è considerata essere il *gold standard* strumentale della malattia diverticolare<sup>49</sup>. Il suo ruolo diagnostico-valutativo è ampiamente convalidato dalla letteratura scientifica internazionale<sup>44</sup>. Le informazioni che questo esame è in grado di fornire al clinico sono di grande giovamento, sia per la stadiazione sia per la prognosi della malattia. L'esame è ben accettato dai pazienti perché minimamente invasivo. Per questi motivi la TAC ha soppiantato le indagini radiologiche tradizionali, prima fra tutte il clisma opaco<sup>28</sup>.

È consigliabile eseguire una TAC addome completo con mezzo di contrasto endovena e per via orale (*Gastrografin*<sup>®</sup>) entro 24 ore dalla insorgenza di sintomi addominali riconducibili a malattia diverticolare<sup>33,49</sup>. L'esame TAC dell'addome assume una importanza fondamentale nelle forme acute e complicate di malattia, poiché consente di valutarne la eventuale diffusione flogistico-suppurativa in ambito pericolic ed endoperitoneale<sup>4,26,49</sup>. Appaiono importanti i dettagli che questa indagine riesce a mostrare nel valutare l'ispessimento della parete colica, la flogosi diverticolare e peridiverticolare e l'eventuale coinvolgimento del tessuto adiposo pericolic. Queste importantissime informazioni consentono di valutare lo stato di diffusione della malattia, la presenza di ascessi e tramiti fistolosi. Segni patognomonic di diverticolite cronicizzata sono l'ispessimento della



parete del colon, la presenza di sub-stenosi del lume e la comparsa di fistole<sup>99</sup>. In caso di fistola colo-vescicale la TAC consente di rilevare la presenza di aria libera in vescica<sup>44</sup>.

Hansen e Stock<sup>20</sup> hanno elaborato una stadiazione della malattia diverticolare, basandosi sui dati acquisiti alla TAC addome (tab. 2.3).

TAB. 2.3: CLASSIFICAZIONE DI HANSEN E STOCK

GRA DING	MALATTIA DIVERTICOLARE DESCRIZIONE CLINICA	QUADRO TAC
0	Diverticolosi	Diverticolo riempito di gas o di m.d.c.
I	Diverticolite acuta non complicata	Parete colica aumentata di spessore
II	Diverticolite complicata	
IIa	Diverticolite, peridiverticolite flemmonosa	Infarcimento infiammatorio ed ispessimento del tessuto adiposo pericolico
IIb	Ascesso diverticolare, perforazione diverticolare coperta, fistola	Ascesso mesocolico e/o retro peritoneale Ascesso della regione pelvica
IIc	Perforazione diverticolare libera	Aria libera in peritoneo. Versamento addominale/ascesso
III	Diverticolite cronica-ricorrente	Ispessimento della parete colica. Stenosi, fistole

2 - *Colonscopia virtuale*: l'indagine viene eseguita tramite l'ausilio di TAC "a spirale" di nuova generazione. Particolari software consentono di ricostruire in tridimensione le immagini scansionate. Si mostra particolarmente accurata nello studio della parete del colon e delle fistole colo-vescicali<sup>91</sup> (fig. 2.6).

3 - *ETG (EcoTomoGrafia) addome*: similmente alla TAC, la ETG dell'addome riveste un ruolo di primo piano nella diagnostica e nella stadiazione della malattia diverticolare<sup>44</sup>. L'indagine ecografica, rispetto alla TAC, ha l'enorme vantaggio di essere ripetibile perché non utilizza radiazioni ionizzanti ma ultrasuoni, ed inoltre non è invasiva. Essa consente di acquisire molteplici informazioni sui pazienti affetti da diverticoli, soprattutto nella fase acuta della malattia, valutando i seguenti parametri<sup>92</sup>:

*Presenza di formazioni diverticolari, (una massa emisferica che protrude dalla parete colica: questo segno caratteristico è definito dagli Autori Anglosassoni "Dome Sign", segno della cupola).*

*Ispessimento parietale del colon (segno della cronicizzazione della flogosi).*

*Presenza di raccolte e/o ascessi in regione pericolica e nella pelvi.*

L'ETG mostra la sua utilità anche nella diagnostica differenziale delle malattie addominali acute (appendicite), e consente di evidenziare anche la presenza di formazioni diverticolari al colon destro<sup>92-94</sup>. In caso di fistola colo-vescicale l'ETG riesce a mostrare la presenza di aria libera in vescica<sup>44</sup>.

Un limite della metodica ecografica è rappresentato dalla presenza di gas endoluminale. A tal proposito va diffondendosi l'ecografia eseguita per via trans-rettale che consente una migliore osservazione del sigma diverticolitico, aumentando la sensibilità sonografica a fini diagnostici.

4 - *Colonscopia tradizionale*: la colonscopia nella malattia diverticolare consente di evidenziare abbastanza chiaramente i diverticoli del colon (figg. 2.7, 2.8)

Nella maggior parte dei casi, la presenza di diverticoli - assolutamente silenti dal punto di vista clinico - è riscontrata accidentalmente nel corso dell'esame endoscopico. La colonscopia consente inoltre di porre diagnosi differenziale con svariate patologie del colon fra cui le coliti, il cancro e l'ischemia<sup>128</sup>. In caso di emorragia diverticolare la colonscopia, oltre a consentire la diagnosi, permette di trattare conservativamente il sanguinamento<sup>9</sup>. La colonscopia può essere fruttuosa anche nel porre diagnosi di fistole colo-vescicali e colo-vaginali<sup>129</sup>.

Secondo alcuni Autori prima della dimissione un paziente ricoverato per diverticolite acuta dovrebbe sottoporsi a una colonscopia per scongiurare una malattia neoplastica<sup>1</sup>.

L'indagine è controindicata nelle forme di diverticolite acuta<sup>1</sup>. In queste circostanze la progressione dello strumento e soprattutto l'insufflazione di aria potrebbe indurre la perforazione del diverticolo.

## CONCLUSIONI

In base a quanto esposto in questo capitolo, concludiamo l'argomento con degli *end point* che possono chiarire l'approccio metodologico alla malattia diverticolare. Il quadro clinico della malattia diverticolare può essere estremamente variabile. La malattia diverticolare, nel suo complesso, manifesta un'ampia diversità clinico-sintomatologica. La maggior parte dei pazienti rimane asintomatica per tutta la vita e soltanto il 20% dei pazienti portatori di diverticoli sono sintomatici.

La complicità della malattia diverticolare è rappresentata dalla diverticolite. Questa può a sua volta essere suddivisa in due forme ben distinte, sebbene possano essere mutuamente scambievoli:

*diverticolite non complicata*: i pazienti mostrano una sintomatologia lieve: dolore localizzato ai quadranti addominali di sinistra. Questo caratteristico sintomo clinico è definito "dolore diverticolare". Non sono presenti segni di flogosi diverticolare e/o peri-diverticolare.

*diverticolite complicata*: in questa forma di diverticolite, che può essere una evoluzione della precedente, i pazienti mostrano segni e sintomi clinici di infiammazione diverticolare e peridiverticolare. Il quadro clinico può sfociare in un quadro peritonitico diffuso con comparsa di addome acuto.

Nella 'fig. 2.9' riportiamo schematicamente le variabili del corteo clinico-sintomatologico connesse alla malattia diverticolare.

Riportiamo, inoltre, la classificazione istologica dei vari gradi infiammatori che possono essere riscontrati all'analisi anatomopatologica in corso di diverticolite (tab. 2.4).

TAB 2.4: LE DIVERSE FORME ISTOLOGICHE DI DIVERTICOLITE

STADIAZIONE	DESCRIZIONE	ASPETTI ISTOLOGICI
Stadio I	media diverticolite	loco- infiammazione della parete intestinale
Stadio IIa	diverticolite flemmonosa	infiammazione del grasso pericolico
Stadio IIb	ascessi peridiverticolitici	perforazione coperta, peritonite circoscritta
Stadio IIc	diverticolite perforata	perforazione libera (peritonite)
Stadio III	assenza di segni di infiammazione	fibrosi, ispessimento parietale

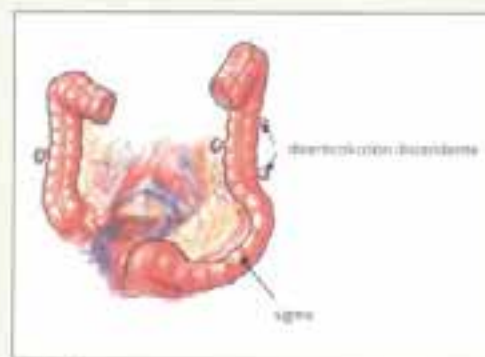


Fig. 2.1

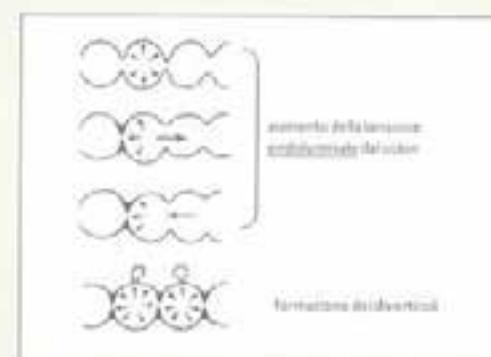


Fig. 2.2

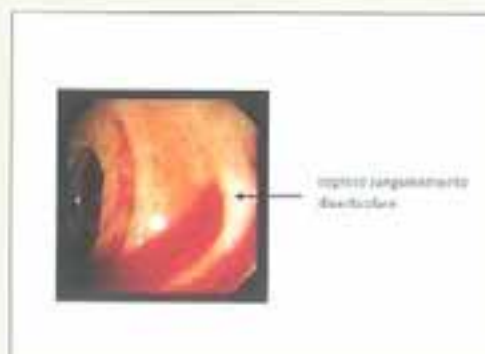


Fig. 2.3



Fig. 2.4

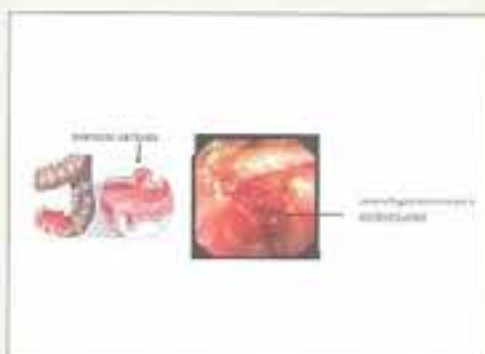


Fig. 2.5

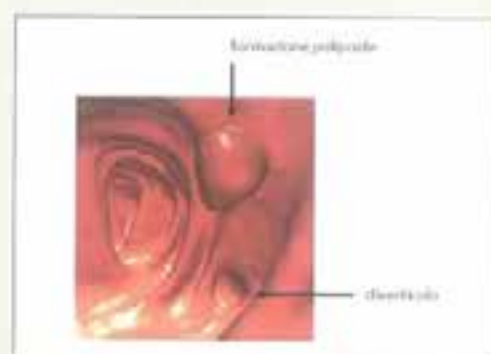


Fig. 2.6

Fig. 2.1: Segmenti colici con presenza di diverticoli. Riprodotta con modifiche da: [http://www.francisvincenzo.altervista.org/salute/diverticoli\\_colon.htm](http://www.francisvincenzo.altervista.org/salute/diverticoli_colon.htm)

Fig. 2.2: L'aumento della pressione endoluminale comporta una maggiore tensione della parete colica che può determinare la formazione del diverticolo. Riprodotta con modifiche da: <http://chirurgiablog.com/category/gastroenterologia-ed-endoscopia/endoscopia-endoscopia-e-gastroenterologia-2/>



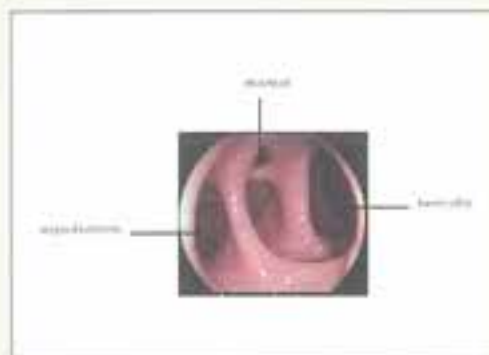


Fig. 2.7



Fig. 2.8

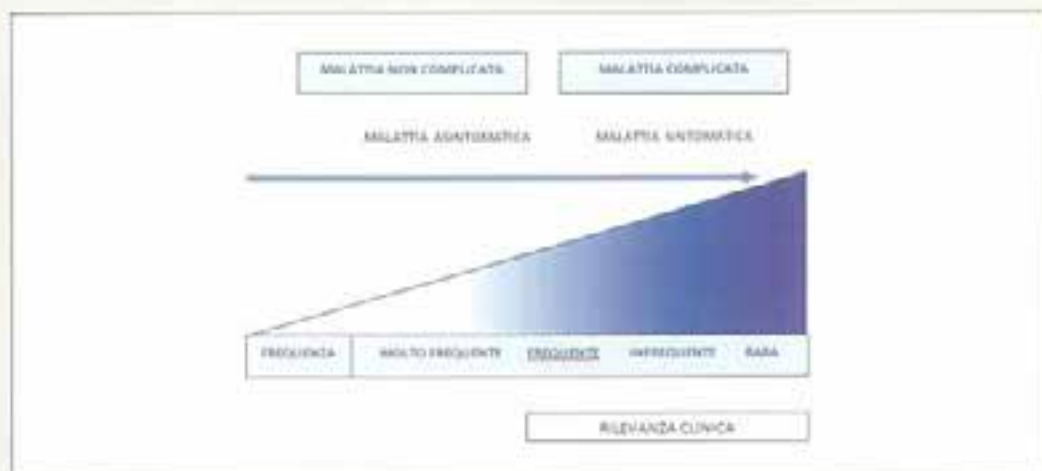


Fig. 2.9

**Fig. 2.3:** Visione endoscopica: copioso sanguinamento di due formazioni diverticolari del colon discendente. Le fonti emorragiare se non trattate adeguatamente (anche per via endoscopica), possono indurre il paziente a grave anemia e shock ipovolemico. Riprodotta con modifiche da: [http://www.endoatlas.com/co\\_di\\_04.html](http://www.endoatlas.com/co_di_04.html)

**Fig. 2.4:** Visione endoscopica: accesso intra-diverticolare e moderata flogosi della mucosa peridiverticolare. Riprodotta con modifiche da: <http://www.medicitalia.it/minforma/Gastroenterologia-e-endoscopia-digestiva/776/1-diverticoli-del-colon>

**Fig. 2.5:** Visione endoscopica: severa flogosi diverticolare e peri-diverticolare con perforazione del diverticolo. La perforazione conduce alla trasmissione di feci e batteri colici in peritoneo ed alla comparsa di peritonite. Riprodotta con modifiche da: [http://www.colonproctologia.eu/La\\_Malattia\\_Diverticolare.html](http://www.colonproctologia.eu/La_Malattia_Diverticolare.html)

**Fig. 2.6:** Colonscopia Virtuale: l'indagine TAC mostra una formazione polipoide protrudente nel lume anale ed un diverticolo. Riprodotta con modifiche da: <http://www.my-personaltrainer.it/salute/colonscopia-virtuale>

**Fig. 2.7:** Colonscopia: diverticoli del colon discendente di medie e grandi dimensioni. I diverticoli appaiono circondati da mucosa soffice e di aspetto regolare. Riprodotta con modifiche da: <http://www.medicitalia.it/minforma/Gastroenterologia-e-endoscopia-digestiva/776/1-diverticoli-del-colon>

**Fig. 2.8:** Diverticolo con coprolita inspessito all'interno, ostrucente il lume diverticolare. La mucosa peridiverticolare non mostra ancora segni di flogosi. Riprodotta con modifiche da: [www.endoscopia-digestiva.it](http://www.endoscopia-digestiva.it)

**Fig. 2.9:** Schema semplificato del corso clinico-sintomatologico connesso alla malattia diverticolare (27). Riprodotta con modifiche da: <http://europepmc.org/artides/PMC3187681>.

- 1 Maconi G., Barbara G., Bosetti C., Cuomo R., Annibale B. *Treatment of diverticular disease of the colon and prevention of acute diverticulitis: a systematic review*. *J Dis. Colon Rectum*, 2011; 54(10): 1326-38.
- 2 Frey J., Gil K., Wajlega P., Herman RM. *Current concepts of diverticular disease pathophysiology*. *Folia Med. Cracov.*, 2005; 46(3-4):125-35.
- 3 Binda GA., Saccomani G., Gramagna A. *Emergency surgery of complicated colonic diverticulitis*. *Acta Chir. Belg.*, 1993;93(6): 253-7.
- 4 Sean T., Martin and Luca Stocchi. *New and emerging treatments for the prevention of recurrent diverticulitis*. *Clin. Exp. Gastroenterol.*, 2011; 4: 203-212.
- 5 Kang JY., Melville D., Maxwell JD. *Epidemiology and management of diverticular disease of the colon*. *Drugs Aging.*, 2004; 21(4): 211-28.
- 6 Rinas U., Adamek HE. *Diverticulitis and diverticulosis*. *MMW Fortschr Med.*, 2006; 148(29-30): 37-41.
- 7 Mimura T., Emanuel A., Kamm MA. *Pathophysiology of diverticular disease*. *Best. Pract. Res. Clin. Gastroenterol.*, 2002; 16(4): 563-76.
- 8 Symeonidis N., Psarras K., Lalountas M., Baltatzis M., Micha A., Pavlidis E., Sakantamis A. *Clinical features of colonic diverticular disease*. *Tech. Coloproctol.*, 2011; 15 Suppl. 1: 5-8.
- 9 Hoffmann R. *Course and conservative treatment of diverticular disease*. *Praxis (Bern 1994)*, 2007; 96(7): 234-6.
- 10 Petruzzello L., Iacopini F., Bulajic M., Shah S., Costamagna G. *Review article: uncomplicated diverticular disease of the colon*. *Aliment. Pharmacol. Ther.*, 2006; 23(10): 1379-91.
- 11 Kadhi JM., Ramsay JA., Boutross-Tadross O. *Diverticular disease of the right colon*. *BMC Res. Notes.*, 2011, Oct 6; 4: 383.
- 12 Tursi A. *Acute diverticulitis of the colon - current medical therapeutic management*. *Expert Opin Pharmacother.*, 2004, Jan; 5(1): 55-9.
- 13 Floch MH., White JA. *Management of diverticular disease is changing*. *World J. Gastroenterol.*, 2006, May 28; 12(20): 3225-8.
- 14 Tursi A. *New physiopathological and therapeutic approaches to diverticular disease of the colon*. *Expert Opin Pharmacother.*, 2007, Feb; 8(3): 299-307.
- 15 Melange M., Vanheuverzwyn R. *Etiopathogenesis of colonic diverticular disease; role of dietary fiber and therapeutic perspectives*. *Acta Gastroenterol. Belg.*, 1990, May-Jun; 53(3): 346-50.
- 16 Eastwood MA., Smith AN., Brydon WG., Pritchard J. *Colonic function in patients with diverticular disease*. *Lancet*, 1978, Jun 3; 1(8075): 1181-2.
- 17 Smith AN. *Colonic muscle in diverticular disease*. *Clin. Gastroenterol.*, 1986, Oct; 15(4): 917-35.
- 18 Kirwan WO., Smith AN. *Colonic propulsion in diverticular disease, idiopathic constipation, and the irritable colon syndrome*. *Scand. J. Gastroenterol.* 1977; 12(3): 331-5.
- 19 Zullo A., Hassan C., Maconi G., Manes G., Tammaro G., De Francesco V., Annibale B.,



- Ficano L., Buri L., Gatto G., Lorenzetti R., Campo SM., Ierardi E., Pace F., Morini S. Cyclic antibiotic therapy for diverticular disease: a critical reappraisal. "J. Gastrointest. Liver Dis.", 2010, Sep; 19(3): 295-302.
- Watters DA., Smith AN. Strength of the colon wall in diverticular disease. "Br. J. Surg.", 1990, Mar; 77(3): 257-9.
- Simpson J. Recent advances in diverticular disease. "Curr. Gastroenterol. Rep.", 2004, Oct; 6(5): 417.
- Sugihara K. Diverticular disease of the colon in Japan. "Ann. Acad. Med. Singapore", 1987, Jul; 16(3): 504-8.
- Piccolini M., Francia L., Rosa C., Battaglia A., Biandrate F., Pesenti Campagnoni A., Pandolfi U. Complicated diverticular disease of the right colon. Diagnostic and therapeutic difficulties: our experience. "Chir Ital.", 2003, Nov-Dec; 55(6): 871-7.
- Steel M. Colonic diverticular disease. "Aust. Fam. Physician.", 2004, Dec; 33(12): 983-6.
- Sheth AA., Longo W., Floch MH. Diverticular disease and diverticulitis. "Am. J. Gastroenterol.", 2008, Jun; 103(6): 1550-6. Epub 2008 May 13.
- Pfeifer J. Diverticulitis. "Acta Chir. Iugosl.", 2008; 55(3): 97-102.
- Sopeña F., Lanás A. Management of colonic diverticular disease with poorly absorbed antibiotics and other therapies. "Therap. Adv. Gastroenterol.", 2011, Nov; 4(6): 365-74.
- Maler KP. Diverticulosis-diverticulitis. "Praxis" (Bern 1994), 2007, Jan 31; 96(5): 153-7.
- Jung YW., Yoo JH., Lee JS., Jang BL., Kim KO., Jung SH. Sigmoidovesical fistula caused by diverticulitis detected with sigmoidoscopy. "Korean J. Gastroenterol.", 2011, Nov 25; 58(5):284-7.
- Floch MH. A hypothesis: is diverticulitis a type of inflammatory bowel disease? "J. Clin. Gastroenterol.", 2006, Aug; 40 Suppl. 3: S121-5.
- Tomasello G., Damiani P. (Testo monografico), *La Rettocolite Ulcerosa. Approccio metodologico alla malattia e prospettive future*. Ed. Medical Books, 229. 2010, ISBN: 88-8034-016-6.
- Tomasello G., Bellavia M., Palumbo VD., Gioviale MC., Damiani P., Lo Monte AI. From gut microflora imbalance to mycobacteria infection: is there a relationship with chronic intestinal inflammatory diseases?, "Ann. Ital. Chir.", 2011; 82: 361-368.
- Larsson PA. Diverticulitis is increasing among the elderly. Significant cause of morbidity and mortality. "Lakartidningen", 1997, 22; 94(43): 3837-40.
- Petrakis I., Sakellaris G., Kogerakis N., Zacharioudakis G., Kourtis D., Xynos E., Chalkiadakis G. New perspectives in the management of sigmoid diverticulitis. "Panminerva Med.", 2001, Dec; 43(4): 289-93.
- Ahn SB., Han DS., Park HS., Kim TY., Eun CS., Jeon YC., Sohn JH. A case of segmental colitis associated with diverticular disease. "Korean J. Gastroenterol.", 2010, Mar; 55(3): 189-93.
- Ambrosetti P., Grossholz M., Becker C., Terrier F., Morel P. Computed tomography in acute left colonic diverticulitis. "Br. J. Surg.", 1997; 84(4): 532-534.
- Bouillot JL. Abscess, fistula and occlusion of colonic diverticulosis. "Rev Prat.", 1995, Apr 15; 45(8): 973-7.
- Hinchey EJ., Schaaf PG., Richards GK. Treatment of perforated diverticular disease of the colon. "Adv. Surg.", 1978; 12: 85-109.
- Martin ST., Stocchi L. New and emerging treatments for the prevention of recurrent diverticulitis. "Clin. Exp. Gastroenterol." 2011; 4: 203-12.
- Pironi D., Candioli S., Manigrasso A., La Torre V., Palazzini G., Romani AM., Tarroni D., Filippini A. Complicated diverticular disease. Three cases of colovesical fistulas and review of literature. "G. Chir.", 2006; 27(1-2): 15-20.
- Vitalone AM., Caracino V., Barone C., Migliorato L. Colovesical fistulae as a complication of diverticula: a report of 2 cases. "G. Chir.", 1998, Oct; 19(10): 395-8.
- Carvajal Balaguera J., Camuñas Segovia J., Peña Gamarra I., Oliart Delgado de Torres S., Martín García-Almenta M., Viso Ciudad S., Fernández IP., Gómez Maestro P., Cerquella Hernández C. Colovesical fistula complicating diverticular disease: one-stage resection. "Int. Surg." 2006, Jan-Feb; 91(1): 17-23.
- Martincok D., Vajó J., Jeger T., Kmecová D. Pneumaturia as a sequela of asymptomatic diverticulitis. "Rozhl. Chir.", 2004, Apr; 83(4): 181-4.
- van Breda Vriesman AC., de Rooij TP., Ulrich C., Puylaert JB. Enterovesical fistula, in: Diverticulitis. "Ned Tijdschr Geneesk.", 2000, Apr 22; 144(17): 777-82.
- Lozio L. *Microbiota intestinale*. Ed. Tecniche Nuove, 2011.
- Tomasello G., Rodolico V., Zerilli M., Martorana A., Bucchieri F., Pitruzzella A., Gammazza AM., David S., Rappa F., Zummo G., Damiani P., Accomando S., Rizzo M., de Macario EC., Macario AJ., Cappello F. Changes in immunohistochemical levels and subcellular localization after therapy and correlation and colocalization with CD68 suggest a pathogenetic role of Hsp60 in ulcerative colitis. "Appl. Immunohistochem. Mol. Morphol." 2011, Dec; 19(6): 552-61.
- Ambrosetti P., Grossholz M., Becker C., Terrier F., Morel P. Computed tomography in acute left colonic diverticulitis. "Br. J. Surg.", 1997; 84(4):532-534.
- Chapman JR., Dozois EJ., Wolff BG., Gullerud RE., Larson DR. Diverticulitis: a progressive disease? Do multiple recurrences predict less favorable outcomes? "Ann. Surg.", 2006; 243(6): 876-880.
- Jörg-Peter Ritz, Kai S. Lehmann, Christoph Loddenkemper, Bernd Frericks, Heinz J. Buhr, Christoph Holmer. Preoperative CT staging in sigmoid diverticulitis - does it correlate with intraoperative and histological findings? "Langenbecks Arch. Surg.", 2010; 395: 1009-1015.
- Hansen O., Stock W. Prophylaktische Operation bei der Divertikelkrankheit des Kolons - Stufenkonzept durch exakte Stadieneinteilung. „Langenbecks Arch. Chir.“, 1999; Suppl II: 1257.
- Nad-r I., Oz-n Y., Killiç ZM., O -uz D., Ulker A., Arda K. Colovesical fistula as a complication of colonic diverticulosis: diagnosis with virtual colonoscopy. "Turk J. Gastroenterol.", 2011, Feb; 22(1): 86-8.

- <sup>21</sup> Kori T., Nemoto M., Maeda M., Tsuzuki Y., Ando T., Sekihara M., Uchida N., Mochida Y., Kogure K., Kuwano H. *Sonographic features of acute colonic diverticulitis: the "dome sign"*. "J. Clin. Ultrasound.", 2000, Sept; 28(7): 340-6.
- <sup>22</sup> Chou YH., Chiou HJ., Tiu CM., Chen JD., Hsu CC., Lee CH., Lui WY., Hung GS., Yu C. *Sonography of acute right side colonic diverticulitis*. "Am. J. Surg.", 2001, feb; 181(2): 122-7.
- <sup>23</sup> Valentino M., Serra C., Ansaloni L., Mantovani G., Pavlica P., Barozzi L. *Sonographic features of acute diverticulitis*. "J. Ultrasound.", 2009; (8): 457-63.
- <sup>24</sup> Melchior S., Cudovic D., Jones J., Thomas C., Gillitzer R., Thüroff J. *Diagnosis and surgical management of colovesical fistulas due to sigmoid diverticulitis*. "J. Urol.", 2009, Sep; 182(3): 978-82.

## Microbiota intestinale e modulazione probiotica

Marcello Romeo<sup>1</sup>, Maurizio Bellavia<sup>2</sup>

<sup>1</sup> Centro di Medicina Biointegrata AA Group Medical Service.

<sup>2</sup> Istituto Euro-Mediterraneo di Scienza e Tecnologia, Via Emerico Amari 123 - 90139, Palermo.

### IL MICROBIOTA INTESTINALE:

#### DEFINIZIONE E FUNZIONI IN CONDIZIONI FISILOGICHE E PATOLOGICHE

Nell'intestino degli esseri umani risiedono circa cento miliardi di batteri e tra questi quelli presenti nel colon appartengono a più di cinquecento differenti specie; la concentrazione totale dei batteri intestinali raggiunge quindi le  $9 \times 10^{11}$  unità (fig. 3.1). L'insieme di tutti questi microorganismi, che secondo alcuni autori rappresenta una sorta di "tessuto all'interno di un organo", è definito *microbiota*. Come abbiamo già detto esso risiede principalmente nell'intestino dove instaura una relazione di mutuo beneficio con l'ospite poiché, attraverso le sue attività metaboliche e non solo, influenza significativamente lo stato di salute globale dell'individuo<sup>1</sup>. Il microbiota, infatti, esercita diverse importanti funzioni fisiologiche come l'inibizione della crescita dei batteri patogeni, la sintesi degli acidi grassi a catena corta, la stimolazione dell'assorbimento minerale e dei nutrienti, la modulazione sia del sistema immunitario intestinale che del rinnovamento cellulare, la sintesi delle vitamine e degli amminoacidi, la decomposizione delle proteine<sup>2,3</sup>. La maggioranza dei microorganismi costituenti il microbiota sono batteri non patogeni, ma si riscontra anche la presenza di specie patogene come ad esempio i Clostridi o i Colibacilli. Il mantenimento di una fisiologica condizione di benessere dipende appunto dal corretto bilanciamento tra le componenti batteriche patogene e non<sup>4</sup>. Definiamo *disbiosi* l'alterazione della composizione del microbiota, intesa come una anormale crescita di una specie batterica a discapito delle altre; questa può realizzarsi in seguito a stress psicologici, alimentari o ambientali, e può determinare l'insorgenza di condizioni patologiche<sup>5,6</sup>. Esistono

molte evidenze scientifiche riguardo la associazione tra disbiosi e malattie croniche infiammatorie intestinali. Tra le varie ipotesi eziopatogenetiche proposte, una afferma che un cambio nella componente saprofitica della flora microbica sia il *primum movens* che causa un danno mucosale<sup>7,8</sup>. In particolare la disbiosi determina una modifica delle giunzioni serrate intercellulari responsabili della corretta struttura dello strato epiteliale della mucosa intestinale. Ciò porta, inevitabilmente, ad un incremento della permeabilità della mucosa che perde quindi le sue funzioni di barriera<sup>9</sup>. In tale contesto viene notevolmente facilitato l'ingresso di antigeni nello spazio intercellulare con la conseguente attivazione del MALT (*Mucosa-Associated Lymphoid Tissue*) e il contestuale innesco della cascata infiammatoria; l'esito finale sarà un danno tissutale<sup>7</sup>. Inoltre recenti evidenze sperimentali mostrano che specifiche componenti del microbiota sono in grado di modulare direttamente l'omeostasi dei linfociti T effettori nella lamina propria intestinale. Ad esempio è stato mostrato che il batterio commensale intestinale *Bacteroides fragilis* influenza la risposta Th1 mediata attraverso l'azione del PSA (*Bacterial-derived Polysaccharide A*)<sup>10</sup>.

La lamina propria, in condizioni di omeostasi, contiene due popolazioni di linfociti T CD4 e cioè le cellule Th17 e le cellule T regolatorie (*Treg*); in particolare le prime sembrano avere un ruolo nell'insorgenza del morbo di Crohn e della Rettocolite Ulcerosa<sup>11,12</sup>. Un dato molto interessante a questo riguardo è l'evidenza che le cellule Th17 possono essere attivate nella lamina propria in risposta all'azione di specifiche componenti del microbiota<sup>13</sup>.

Quindi sulla base di questi dati, riportati a scopo esemplificativo, si deduce che il microbiota, in particolari condizioni non fisiologiche, è uno dei protagonisti principali della realizzazione di un quadro flogistico nella mucosa intestinale.

#### GENERALITÀ SULLA MALATTIA DIVERTICOLARE E CENNI SUGLI ATTUALI PRESIDI TERAPEUTICI

La diverticolosi colica è una condizione caratterizzata dalla presenza di protrusioni sacciformi della parete intestinale attraverso punti di minor resistenza<sup>14</sup>. I diverticoli sono solitamente formazioni singole e non si accompagnano ad un corredo clinico-sintomatologico manifesto. Tuttavia in presenza di fattori etiopatogenetici specifici i diverticoli possono correre il rischio di manifestazioni infettive, ostruttive e addirittura perforative<sup>15,16</sup>.

Le modificazioni della composizione strutturale del collagene costituente la parete del colon sembrano giocare un ruolo importante nella patogenesi del diverticolo, soprattutto in soggetti predisposti come nel caso di soggetti affetti da Sindrome di Marfan nei quali la segmentazione del colon risulta amplificata a tal punto da favorire l'erniazione diverticolare<sup>17</sup>. A tale meccanismo sembra inconfutabilmente contribuire in maniera significativa una dieta povera in fibre. La ridotta introduzione di fibre con la normale dieta alimentare appare responsabile di un non indifferente rallentamento del transito intestinale in grado di determinare stasi fecale e conseguente carico tossinico intestinale con il risultato finale di un'incrementata pressione endoluminale in grado di favorire l'erniazione diverticolare.

Il problema che purtroppo consegue alla formazione dei diverticoli colici è che questi possono andare incontro a infiammazione. Questa condizione prende il nome di *diverticolite*. Studi pubblicati negli ultimi anni hanno ampiamente dimostrato che in associazione ad altri fattori concausali, la composizione qualitativa e quantitativa del microbiota intestinale svolge un ruolo determinante nell'insorgenza di un processo flogistico della mucosa responsabile del passaggio da una condizione di diverticolosi silente ad una condizione di diverticolite. Nello specifico, la disbiosi intestinale può determinare un'iperstimolazione dell'immunità innata del sistema linfatico della mucosa con induzione di uno stato infiammatorio persistente<sup>18</sup>. Secondo le più aggiornate indicazioni riportate in letteratura il management terapeutico della malattia diverticolare non è univoco, bensì mutevole, e in attinenza con i segni e sintomi clinici presentati dal paziente affetto da malattia diverticolare complicata<sup>19</sup>. Pertanto la non univoca e variegata sintomatologia riscontrabile nella malattia diverticolare conduce necessariamente a una variabilità di ausili terapeutici praticati. Ne consegue che l'approccio terapeutico alla malattia diverticolare è un argomento dibattuto e difficilmente standardizzabile aprioristicamente<sup>20</sup>.

Ad articolare ulteriormente la gestione terapeutica della malattia diverticolare appare sempre più pressante la possibilità di orientare il clinico verso un trattamento di tipo preventivo, inteso congiuntamente sia come prevenzione alla comparsa del diverticolo che delle sue complicanze<sup>21</sup>. Lo spunto a questo nuovo filone terapeutico trae origine dalle più recenti acquisizioni scientifiche di ordine etiologico e fisiopatologico connesse alla malattia. Queste nuove acquisizioni scientifiche condu-



cono inesorabilmente gli operatori del settore ad affrontare la malattia tenendo conto delle nuove conoscenze di ordine dietetico e microbiologico. I pazienti con malattia diverticolare, generalmente, non hanno necessità di essere sottoposti a ospedalizzazione ma, una volta posta la diagnosi, il soggetto viene sottoposto a follow-up di tipo clinico ed endoscopico<sup>22</sup>. L'ospedalizzazione s'impone, infatti, soltanto per i pazienti con malattia diverticolare sintomatica, in cui si manifestano segni di diverticolite con possibilità di complicanze. In letteratura si stima che soltanto l'1-2% dei pazienti con diverticolite richiede ospedalizzazione e connessa terapia medica o chirurgica<sup>23</sup>. Comunemente, la prima manifestazione clinica della malattia diverticolare non è complicata e trova la sua risoluzione col trattamento medico<sup>24</sup>. A tal proposito bisogna dire che a tutt'oggi il pilastro terapeutico nelle forme di sigmoidite diverticolare lieve-moderata è rappresentato dal trattamento antibiotico a largo spettro<sup>25</sup>. Secondo la stima della letteratura critica il 75% dei pazienti con diverticolite acuta non complicata risponde alla terapia antibiotica conducendo il paziente in remissione clinica<sup>26</sup>. Fra gli antibiotici impiegati troviamo la *rifaximina* derivato della rifamicina che inibisce la sintesi dell'RNA dei batteri endoluminali<sup>27</sup>. Caratteristica tipica di questi antibiotici è essere scarsamente assorbiti nel tratto gastrointestinale (meno dell'1%)<sup>28</sup>.

Altri antibiotici largamente utilizzati nella diverticolite sono l'ampicillina, la gentamicina, il metronidazolo e la piperacillina<sup>29</sup>. L'uso degli antibiotici appare potenziato quando associato alla mesalazina essendo la diverticolite un processo flogistico che coinvolge non solo il diverticolo ma anche la parete del colon<sup>30</sup>. La mesalazina, agendo a livello della mucosa, esplica una azione immunomodulatrice, contribuendo così ad attenuare il processo flogistico, migliorando il quadro sintomatologico del paziente e contribuendo a ridurre la frequenza degli episodi diverticolitici<sup>31</sup>. L'utilizzo di antibiotici a largo spettro per prevenire la ricorrenza degli attacchi diverticolitici in soggetti con malattia diverticolare silente, alla luce di una nuova visione della problematica in oggetto, accoglie pareri discordanti dal mondo scientifico internazionale. Il ricorso a cicli ripetuti di antibiotico (*rifaximina*) a scopo preventivo non appare integralmente legittimato considerando l'azione diretta dell'antibiotico nei confronti non soltanto dei patogeni, ma anche della flora batterica residente<sup>32</sup>.

Il trattamento della malattia diverticolare sintomatica non complicata è rivolto verso la risoluzione del quadro clinico-sintomatologico, la riduzione degli episodi diverticolitici e la prevenzione delle complicanze<sup>33</sup>. L'introduzione di un'adeguata quantità di fibre alimentari rappresenta sicuramente un trattamento strategico sia sul piano preventivo sia terapeutico della diverticolosi del colon. L'aggiunta nella dieta di fibre alimentari si è dimostrata, infatti, in grado di promuovere un significativo miglioramento del transito intestinale riducendo la stasi fecale ed il conseguente incremento della pressione endoluminale responsabile dell'erniazione diverticolare<sup>34</sup>. Alcuni trial randomizzati controllati hanno dimostrato, infatti, che la regolare supplementazione dietetica con fibre in dosi maggiori di 10 g/die, è in grado di determinare una risoluzione clinica dei sintomi della malattia diverticolare e di prevenire la recidiva degli stessi in corso di trattamento.

Identificando nell'alterazione del microbiota intestinale l'evento scatenante la comparsa dei sintomi cronici associati alla malattia diverticolare, nonché allo stato di infiammazione cronica della mucosa, il target terapeutico più adeguato sembrerebbe quello di modulare adeguatamente la flora batterica intestinale allo scopo di correggere le modificazioni qualitative e quantitative responsabili del dismicrobismo intestinale riscontrabile nei pazienti affetti da diverticolosi del colon<sup>35</sup>. A tal proposito numerose evidenze scientifiche dimostrano il ruolo importante espletato da ceppi batterici probiotici altamente selezionati nel contrastare attivamente l'elevata crescita di batteri patogeni responsabile della disbiosi intestinale riscontrata in questi pazienti<sup>36</sup>. I numerosi studi scientifici condotti negli ultimi anni hanno consentito di ampliare le conoscenze sulla funzionalità dell'intestino e sul ruolo svolto dalla microflora batterica in esso contenuta, configurata per dimensioni e attività metaboliche come un articolato ecosistema in equilibrio dinamico in grado di esercitare complesse funzioni regolatrici dello stato di salute dell'organismo<sup>37</sup>. Essa rappresenta una barriera microbico-enzimatica in grado di svolgere attivamente funzioni metaboliche, trofiche e protettive con effetti sia a livello intestinale sia a livello sistemico. Le analisi del DNA batterico hanno consentito di eseguire una precisa caratterizzazione delle specie batteriche presenti lungo tutto il tratto gastrointestinale, la loro concentrazione e la



precisazione dei rapporti numerici e sinergici esistenti tra loro. Allo stato attuale sono stati identificati, grazie a due grandi progetti ancora in corso basati sul sequenziamento sistematico del DNA del microbiota, (Human Microbiome Project -HMP-) negli USA, e il Metagenomics of Human Intestine - MetaHIT - in Europa), oltre 1.000 differenti specie batteriche con un contenuto luminale complessivo di cellule microbiche circa 10 volte superiore al numero delle cellule somatiche. Lo sviluppo della microflora batterica intestinale di ciascun individuo dipende strettamente dal numero e dal tipo di microrganismi con i quali l'individuo interagisce fin dalle prime fasi di crescita e dal suo patrimonio genetico.

La complessità di questi processi di interazione e la grande variabilità delle popolazioni microbiche con cui l'individuo entra in contatto contribuiscono a rendere unico l'ecosistema microbico dell'intestino di ogni singolo individuo adulto. Questa unica e specifica comunità microbica è dotata di una struttura che si mantiene relativamente stabile nel tempo. Le caratteristiche intrinseche del microambiente intestinale quali temperatura, tensione di ossigeno, pH e movimenti peristaltici, condizionano in maniera determinante l'elettivo tropismo di ciascuna specie batterica. Pertanto ciascuna porzione del tratto gastrointestinale è colonizzata da una specifica flora che si adatta alle condizioni microambientali locali. Nonostante il complesso ecosistema microbico sia relativamente stabile nel corso della vita adulta, modificazioni correlate all'età, al tipo di alimentazione, all'assunzione di farmaci e ad altri numerosi fattori comportano inevitabilmente variazioni qualitative e/o quantitative della sua composizione determinando la comparsa di una condizione di disbiosi intestinale<sup>28</sup>. L'insorgenza di questa condizione clinica comporta l'incremento delle attività metaboliche microbiche in senso proteolitico e/o saccharolitico con conseguente comparsa di fenomeni fermentativi e/o putrefattivi. Il corredo clinico-sintomatologico che ne consegue è caratterizzato dalla comparsa di gonfiore addominale, meteorismo, flatulenza, alterazioni del transito intestinale, in senso stitico, diarroico o alternato.

Il trattamento della disbiosi intestinale si basa fondamentalmente su modificazioni di tipo nutrizionale associate all'assunzione di selezionati ceppi batterici probiotici in grado di ridurre la presenza di flora batterica patogena e di ripristinare l'eubiosi. Numerosi studi hanno dimostrato la capacità di specifici e selezionati ceppi batterici probiotici di svolgere azione antimicrobica attraverso diversi meccanismi: acidificazione del microambiente intestinale, sintesi di sostanze ad azione similitantibiotica,

produzione di sostanze ad azione antitossinica, produzione di acqua ossigenata, rimozione di ferro, deconiugazione dei sali biliari. In modo particolare l'*Enterococcus Faecium* ed il *Saccharomyces Boulardii* (*Enterelle*<sup>®</sup>: *Enterococcus Faecium* UBEF-41, *Saccharomyces Cerevisiae* sub. *Boulardii* MTCC-5375, *Lactobacillus acidophilus* LA 14) hanno ampiamente dimostrato la loro capacità di influenzare il microbiota intestinale riducendo in maniera significativa la presenza di ceppi patogeni a livello intestinale.

L'*Enterococcus Faecium* è un ospite abituale del tratto gastrointestinale e della vagina e costituisce una componente importante della flora lattica intestinale. È risultato resistente a molti antibiotici potendo quindi essere utilizzato in corso di terapia antibiotica allo scopo di proteggere la flora batterica residente dall'attacco dell'antibiotico. Numerose osservazioni hanno dimostrato la sua capacità di inibire la proliferazione di batteri opportunisti e patogeni mediante un meccanismo di sopraffazione numerica e grazie alla produzione di specifiche batteriocine.

*Saccharomyces Boulardii* è un micromicete mesofilo geneticamente resistente agli antibiotici in grado di contrastare la proliferazione di microrganismi patogeni quali *E. Coli*, *Clostridium Difficile*, *Candida Albicans*, *Salmonella typhimurum*, *Yersinia enterocolitium*, *Aeromonas hemolysin*. In particolare, è stata dimostrata una specifica azione antitossinica nei confronti dell'esotossina A e B del *Clostridium D.*, della fosfatasi prodotta dall'*E. Coli* e della tossina Colerica. È stata dimostrata, altresì, la sua capacità di produrre poliammine in grado di favorire la maturazione degli enterociti, aumentare la produzione dei livelli di IgA ottimizzando la risposta immunitaria intestinale oltre a svolgere azione antiinfiammatoria locale interferendo sulla produzione di specifiche citochine. Dal punto di vista prettamente preventivo, il *Lactobacillus Rhamnosus* (*Ramnoselle*: *Lactobacillus Rhamnosus* LR 32, *Lactobacillus Acidophilus* LA 14) sembra giocare un ruolo importante nel mantenimento dell'eubiosi intestinale riducendo la possibilità di sovracrescita patogena in grado di stimolare i processi flogistici della mucosa.

Il *Lactobacillus Rhamnosus* è in grado di colonizzare attivamente il colon riportando la piena eubiosi. Favorisce i movimenti peristaltici intestinali e i fenomeni di evacuazione. Produce betagalattosidasi in grado di favorire l'idrolisi del lattosio, acidi grassi a catena corta quali acido butirrico, acetico e propionico e, pertanto, risulta una valida fonte di nutrimento della mucosa intestinale.

## CONCLUSIONI:

### L'USO DEI PROBIOTICI NEL TRATTAMENTO

### E PREVENZIONE DELLA MALATTIA DIVERTICOLARE

Da quanto sopra esposto si evince che, nel panorama terapeutico della malattia diverticolare, il ricorso all'utilizzo dei probiotici si sta sempre più accreditando nel panorama scientifico internazionale come trattamento complementare alla terapia convenzionale della diverticolite e inoltre mostra la sua efficacia (unitamente ad un corretto regime dietetico ricco di fibre) nel riuscire a prevenire le complicanze connesse alla malattia diverticolare.

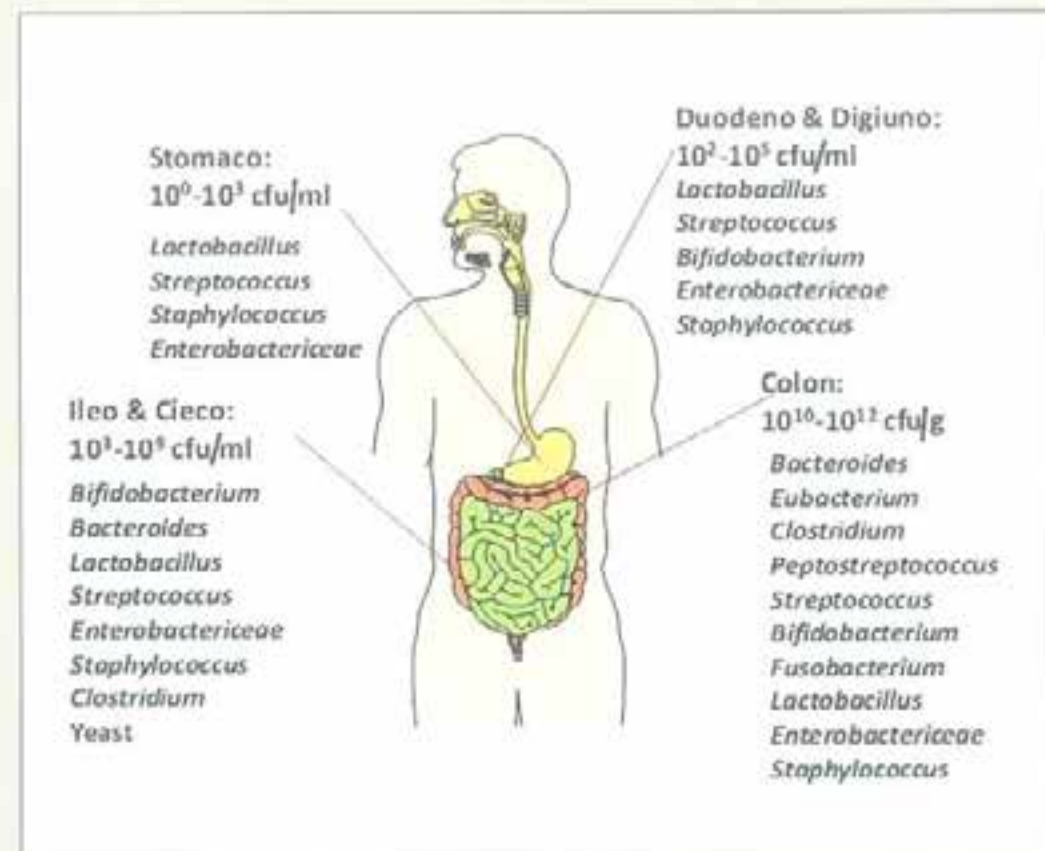


Fig. 3.1

Fig. 3.1: Distribuzione delle differenti specie microbiche costituenti il microbiota lungo i vari tratti dell'apparato digerente. Immagine riprodotta con modifiche da: <http://nutraceuticanews.org/i-probiotici/>

- 1 Baumgart DC., Carding SR. (2007). *Inflammatory bowel disease: cause and immunobiology*. "Lancet", 2007; 369: 1627-1640.
- 2 Tomasello G., Bellavia M., Palumbo VD., Gioviale MC., Damiani P., et al. *From gut microflora imbalance to mycobacteria infection: is there a relationship with chronic intestinal inflammatory diseases?* "Ann. Ital. Chir.", 2011; 82: 361-368.
- 3 Tomasello G., Bellavia M., Damiano G., Gioviale MC., Lo Monte AI. *Possible relation between gut microflora composition and oncogenic risk: is stimulation of inflammation the one ring of connection?* "Rev. Med. Microbiol.", 2012; 23: 52-57.
- 4 Guarner F., Malagelada JR. *Gut flora in health and disease*. "Lancet", 2003; 361: 512-519.
- 5 Abraham C., Cho JH. *Mechanisms of Disease: Inflammatory Bowel Disease*. "N. Engl. J. Med.", 2009; 361: 2066-2078.
- 6 Bellavia M., Damiano G., Gioviale MC., Palumbo VD., Cacciabaudo F., et al. *Abnormal expansion of segmented filamentous bacteria in the gut: a role in pathogenesis of chronic inflammatory intestinal diseases?* "Rev. Med. Microbiol.", 2011; 22: 45-47.
- 7 Arsenau KO., Cominelli F. *Leukocytapheresis in ulcerative colitis: a possible alternative to biological therapy?* "Dig. Liver Dis.", 2009; 41: 551-552.
- 8 Strober W., Fuss L., Mannon P. *The fundamental basis of inflammatory bowel disease*. "J. Clin. Invest.", 2007; 117: 514-521.
- 9 Llopis M., Antolin M., Carol M., Borrueal N., Casellas F., et al. *Lactobacillus casei downregulates commensals inflammatory signals in Crohn's disease mucosa*. "Inflamm. Bowel Dis.", 2009; 15: 275-283.
- 10 Mazmanian SK., Liu CH., Tzianabos AO., et al. *An immunomodulatory molecule of symbiotic bacteria directs maturation of the host immune system*. "Cell", 2005; 122: 107-18.
- 11 Rovedatti L., Kudo T., Biancheri P., et al. *Differential regulation of interleukin 17 and interferon gamma production in inflammatory bowel disease*. "Gut", 2009; 58: 1629-36.
- 12 Brand S. *Crohn's disease: Th1, Th17 or both? The change of a paradigm: new immunological and genetic insights implicate Th17 cells in the pathogenesis of Crohn's disease*. "Gut", 2009; 58: 1152-67.
- 13 Ivanov IL., Atarashi K., Manel N., et al. *Induction of intestinal Th17 cells by segmented filamentous bacteria*. "Cell", 2009; 139: 485-98.
- 14 Frey J., Gil K., Wałjuga P., Herman RM. *Current concepts of diverticular disease pathophysiology*. "Folia Med. Cracov.", 2005; 46(3-4): 125-35.
- 15 Kang JY., Melville D., Maxwell JD. *Epidemiology and management of diverticular disease of the colon*. "Drugs Aging", 2004; 21(4):211-28.
- 16 Tursi A. *New physiopathological and therapeutic approaches to diverticular disease of the colon*. "Expert Opin. Pharmacother.", 2007; 8:299-307.
- 17 Cianci R., Iacopini F., Petruzzello L., Cammarota G., Pandolfi F., Costamagna G. *Involvement of central immunity in uncomplicated diverticular disease*. "Scand. J. Gastroenterol.", 2009; 44(1): 108-115.
- 18 Steel M. *Colonic diverticular disease*. "Aust. Fam. Physician.", 2004; 33(12): 983-6.
- 19 Jörg-Peter Ritz, Kai S. Lehmann, Christoph Loddenkemper, Bernd Frericks, Heinz J. Buhr, Christoph Holmer. *Preoperative CT staging in sigmoid diverticulitis-does it correlate with intraoperative and histological findings?* "Langenbecks Arch Surg", 2010; 395: 1009-1015.
- 20 Mimura T., Emanuel A., Kamm MA. *Pathophysiology of diverticular disease*. "Best Pract. Res. Clin. Gastroenterol.", 2002; 16(4): 563-76.
- 21 Hoffmann R. *Course and conservative treatment of diverticular disease*. "Praxis" (Bern 1994), 2007; 96(7): 234-6.
- 22 Sopeña F., Lanás A. *Management of colonic diverticular disease with poorly absorbed antibiotics and other therapies*. "Therap. Adv. Gastroenterol.", 2011; 4(6): 365-74.
- 23 Rinas U., Adamek HE. *Diverticulitis and diverticulosis*. "MMW Fortschr Med.", 2006; 148(29-30): 37-41.
- 24 Zullo A., Hassan C., Macconi G., Manes G., Tammaro G., De Francesco V., Annibale B., Ficano L., Buri L., Gatto G., Lorenzetti R., Campo SM., Ierardi E., Pace F., Morini S. *Cyclic antibiotic therapy for diverticular disease: a critical reappraisal*. "J. Gastrointest. Liver Dis.", 2010; 19(3): 295-302.
- 25 Melange M., Vanheuverzwyn R. *Etiopathogenesis of colonic diverticular disease; role of dietary fiber and therapeutic perspectives*. "Acta Gastroenterol. Belg.", 1990; 53(3): 346-50.
- 26 Latella G., Scarpignato C. *Rifaximin in the management of colonic diverticular disease*. "Expert Rev. Gastroenterol. Hepatol." 2009; 3(6): 585-98.
- 27 Petruzzello L., Iacopini F., Bulajic M., Shah S., Costamagna G. *Review article: uncomplicated diverticular disease of the colon*. "Aliment. Pharmacol. Ther.", 2006; 23(10): 1379-91.
- 28 Tursi A. *Acute diverticulitis of the colon - current medical therapeutic management*. "Expert Opin. Pharmacother.", 2004; 5(1): 55-9.
- 29 Macconi G., Barbara G., Bosetti C., Cuomo R., Annibale B. *Treatment of diverticular disease of the colon and prevention of acute diverticulitis: a systematic review*. "Dis. Colon Rectum", 2011; 54(10): 1326-38.
- 30 Sheth AA., Longo W., Floch MH. *Diverticular disease and diverticulitis*. "Am. J. Gastroenterol.", 2008; 103(6): 1550-1556.
- 31 MC Farland, Bernasconi P. *Saccharomyces Boulardii. A review of an innovative biotherapeutic agent*. "Microb. Ecol. Health Dis.", 1993; 6: 157-71.
- 32 Sean T. Martin, Luca Stocchi. *New and emerging treatments for the prevention of recurrent diverticulitis*. "Clin. Exp. Gastroenterol.", 2011; 4: 203-212.
- 33 Tursi A., Brandimarte G., Giorgetti GM., Elisei W. *Assessment of small intestinal bacterial overgrowth in uncomplicated acute diverticulitis of the colon*. "World J. Gastroenterol.", 2005; 14;11(18): 2773-2776.
- 34 Lamiki P., Tsuchiya J., Pathak S., Okura R., Solimene U., Jain S., Kawakita S., Marotta F. *Probiotics in diverticular disease of the colon: an open label study*. "J. Gastrointest. Liver Dis.", 2010; 19(1): 31-6.
- 35 Guarner F., Malagelada JR. *Gut flora in health and disease*. "Lancet", 2003; 360: 512-9.
- 36 Latella G., Caprilli R. *Metabolism of large bowel mucosa in health and disease*. Int J Colorect Dis 1991; 6: 127-32
- 37 Qin J., Li R., Raes J., Arumugam M., et al. *A human gut microbial gene catalogue established by metagenomic sequencing*. "Nature", 2010; 464: 59-65.
- 38 Backhed F., Ley RE., Sonnenburg JL., et al. *Host-bacterial mutualism in the human intestine*. "Science", 2005; 307: 1915-20.





Finito di stampare  
per conto delle Edizioni Parnasia (S. ANGELO)  
nel mese di dicembre 2013  
presso le Officine Tipografiche Aiello & Povermano  
Bagheria (Palermo)