

PATOLOGIA CHIRURGICA DELL'INTESTINO TENUE
e report di casi clinici
(2007)

Prof. Salvatore Berretta
Ordinario di Chirurgia
Università di Catania

Dott. Massimiliano Berretta
Dirigente I livello Oncologia Medica
CRO - Aviano

con la collaborazione di

Dott. Santo Bonanno, dottorando ()*

Dott.ssa Rossella Fisichella, dottorando ()*

*Dott.ssa Daniela Spartà. Specializzanda in Chirurgia (**)*

() Dottorato Ricerca Università Catania "Approccio Oncologico multimodale in età geriatrica"*

*(**) Scuola di Specializzazione in Chirurgia, Università Catania*

Questa breve trattazione di alcuni temi di patologia chirurgica dell'intestino tenue è rivolta agli studenti in Medicina e Chirurgia ed a tutti i Medici che intendano approfondire, benchè sinteticamente, le conoscenze su quest'organo, poco conosciuto perché difficilmente esplorabile.

Lo stile, talvolta telegrafico, è il frutto della elaborazione delle lezioni di Clinica Chirurgica per il corso di laurea in Medicina e Chirurgia e delle lezioni di Chirurgia Oncologica per le Scuole di Specializzazione in Chirurgia generale ed in Oncologia tenute dal professor Salvatore Berretta, Ordinario di Chirurgia all'Università di Catania

Gli argomenti oncologici sono stati revisionati dal dottor Massimiliano Berretta, Oncologo medico, Dirigente di I livello presso il CRO di Aviano.



INDICE

<i>Capitolo 1</i>	<i>tumori del tenue</i> <i>pp. 4 - 16</i>
<i>Capitolo 2</i>	<i>tumori neuroendocrini (carcinoide)</i> <i>pp. 17- 26</i>
<i>Capitolo 3</i>	<i>malattia di Crohn ileale</i> <i>pp. 27- 32</i>
<i>Capitolo 4</i>	<i>report di casi clinici</i> <i>pp. 33- 47</i>

TUMORI DEL TENUE

capitolo 1

L'intestino tenue è una sede rara di tumori: costituisce il 5% delle neoplasie gastrointestinali ed il 2% delle forme maligne, incidenza che risulta 50 volte inferiore rispetto a quella dei tumori del colonretto, la cui superficie è 1/50 di quella dell'intestino tenue. Anche rispetto allo stomaco si possono fare considerazioni analoghe per quanto riguarda il rapporto tra l'estensione della superficie e l'incidenza del cancro. Sicchè il tenue si deve ritenere un organo ubicato tra due porzioni del tubo digerente ad alta morbilità neoplastica, con la peculiarità di una discrepanza tra la vasta estensione anatomica della sua superficie (75% della lunghezza e 90% della mucosa del tubo digerente) ed un basso indice di morbilità oncologica. Prediletta l'età anziana, con leggera prevalenza nel sesso maschile relativamente alle forme maligne. Altra prerogativa è quella di costituire una sede di *tumori occulti*, difficilmente diagnosticabili in fase precoce, per la scarsità ed aspecificità dei sintomi e per le difficoltà di esplorazione con i mezzi diagnostici disponibili; tant'è, viene definita come "*zona silenziosa del tubo digerente*". L'esordio clinico avviene quasi sempre con una complicanza. Non infrequente la diagnosi autoptica.

ETIOPATOGENESI

La tabella 1 riassume le condizioni precancerose ed i fattori di rischio per l'insorgenza dei tumori del tenue; i fattori carcinogenetici incriminati non si discostano da quelli che agiscono a livello del colon-retto: stile di vita "occidentale", sedentarietà, formazione o ingestione di sostanze cancerogene in conseguenza del frequente consumo di carni rosse, di carne cucinata alla brace, di grassi animali e della scarsa ingestione di frutta e verdure.

Per tutta una serie di motivi, riportati nelle tabelle 3 - 4, a differenza che nel colon-retto, l'incidenza di neoplasie nel tenue è bassa (1-3% delle forme maligne del tratto GI). Un importante ruolo etiopatogenetico spetta alla immunodepressione cronica; tant'è, l'incidenza dei tumori del tenue è più alta negli anziani, nei soggetti sottoposti a trapianto o affetti da malattie autoimmuni o HIV positivi.

Per quanto riguarda la genetica molecolare, anche per l'intestino tenue così come per l'intero tubo digerente, la cancerogenesi avviene seguendo un percorso multifasico, sicchè l'accumulo progressivo delle alterazioni cromosomiche condurrà alla trasformazione della mucosa normale in cancro (tabella 2)

TABELLA 1 – CONDIZIONI PRECANCEROSE E FATTORI DI RISCHIO

- poliposi adenomatosa familiare
- sindrome di Lynch (HNPCC)
- amartomatosi di Peutz-Jeghers
- morbo di Crohn
- Enteropatia da sensibilità al glutine (malattia celiaca dell'adulto)
- Fattori alimentari : fumo, alcoolismo, abuso di carni rosse
- Immunodeficienza: AIDS, immunosoppressione cronica (trapiantati, malattie autoimmuni)

TABELLA 2 - GENETICA MOLECOLARE

Nei tumori del tenue, come per il carcinoma coloretale, sono state identificati:

- mutazioni del gene k-ras
- perdite alleliche di geni oncosoppressori del tipo p53, DCC

RUOLO DELLA BARRIERA MUCOSA DEL TENUE

La mucosa del tenue, oltre alla funzione di assorbimento delle sostanze nutritive, espleta un importante ruolo protettivo nei riguardi delle sostanze cancerogene e degli agenti tossi-infettivi. Ciò è possibile in virtù della *funzione immunitaria del tenue*, tenuto conto che contiene il 70% delle cellule immunitarie dell'organismo (*GALT - Gut Associated Lymphoid Tissue*). Nell'atto di assorbire selettivamente le sostanze nutritive dal chimo, a livello della mucosa avviene la discriminazione tra gli antigeni inoffensivi (batteri commensali, proteine dei cibi) e gli antigeni patogeni che vengono bloccati; il sistema di controllo immunitario si avvale di peptidi ad azione antimicrobica (*defensine*) e delle plasmacellule che producono le IgA secretorie (prevengono l'ingresso dei micro-organismi e promuovono l'escrezione di microbi ed antigeni penetrati attraverso la lamina propria).

TABELLA 3 - FUNZIONE IMMUNITARIA DEL TENUE :

1. *maggior produttore di immunoglobuline secretorie Ig A*
2. *produce mucine ed è impermeabile a batteri e macromolecole (“tight junctions”)*
3. *nella lamina propria del piccolo intestino sono presenti plasmacellule in gran quantità che producono anticorpi specifici verso gli antigeni assorbiti*

A seguire riportiamo due esempi di alterata risposta immunitaria dell'intestino tenue:

1. il fenomeno della *c.d. “bacterial translocation”* è l'espressione di una *défaillance* della sorveglianza immunitaria del tenue; si verifica in corso di ustioni o di gravi traumi in cui la integrità e la funzione del piccolo intestino viene compromessa, con precoce atrofia mucosa e danno di barriera; ne deriva una *trasmigrazione microbica e di tossine dal lume intestinale nel torrente circolatorio* che spiegherebbe l'insorgenza di complicanze settiche e la insufficienza multiorgano così frequenti in siffatte patologie.
- una risposta immunitaria iperergica o la scarsa tolleranza ad antigeni alimentari o a comuni micro-organismi commensali del tubo digerente costituiscono aspetti salienti nella patogenesi multifattoriale della malattia di Crohn.

Un ruolo importante nell'effetto barriera è svolto dalla *funzione ormonale del tenue*.

Primo ad essere scoperto l'ormone secretina; finora ne sono stati identificati oltre 30, divisi in due gruppi:

- gruppo “secretina” (secretina, colecistochinina, glucagone ecc..)
- gruppo “insulina” (insulina, EGfactor, gastrina, polipeptide pancreatico, somatostatina, ecc.)

Uno degli ultimi ormoni ad essere scoperto *l'agente intestino-trofico GLP-2*, potente stimolatore della proliferazione epiteliale ed inibitore dell'apoptosi; espleta un ruolo importante nei casi di sindrome dell'intestino corto ed in generale sul trofismo della mucosa.

L'ESORDIO ED IL DECORSO CLINICO dei tumori del tenue è caratterizzato da sintomi scarsi e poco specifici, ad andamento cronico, e dall'alta incidenza di falsi negativi (30%) durante l'iter diagnostico, il che spiega *l'epiteto di “tumori occulti”* attribuito a questi tumori; ad accentuarne le difficoltà diagnostiche la rarità e l'età anziana.

TABELLA 4 - FATTORI PROTETTIVI DEL TENUE CONTRO INFEZIONI E TUMORI

- Alcalinità secrezioni, sterilità relativa (bassa conc. acidi biliari secondari)
- Diluizione cancerogeni ambientali nel chimo
- Riduzione tempi di contatto tra cancerogeni e mucosa:
 - *contenuto fluido del tenue e transito veloce del chimo*
 - *assenza di angolature fisse (eccetto il Treitz)*
 - *assorbimento rapido*
- Relativamente bassa concentrazione batterica (e dei prodotti del metabolismo) nel chimo
- Ricca concentrazione di tessuto linfoide (Placche del Peyer)
- Alta concentrazione IgA secretorie nel lume intestinale
- Presenza enzima microsomiale Benzopirene-idrolasi che disattiva parte dei cancerogeni
- Efficiente meccanismo di apoptosi che elimina cloni geneticamente mutati
- Alto turnover delle cellule epiteliali minimizza l'esposizione ai cancerogeni

Frequente la diagnosi laparotomica in conseguenza di quadri acuti : l'occlusione (in 2/3 dei casi occlusione da invaginazione) costituisce la modalità di esordio nel 65% dei casi di tumori del tenue, la perforazione nel 4% (si osserva nel 10% dei casi di linfoma). In linea di massima nei tumori benigni si verifica un'occlusione da intussuscezione, mentre nelle forme maligne l'occlusione è prodotta da una stenosi circonferenziale o da fenomeni di kinking (data la crescita longitudinale intramurale). La diagnosi laparotomica, oltre che in urgenza, può essere incidentale in corso di altri interventi addominali. Sintomi sfumati (tranne che non insorga un addome acuto) precedono la diagnosi di mesi o anni nelle forme benigne : episodi saltuari di epigastralgia, nausea, vomito, dolore colico intermittente, diarrea, sanguinamenti manifesti o occulti, anemia sideropenica. Un discorso a parte (a cui si rimanda) va fatto per i tumori neuroendocrini del tenue e per la sindrome da carcinoide.

TABELLA 5 - QUADRI CLINICI NEI TUMORI DEL TENUE

- forme asintomatiche
- forme croniche aspecifiche (cachessia, febbre, anemizzazione)
- forme croniche dolorose (coliche peristaltiche, subocclusione, discinesie)
- massa palpabile
- emorragia digestiva (melena; enterorragia)
- addome acuto (occlusione; perforazione)
- *sindrome carcinoide: flush, diarrea, asma; ac. 5-HIA urine 24h*

DIAGNOSI

Per quanto dianzi esposto in relazione alla rarità di questi tumori ed alla sintomatologia insidiosa, la diagnosi è difficile e tardiva nelle forme ad andamento cronico, tranne che non insorga un'addome acuto o un'emorragia che richiedono provvedimenti diagnostico-terapeutici urgenti.

Da un'analisi retrospettiva dei pazienti si evince che solo nel 20-50% dei casi viene attuato un corretto iter preoperatorio. Lo studio radiologico dell'apparato digerente ha un'accuratezza diagnostica del 50-70%, mentre l'enteroclisi del tenue, correttamente eseguita, consente una diagnosi nel 90% dei casi. La fibroendoscopia del tenue è indaginosa ed in ogni caso non ne consente una completa esplorazione. Per quanto riguarda l'esame TC serve per escludere la presenza di altre patologie che rientrano in diagnosi differenziale con i tumori del tenue e per effettuare un bilancio di estensione della malattia neoplastica; di grande utilità inoltre nello svelare i tumori stromali (GISTs) il cui sviluppo è extraluminale.

Informazioni diagnostiche in caso di sanguinamenti discreti ("*slow bled*") o intermittenti vengono offerte dall'impiego di emazie marcate con solfuro colloidale di Tecnezio o con Cromo-51: permanendo in circolo oltre 24 ore, scansioni ripetute a brevi intervalli possono documentare appunto una perdita intermittente; inoltre rilievi sulla radioattività nelle feci consentono di affermare se è in corso una perdita occulta oppure se l'emorragia si è arrestata prima della somministrazione del tracciante; sicchè il clinico potrà differenziare tra un sanguinamento recente, ma pregresso, da un'emorragia in corso.

Per quanto riguarda infine la videocapsula può senz'altro contribuire alla diagnosi purchè non vi siano lesioni stenosanti il lume, che costituiscono una controindicazione al suo impegno.

TABELLA 6 - ITER DIAGNOSTICO NEI TUMORI DEL TENUE

- **occlusione e perforazione:** rx diretta addome in piedi e laparotomia
- **nelle forme ad andamento cronico :**
 - enteroclisi del tenue
 - fibroendoscopia
 - enteroscopia con capsula radiotelemetrica
 - angio-TC, arteriografia (*enhancement pseudoangiomatoso nei tumori vascolarizzati*)
 - videolaparoscopia diagnostica e di staging
- **nelle forme emorragiche :**
 - *in fase acuta* la somministrazione del radionuclide Tecnezio solfuro colloidale evidenzia lo stravasamento nella sede del sanguinamento se il *flusso della perdita è >0.5 ml/min.*; l'arteriografia evidenzia lo stravasamento se il *flusso della perdita è >2 ml/min.*
 - *in elezione:* emazie marcate (rimanendo in circolo >24 ore, svelano sanguinamenti intermittenti; “slow bled” cronici con rilievi su feci e su sangue); angioTC o arteriografia per evidenziare eventuali circoli neoformati
- **per esclusione di altre forme morbose e per il bilancio estensione :**
gastroscopia, colonscopia, ecografia, TC

DIAGNOSI DIFFERENZIALE

I sintomi riscontrabili nei tumori del tenue (dolore colico intermittente, emorragia occulta con anemia) sono poco specifici e comuni ad altre affezioni del tratto gastrointestinale, tranne che non intervengano episodi acuti (occlusione, emorragia digestiva, perforazione) per cui la diagnosi verrà fatta mediante laparotomia.

La diagnosi differenziale va fatta con le seguenti affezioni:

- appendiciteleucocitosi neutrofila
- endometriosicorrelazioni con il ciclo mestruale, aumento Ca 125
- sindrome 14° giornocorrelazione con il ciclo mestruale

- ❑ pancreatite acuta.....iperamilasemia , ecc..
- ❑ Crohn's disease :
 - dolore intermittente;
 - diarrea nell'85% dei casi (3-5 scariche - nella rettocolite maggior numero di scariche alvine con presenza di sangue, pus e muco frammisti alle feci -);
 - febbre nel 30% dei casi;
 - perdita di peso, astenia;
 - insorgenza di complicazioni tipo ostruzione da stenosi, perforazione con fistole interne, fistole perianali;
 - cancerizzazione del segmento colpito
- ❑ *altro (colon irritabile, pancreatite cronica, k pancreas, angina abdominis)*

INDICAZIONI CHIRURGICHE, TRATTAMENTO E PROGNOSI

Nei casi ad andamento cronico (*dolore colico intermittente, anemia*), come si è detto, la diagnosi è ardua e di conseguenza l'intervento tardivo, mentre nei casi svelati incidentalmente in corso di interventi laparotomici per altri motivi (*purchè il chirurgo esegua di routine con la palpazione l'esplorazione peroperatoria del tenue*), può capitare di fare una diagnosi precoce fortuita. Al di fuori di queste circostanze, le indicazioni chirurgiche dipendono dalla comparsa delle complicanze: *occlusione intestinale, perforazione, bleeding* .

In linea di massima si esegue l'intervento chirurgico di resezione del tratto intestinale colpito, tranne che il tumore non sia benigno e di piccole dimensioni, tali da renderne possibile l'exeresi mediante semplice enterotomia. Contestualmente va eseguita un'accurata ispezione e palpazione peroperatoria di tutto il tenue vista la possibilità non infrequente di tumori multipli.

Nei tumori maligni localmente avanzati bisogna cercare in tutti i modi di attuarne l'exeresi, benchè l'intervento in tali casi non possa intendersi come curativo da un punto di vista oncologico; lo scopo è quello di prevenire l'insorgenza delle complicazioni acute e di rimuovere i sintomi; ove il tumore non sia resecabile, si eseguirà un intervento di bypass del tratto colpito per risolvere o prevenire a scopo palliativo i disturbi occlusivi. La sopravvivenza globale a 5 anni è del 25%.

All'incirca il 25% dei pazienti presenta metastasi a distanza all'atto della diagnosi. L'intervento chirurgico di exeresi con finalità oncologicamente curativa è possibile nel 50% dei casi. La prognosi peggiore si osserva nell'adenocarcinoma la cui sopravvivenza a 5 anni è inferiore al 20%.

Un discorso a parte va fatto per i tumori maligni del duodeno in cui l'intervento chirurgico di exeresi prevede la duodenocefalopancreasectomia; altrimenti a scopo palliativo si eseguirà una gastrodigiunostomia.

CLASSIFICAZIONE DEI TUMORI DEL TENUE:

F. benigne : adenomi, t. ghiandole del Brunner (localizzazione duodenale), leiomiomi, lipomi, emangiomi circoscritti o diffusi (*malattia di Rendu-Osler*), polipi amartomatosi (*sindrome mucocutanea melanotica di Peutz-Jeghers associata a polipi amartomatosi del tratto GI*)

F. maligne : adenocarcinoma, carcinoide, linfomi, leiomiosarcoma, tumori metastasici

Tumori stromali (GIST) suddivisi in *benigni, borderline, maligni*

CARCINOMA DEL TENUE

Il 50% dei tumori maligni del tenue è costituito da carcinomi; rispetto al corrispettivo del colonretto, ha una frequenza 40-60 volte inferiore. Nel 40-50% dei casi è localizzato nell'area vateriana del duodeno. Rientra tra i tumori che possono far parte della sindrome di Lynch II.

Il tipo istologico più frequente è l'*adenocarcinoma*, tumore tipico dell'età anziana (*picco di incidenza VII decade*); i casi che insorgono in età più giovane si osservano a monte di una stenosi cicatriziale nel corso di una enterite di Crohn. Non esistono differenze di incidenza tra i due sessi. Tende a crescere in senso circonferenziale, producendo stenosi del lume del tenue con marcata dilatazione a monte. Nel 20% dei casi assume un aspetto macroscopico fungoide a testimonianza dell'origine da un preesistente polipo adenomatoso-villoso. L'adenocarcinoma del tenue si può presentare in forma multipla o associato ad un altro tumore maligno in altra sede, il che è spiegabile dallo stato di immunodepressione latente o manifesta, che caratterizza questi pazienti. L'incidenza relativamente alta di un secondo tumore maligno (sincrono o metacrono) impone di studiare questi pazienti anche in tal senso sia all'atto della stadiazione che del follow up.

Al momento della diagnosi, che è generalmente tardiva, sono quasi sempre presenti metastasi linfonodali locoregionali (*lo stato del parametro "N" costituisce l'elemento prognostico più importante ai fini della sopravvivenza*). I sintomi accusati sono poco specifici: dolori crampiformi, perdita di peso, ostruzione intestinale. La sopravvivenza a 5 anni è del 15-20%.

Una variante più rara è il *carcinoma a piccole cellule* (in forma pura oppure frammista ad un adenocarcinoma): presenta aspetti istologici simili al corrispettivo del polmone, con positività per i markers immunohistochimici dei tumori neuroendocrini. Tende a metastatizzare precocemente per via ematogena. La prognosi è pessima.

LINFOMA

Il tubo digerente è la sede di insorgenza più comune dei linfomi non-Hodgkin extranodali, 1/3 dei quali è a partenza dal tenue. Rappresentano il 5% dei linfomi e costituiscono il 10-25% delle forme maligne del tenue, ma in età pediatrica, al di sotto dei 10 anni, sono il più frequente tumore del tratto GI. I linfomi primitivi del tenue si osservano con maggior frequenza in soggetti immunodepressi cronici (*AIDS, trapiantati, pazienti affetti da m.autoimmuni*) ed in quelli affetti da malattia celiaca. Prediletto il tratto distale (ileo) dove più ricca è la concentrazione del *tessuto linfoide associato alle mucose (MALT)*.

TABELLA 7 - ITER DIAGNOSTICO E STADIAZIONE DEI LINFOMI NON-HODGKIN EXTRANODALI

- Basso grado
 - Biopsia osteomidollare
 - Visita ORL
 - Esofagogastroduodenoscopia e colonscopia
 - TC torace-addome
 - Emocromo, LDH
- Alto grado
 - Idem come per il basso grado
 - PET-TC FDG (*insensibile nelle forme a basso grado*)

Di fronte ad una diagnosi di linfoma del tenue, che in linea di massima viene fatta a seguito dell'intervento chirurgico con resezione dell'ansa colpita, bisogna escludere che non si tratti di una linfomatosi sistemica, attenendosi all'iter diagnostico previsto per questa patologia (tabella 7).

La diagnosi di linfoma primitivo del tenue richiede i seguenti requisiti:

- ❑ assenza di linfadenopatie periferiche o mediastiniche
- ❑ esame emocromo (conta dei GB) nella norma
- ❑ prevalente coinvolgimento dell'intestino tenue da parte del tumore
- ❑ assenza di malattia a livello epatico e splenico (criterio non riconosciuto da tutti)

Il linfoma primitivo ileale di tipo occidentale costituisce la forma più frequente nell'ambito di 5 sottogruppi con cui si può manifestare clinicamente l'affezione. Al momento della diagnosi i linfomi del tenue sono generalmente estesi (> 5 cm.), tendendo a diffondere longitudinalmente sotto la mucosa ed infiltrando a tutto spessore la parete. Quest'aspetto anatomico-patologico di una lesione di tipo segmentario può fare pensare all'enterite segmentaria di Crohn. Sintomi frequenti sono nausea e vomito, dolori crampiformi, perdita di peso, modifiche dell'alvo; nel 25% dei casi si verifica un'addome acuto da perforazione. La presenza di febbre si osserva nei casi di linfomatosi sistemica.

Dopo il trattamento chirurgico di resezione, si pone la problematica della chemioterapia sistemica successiva: indicata sempre nei casi di resezione incompleta o di positività dei linfonodi locoregionali; parecchi autori, in presenza di una diagnosi istologica di linfoma di alto grado, anche se l'exeresi è stata radicale, consigliano lo stesso la chemioterapia di tipo adiuvante.

La sopravvivenza a 5 anni è all'incirca del 50%. I fattori prognostici sono correlati al grado del tumore, allo stadio al momento dell'esordio della malattia, alla risposta completa ottenuta con la terapia, alla resecabilità, al sottotipo istologico ed all'impiego di un approccio terapeutico multimodale. I soggetti con linfoma B-cellulare hanno una prognosi migliore rispetto a quelli con linfoma T-cellulare.

LEIOMIOMA E LEIOMIOSARCOMA

Il leiomioma ha una incidenza del 20- 40% e figura al primo posto tra i tumori del tenue. Entrambi (leiomioma e leiomiosarcoma) prediligono il sesso maschile (3:1), con un picco di massima incidenza tra i 50-60 anni. Il leiomioma può rimanere asintomatico, a causa del lento

accrescimento di tipo espansivo, inizialmente intramurale; nelle fasi successive si estrinseca verso la sierosa o verso la mucosa, nel qual caso assume un aspetto polipoide con tendenza all'ulcerazione ed all'emorragia. Al momento della diagnosi si può presentare di piccola taglia o di notevoli dimensioni tanto da essere palpabile; nell'80% dei casi è ubicato nel digiuno o nell'ileo; nelle forme a localizzazione duodenale pone problemi differenziali con l'ectopia pancreatica, condizione senz'altro più frequente. Macroscopicamente leiomioma e leiomiosarcoma sono d'aspetto simile, tranne che per l'eventuale presenza di zone di necrosi tumorale e di segni di infiltrazione del mesentere che caratterizzano il secondo. L'esame istologico non sempre riesce a dirimere i dubbi sulla benignità o meno della lesione; i criteri differenziali sono i seguenti:

- la presenza di nuclei regolari, uno scarso numero o l'assenza di mitosi, poca cellularità depongono per la benignità
- un alto numero di mitosi, una ricca cellularità accompagnata da pleiomorfismo orientano verso la malignità

Non sempre si riesce a fare una diagnosi certa, per casi "borderline" e per la possibilità documentata in letteratura di comparsa di metastasi epatiche a distanza di anni dopo exeresi di voluminosi leiomiomi etichettati istologicamente come benigni. Per questi motivi la diagnosi istologica di leiomioma deve sempre imporre cautela al fine del follow up clinico, soprattutto quando la massa tumorale abbia un diametro > 6 cm.

La sopravvivenza a 5 anni dei leiomiosarcomi è del 20% ed è correlata alle dimensioni del tumore, al grado istologico ("*high-grade*", "*low-grade*"), all'invasività locale ed alla resecabilità.

TUMORI METASTATICI

Non è insolito il coinvolgimento metastatico del tenue, che può avvenire secondo modalità diverse:

- metastasi ematogene a partenza dal melanoma (presenti nel 60% delle autopsie di questi pazienti), dal k polmonare, mammario, renale, tiroideo
- carcinosi peritoneale da carcinoma del tratto GI , da carcinoma ovarico e da carcinoma uroteliale
- infiltrazione per contiguità da cancro del colon, pancreas (duodeno), vescica, e da sarcomi.

Vengono prodotti sintomi di tipo ostruttivo o emorragico; estremamente rara la perforazione.

GISTs : sono tumori mesenchimali del tratto gastrointestinale che originano dalle cellule interstiziali di Cajal (*localizzate nei plessi mioenterici dove svolgono funzione di pacemaker intestinale*); poco più di un decennio addietro venivano considerati come tumori a partenza dalla muscolatura liscia, alla stregua dei leiomiomi e dei leiomiosarcomi. Generalmente solitari, di rado sono plurifocali sotto forma di noduli multipli del tratto gastrointestinale. In assoluto rari, ma nell'ambito dei tumori mesenchimali del tubo digerente sono i più frequenti. Nel 20-40% dei casi sono localizzati nel tenue; nel 40-70% nello stomaco, nel 5-10% nel colonretto e nel 5% nell'esofago, omento, mesentere, retroperitoneo. Più colpito il sesso maschile dopo la IV decade. La percentuale di forme maligne è più alta nel tenue che non nelle altre sedi.

La malignità si evince dai seguenti aspetti anatomopatologici:

- *dimensioni > 5 cm.*
- *necrosi tumorale recente*
- *emorragia estesa non correlata a manipolazioni chirurgiche*
- *ricca cellularità*
- *marcata atipia cellulare ed alto indice mitotico*
- *infiltrazione nella lamina propria*

Il 30% dei GISTs del tenue sono maligni con tendenza a dare metastasi ematogene (fegato), peritoneali e per contiguità (infiltrazione del pancreas). Con l'immunoistochimica è possibile differenziare i GISTs da altri tumori mesenchimali tipo leiomiomi e leiomiosarcomi.

GISTs - SINTOMI E DIAGNOSI:

- vaghi dolori addominali, febbre
- emorragia digestiva, anemia sideropenica
- tumore addominale palpabile
- subocclusione
- perforazione conseguente a necrosi emorragica di voluminose masse
- diagnosi viene fatta con endoscopia, ecoendo, TC, videocapsula, clisma del tenue oppure in corso di laparotomia per altre patologie

GISTS - TRATTAMENTO E PROGNOSI

Tutti i GISTs devono essere considerati come tumori potenzialmente maligni o francamente tali quando le dimensioni superano i 5 cm.; sono tumori aggressivi che non sempre rispondono a chemio e radioterapia. La chirurgia è l'arma migliore purchè si riesca ad eseguire una exeresi radicale. L'impiego relativamente recente dell'Imatinib mesilato (Glivec), inibitore multichinasico che interferisce con i meccanismi molecolari responsabili dell'oncogenesi dei tumori stromali gastrointestinali, ne ha notevolmente migliorato le prospettive terapeutiche, anche nei casi localmente avanzati o con metastasi (*trattamento neoadiuvante con possibilità di ottenere l'operabilità della neoplasia*). La sopravvivenza a 5 anni oscilla tra il 20 ed il 50%.

SINDROME DI PEUTZ-JEGHERS

E' un'affezione con incidenza familiare trasmessa da un gene autosomico dominante con grado variabile di penetrazione, caratterizzata da polipi amartomatosi sparsi lungo il digiuno e l'ileo, nella metà dei casi associati ad analoghi polipi a livello di stomaco, duodeno, colon. Coesistono pigmentazioni melanotiche muco-cutanee, delle dimensioni di 1-2 mm., localizzate nella mucosa buccale o nella cute periorale, perianale, avambracci, palmo mani, pianta piedi. Le macchie cutanee possono regredire dopo la pubertà; possibile l'evenienza di casi di poliposi senza le tipiche pigmentazioni.

Il picco di presentazione della malattia oscilla tra i 10 ed i 29 anni di età.

Benchè i polipi di natura amartomatosa siano ritenuti una condizione non precancerosa, in letteratura vengono riportati casi sporadici di polipi andati incontro a cancerizzazione; inoltre uno studio della Mayo Clinic del 1998 riporta che i pazienti con sindrome di Peutz-Jeghers siano ad aumentato rischio per il carcinoma del colon, della mammella e della cervice uterina. Per questi motivi, posta la diagnosi, occorre sottoporre i pazienti, benchè giovani, ad indagini di screening.

La diagnosi viene posta a seguito di un'occlusione intestinale da intussuscezione oppure a seguito di anemia sideropenica.

L'intervento chirurgico risolve l'ostruzione (resezione del tratto invaginato preda dei fenomeni ischemico-necrotici) ma non è curativo in senso radicale, perché rimangono altri tratti sede di polipi, tranne che non sia una forma localizzata in un unico segmento dell'intestino tenue.

CARCINOIDE

capitolo 2

GENERALITA' SUI TUMORI NEUROENDOCRINI

Il carcinomide appartiene alla famiglia dei tumori neuroendocrini (*NETs*) gastroenteropancreatici (*GEP*). Sono tumori relativamente rari, ma la loro reale frequenza finora è stata sottostimata secondo quanto sostiene Cirillo nella sua monografia a riguardo (2001).

Nella pratica clinica viene correntemente usato il termine di NETs; nel 74% dei casi sono localizzati nel tratto gastroenteropancreatico, che costituisce il più esteso organo endocrino del corpo umano. I NETs sono caratterizzati dai seguenti aspetti clinico-biologici comuni tra loro:

- ❑ *derivazione embriologica dalle cellule APUD della cresta neurale;*
- ❑ *rarietà dei singoli istotipi;*
- ❑ *sintomi conseguenti ad iperproduzione endocrina di sostanza ormonali, all'effetto della neoplasia intesa come "tumor" ed alla presenza di metastasi nelle f. maligne;*
- ❑ *bassa attività proliferativa (la loro malignità è attenuata e la prognosi migliore rispetto ai carcinomi gastroenteropancreatici);*
- ❑ *possibile familiarità;*
- ❑ *presenza di marcatori specifici ed espressione di recettori per la somatostatina*

CENNI STORICI SUI GEP-NETs

- ❑ *1888 prime descrizioni (Lubarsch)*
- ❑ *1907 coniato il termine "karzinoid" (Oberdonfer), per designare tumori del tenue meno aggressivi rispetto ai classici adenocarcinomi*
- ❑ *1920 Masson introduce il termine di tumore neuroendocrino*
- ❑ *1970 Pearse descrive il sistema APUD ed introduce il termine di Apudomi*

CLASSIFICAZIONE IN BASE ALL'ORIGINE EMBRIONARIA (Williams e Sandler, 1963)

Foregut	<i>app. respiratorio</i>	<i>timo</i>
	<i>stomaco</i>	<i>duodeno</i>
	<i>tratto biliare</i>	<i>pancreas</i>
Midgut	<i>tenue</i>	<i>appendice</i>
	<i>ceco</i>	<i>colon prossimale</i>
Hindgut	<i>colon sin.</i>	<i>retto</i>

CLASSIFICAZIONE ANATOMOPATOLOGICA

In rapporto al grado di malignità:

- ❑ *T. endocrini differenziati (benigni o potenzialmente maligni)*
- ❑ *Ca. differenziati (basso grado malignità)*
- ❑ *Ca. poco differenziati (alto grado malignità)*

In rapporto alle dimensioni:

- ❑ *<1 cm. in linea di massima benigni (metastasi nel 2% casi)*
- ❑ *>2 cm. maligni o potenzialmente tali (metastasi nel 50-80% casi)*

CLASSIFICAZIONE ADOTTATA DA OMS (2000) :

- ❑ tumori endocrini ben differenziati (*benigni o a comportamento incerto*), funzionanti e non
- ❑ carcinomi endocrini ben differenziati (*a basso grado di malignità*), funzionanti e non
- ❑ carcinomi endocrini scarsamente differenziati (*alto grado di malignità*).

Il carcinoma endocrino scarsamente differenziato (microcitoma extrapolmonare) ha un indice di proliferazione cellulare molto elevato, sovente è espressa la proteina p53 e sia come aspetto che come comportamento è equiparabile al microcitoma polmonare; frequente il riscontro di metastasi sincrone; la prognosi è infausta.

CLASSIFICAZIONE RIPORTATA DA PERCOPO (2001) che suddivide i NETs in due gruppi:

- ❑ Appartenenti al sistema neuroendocrino diffuso (*Diffuse NeuroEndocrine System*)
 - *GEP (insulari pancreatici ed extrapancreatici).*
Il 30% dei GEP sono costituiti da neoplasie secernenti.
 - *non-GEP (bronchi, timo,)*
- ❑ Appartenenti al sistema neuroendocrino circoscritto (*Confined NeuroEndocrine System*)
 - *tiroide, paratiroidi, surrene, ipofisi.....*

A seconda dell'**ATTIVITÀ FUNZIONALE** i NETs sono ulteriormente suddivisibili in

- ❑ *forme sintomatiche-secernenti (30% dei GEP)*
- ❑ *forme silenti non-secernenti.*

NETS : DIAGNOSI DIFFERENZIALE TRA FORME BEN DIFFERENZIATE E NON□ **Struttura***organoide**solida*□ **Citologia***tipica**atipica*□ **Indice proliferativo***<2%**>2%*□ **p53***non espressa**espressa*□ **Markers***CgA ++**CgA -***MARKERS DEI TUMORI NEUROENDOCRINI GASTROENTEROPANCREATICI (TEGEP)**

- Markers specifici nelle forme secernenti (*insulina, glucagone, gastrina, VIP*)
- Markers di neoplasia con fenotipo neuroendocrino (*non sono selettivi per l'istotipo, ma indicativi di proliferazione neuroendocrina; sono particolarmente utili nelle forme non secernenti*):

○ **Cromogranina A (CgA)***può dare risultati falsi + nelle seguenti condizioni:**insuff. Renale cronica**ipertensione arteriosa**gastrite atrofica**m. di Parkinson**uso prolungato farmaci inibitori di pompa**gravidanza*○ **Enolasi neuroono specifica (NSE)**○ **Sinaptofisina**

La CgA è assente nelle forme indifferenziate, mentre l'NSE e la sinaptofisina sono presenti, il che ha importanti implicazioni da un punto di vista clinico.

Nei NETs i markers svolgono un importante ruolo :

- ❑ *nella fase diagnostica*
- ❑ *nel follow up dopo la chirurgia*
- ❑ *nel monitoraggio della terapia medica*

PRESIDI UTILI PER LA DIAGNOSI DI GEP-NETs :

Il dosaggio dei markers, di cui si è detto, avverrà sulla scorta degli orientamenti clinici e degli altri esami diagnostici attuati.

Le tecniche di imaging (eco, ecoendo, eco peroperatoria, transito del tenue, TC, RMN) sono estremamente importanti per la diagnosi differenziale e per la stadiazione.

L'endoscopia digestiva (gastro e colon) e *l'enteroscopia capsulare*, in casi selezionati, sono anch'esse importanti per escludere altre affezioni del tratto gastroenterico

La Scintigrafia (Octreoscan) con analoghi della Somatostatina (octreotide, lanreotide) mira a svelare i NETs che esprimono recettori specifici per quest'ormone (in linea di massima le forme differenziate). La specificità dei traccianti recettoriali analoghi della somatostatina verso i NETs è del 94%; la sensibilità del 77%. La metodica è poco sensibile nei riguardi di insulinomi e delle forme indifferenziate.

La PET dà risultati deludenti a causa del basso indice proliferativo delle forme tumorali ben differenziate; piuttosto torna utile nelle forme tumorali indifferenziate, le quali non esprimono recettori per la somatostatina.

INDICI PROGNOSTICI NEI NETs

Il parametro principale è costituito dal *grado di differenziazione*. I NETs ben differenziati presentano le seguenti caratteristiche:

- ❑ *poco aggressivi*
- ❑ *bassa attività proliferativa*
- ❑ *espressione per i recettori per la somatostatina*
- ❑ *captazione octreotide marcata (positività esame Octreoscan)*
- ❑ *responsività alla terapia medica e radiometabolica con i derivati della somatostatina*

CARCINOIDE GASTROINTESTINALE

Predilige l'età tra la VI-VII decade con leggera prevalenza nel sesso femminile. Costituisce il 30% dei tumori del tenue. La sede ileale distale è quella maggiormente interessata. Nel 10-20% dei casi è multicentrico. All'atto della diagnosi si presenta in forma localizzata nel 25% dei casi, con metastasi linfonodali nel 40% e con metastasi a distanza nel 35%.

Può insorgere da diversi organi:

- ❑ *Bronchi, Timo*
- ❑ *Stomaco, duodeno, ileo, appendice, colon-retto*
- ❑ *Pancreas*
- ❑ *Ovaio*

A livello gastrointestinale le percentuali di distribuzione in ordine di frequenza, sono le seguenti:

- ❑ *38% ileo distale.....(metastasi nel 35% dei casi)*
- ❑ *25% appendice(metastasi nel 3% dei casi)*
- ❑ *20% retto(metastasi nel 1-2% dei casi)*
- ❑ *10% colon*
- ❑ *7% stomaco*

Gli aspetti anatomoclinici salienti del carcinoide sono i seguenti:

- ❑ *nel 75% dei casi presenta dimensioni < 1 cm. (percentuale di metastasi nel 2%)*
- ❑ *macroscopicamente ha un aspetto con piccoli noduli giallastri, inizialmente sottomucosi.*
- ❑ *crescita lenta, verso la sierosa*
- ❑ *produce una intensa reazione desmoplastica con fibrosi mesenteriale, inginocchiamento intestinale e crisi intermittenti di subocclusione; la fibrosi coinvolge i vasi mesenterici*
- ❑ *fegato sede più frequente delle metastasi*

Quadri clinici e diagnosi

- ❑ *asintomatico nell'80% dei casi (può essere diagnosticato incidentalmente in corso di laparotomia per altri motivi)*
- ❑ *perdita di peso*
- ❑ *comparsa di complicanze direttamente collegate alla presenza della neoplasia (occlusione intestinale, emorragie, perforazione)*
- ❑ *manifestazioni sistemiche parossistiche (flushing, sudorazioni, diarrea, broncospasmo)*
- ❑ *cardiopatía fibrosante valvolare dx (tricuspide, polmonare)*

Nonostante i progressi, la diagnosi di carcinoidi gastrointestinale è spesso tardiva, vuoi per la rarità, vuoi per la sede prediletta nel tenue, notoriamente difficile da esplorare. Fortunatamente nelle forme differenziate che sono le più frequenti, il grado di crescita è lento.

La sindrome da carcinoidi ha una incidenza del 10% e si osserva nei casi a localizzazione ileale con metastasi epatiche o nel carcinoidi a partenza ovarica (deflusso venoso dall'ovaio direttamente nel distretto cavale); in entrambi i casi gli ormoni ed i metaboliti prodotti dal tumore non vengono detossificati a livello epatico sicchè espletano la loro funzione con le ripercussioni sul cuore destro (*cardiopatía fibrosante*) e con le manifestazioni cardiocircolatorie sistemiche, dianzi riportate. Tipicamente in questi casi si ha una elevazione dell'acido 5-idrossiindolacetico urinario (*5-HIAA*).

Multipotenzialità endocrina e problematica di tumori sincroni/metacroni non-carcinoidi

Il carcinoidi, alla stregua dei NETs, può manifestarsi con un variabile spettro di malignità e le cellule hanno una multipotenzialità endocrina che gli consente di produrre svariate sostanze: *serotonina, sostanza P, somatostatina, istamina, dopamina, prostaglandine, enteroglucagone, ACTH, gastrina, calcitonina, bombesina* Nel 10% dei casi si associa ad una MEN tipo I. La peculiarità delle cellule neuroendocrine di secernere numerose amine biogeniche e prodotti ormonali, oltre a determinare le manifestazioni sistemiche del carcinoidi (*quando l'immissione di tali sostanze non è soggetta al filtro epatico, come avviene in caso di metastasi epatiche o nel carcinoidi a sede ovarica*), potrebbe anche spiegare l'aumentata incidenza di un secondo tumore (*"secondary malignancy"*) associato alla presenza del carcinoidi. Alcune di queste sostanze, infatti, tipo la gastrina, la bombesina, l'enteroglucagone, il glucagone ed il peptide polipancreatico, agiscono come fattori di crescita stimolanti la proliferazione cellulare in tessuti sani, esercitando un effetto trofico (*alla lunga oncogenico*) sulle cellule della mucosa gastrointestinale ma anche di altri distretti: il carcinoidi a sede ileale si associa infatti a carcinomi nel 30% dei casi (tratto GI o genitourinario), sincroni nel 22% dei casi, metacroni nel 10%.

L'esordio clinico del secondo tumore può avvenire secondo modalità diverse:

1. *diagnosi incidentale del carcinoidi in corso di laparotomia per il trattamento dell'altro tumore*
2. *diagnosi incidentale di un II^{do} tumore durante la stadiazione ed il trattamento del carcinoidi*
3. *scoperta metacrona di un carcinoidi durante il follow up di un k viscerale già operato*
4. *scoperta metacrona di un carcinoma nel follow up di un carcinoidi già trattato*

Quando il secondo tumore è localizzato nel tratto GI, nell'80% dei casi è a partenza dal colon-retto. Pertanto il follow up del carcinoide deve essere anche indirizzato alla prevenzione secondaria di carcinomi metacroni non-carcinoidi.

Orientamenti di terapia del carcinoide

Per tutti i NETs (GEP e non-GEP), la chirurgia costituisce l'unico presidio potenzialmente curativo. Le possibilità di una resezione radicale si aggirano intorno al 40% (Modlin et al., 2006).

In particolare, per quanto riguarda il carcinoide sono necessari alcuni accorgimenti:

- ❑ *somministrare preventivamente gli analoghi della Somatostatina per antagonizzare gli effetti vasomotori indesiderati a causa delle manipolazioni peroperatorie del tumore*
- ❑ *indirizzare l'iter diagnostico preoperatorio e l'esplorazione peroperatoria ad una dettagliata stadiazione ed alla ricerca di tumori carcinoidi multicentrici o di carcinomi sincroni*

Bisogna anche tener conto che la prognosi è peggiore nelle localizzazioni ileali e coliche rispetto a quelle nel retto e nell'appendice.

La chirurgia radicale prevede la resezione intestinale con linfadenectomia; nelle localizzazioni appendicolari la tattica chirurgica varia a seconda della sede e delle dimensioni; se la neoplasia è localizzata nella porzione limitrofa alla parete cecale e/o se ha dimensioni > 2 cm., è indicata la emicolectomia destra; altrimenti può essere sufficiente la semplice appendicectomia; nelle localizzazioni al retto, previa valutazione ecoendoscopica, ci si può limitare alla semplice tumorectomia per via transanale nel caso la neoplasia abbia dimensioni < 1 cm.

In ogni caso *la chirurgia è indicata anche con finalità palliative*, a scopo di debulking, per ridurre le quantità di sostanze bioattive prodotte.

Nei casi con metastasi epatiche il trattamento chirurgico è subordinato alla loro estensione, al numero ed alla localizzazione; quando se ne effettua una exeresi radicale, la sopravvivenza a 5 anni è del 61%. Altrimenti, quando si impiegano altri presidi terapeutici, la sopravvivenza a 5 anni è del 30%.

I presidi terapeutici non chirurgici nel trattamento delle metastasi epatiche sono i seguenti:

- ❑ *Ablazione mediante radiofrequenza*
- ❑ *Crioablazione*
- ❑ *Embolizzazione selettiva delle diramazioni periferiche dell'arteria epatica*
- ❑ *Trapianto epatico ortotopico (finora 50 con questa indicazione - Modlin, 2006 -)*

Carcinoide e "Ind malignancy": quale t. adiuvante ?

Nell'ipotesi di un carcinoma associato ad un k coloretale, le scelte terapeutiche dipendono da:

- ❑ *carcinoide differenziato o indifferenziato*
- ❑ *stadiazione del carcinoma coloretale e del carcinoma*

Attuato l'intervento chirurgico, prioritario il trattamento del tumore a prognosi peggiore, in rapporto alla stadiazione ed alle caratteristiche biologiche del carcinoma e del IIIndo tumore non-carcinoide.

I protocolli di chemioterapia sono differenti a seconda l'istotipo:

- ❑ *Oxaliplatino + fluorofolati o fluoropirimidine orali nel carcinoma coloretale*
- ❑ *Carboplatino + etoposide nello small cell extrapolmonare*

NETs : ruolo della bioterapia

Nei TE-GEP che risultano positivi all'Octreoscan, è indicato il trattamento prolungato con gli analoghi della somatostatina (*Octreotide in formulazione long-acting-release -LAR-*); vengono controllati i sintomi e migliorata la qualità di vita del paz., mentre resta ancora da definire un possibile *effetto citostatico ed inibitorio della crescita tumorale*.

Gli effetti della bioterapia con Octreotide LAR si possono riassumere nei seguenti punti:

- ❑ *misura dinamica dei valori di CgA (costituisce un parametro di valutazione basilare in corso di terapia con Octreotide)*
- ❑ *controllo dei sintomi nel 75% dei casi di sindrome da carcinoma (diarrea, flushing)*
- ❑ *controllo dei sintomi clinici nel 70% dei casi di NETs secernenti*
- ❑ *riduzione obiettiva della massa tumorale nel 10%*
- ❑ *nel 50% dei pazienti trattati insorge come effetto collaterale, una calcolosi biliare*
- ❑ *si verifica una riduzione della tolleranza glucidica post-prandiale*

In formulazione endovenosa la Somatostatina viene impiegata per il trattamento delle crisi da carcinoide.

Oltre l'Octreotide, è stato anche impiegato l'*Interferone alfa*

TEGEP ruolo della chemioterapia

- ❑ *i TEGEP ben differenziati, somatoscan +, sono chemioresistenti; si osservano risposte favorevoli nel 15% dei casi;*
- ❑ *sono chemiosensibili (Etoposide e Carboplatino i chemioterapici usati) le forme indifferenziate ad alta attività proliferativa (small-cell extrapolmonare), che non esprimono i recettori per la somatostatina (somatoscan negative)*
- ❑ *in itinere il protocollo Chemioterapia (5Fu) + Bioterapia (Octreotide Long-Acting)*

NETs ruolo della terapia radiometabolica (OCTREOTHER)

Applicabile nei NETs che esprimono i recettori della somatostatina. Il principio è quello di veicolare il tracciante radioattivo (Ittirio, Lutezio) con gli analoghi della somatostatina.

La metodica produce i seguenti effetti tossici:

- ❑ *tossicità renale (antagonizzata con la somministrazione preventiva degli aminoacidi L-lisina ed L-arginina)*
- ❑ *tossicità midollare (neutropenia, piastrinopenia)*

Trattamento della fibrosi correlata al carcinoide

Il tumore carcinoide, a seguito delle sostanze prodotte, induce una reazione fibrosante locale e sistemica, che costituisce un aspetto clinico insidioso ed invalidante della malattia: ispessimento del meso ileale, riduzione del flusso splancnico per fibrosi vv. mesenterici, valvulopatia del cuore destro. Il trattamento è sintomatico:

- ❑ *valvuloplastica cuore destro con palloncino*
- ❑ *correzione occlusione intestinale secondaria a fibrosi peritoneale*

Sopravvivenza e prognosi

Il carcinoide a sede ileale del carcinoide ha la prognosi peggiore. Le percentuali di sopravvivenza a 5 anni sono le seguenti,

- *65-70% nelle forme localizzate, con o senza metastasi linfonodali*
- *5-36% nei casi con metastasi a distanza*

MALATTIA DI CROHN*capitolo 3***CARATTERISTICHE SALIENTI**

Il M. di Crohn è un'afezione infiammatoria cronica, segmentaria, con flogosi transmurale, che si può localizzare in tutti i tratti dell'apparato digerente, benchè con maggiore frequenza a livello dell'ileo terminale e del colon:

- ❑ 30% *ILEO ISOLATO*
- ❑ 25-30% *COLON ISOLATO*
- ❑ 30-40% *ILEO-COLON DESTRO*
- ❑ 5-10% *ZONA ANORETTALE*
- ❑ 1-2% *ALTRE LOCALIZZAZIONI*

Nel 25% dei casi insorgono manifestazioni extraintestinali concomitanti o indipendenti dai sintomi digestivi. Rientra nelle competenze scientifico-disciplinari della gastroenterologia, ma nel corso della malattia o al suo esordio, può presentare complicanze (*nel 70% dei casi*) che conducono il paziente dal chirurgo: occlusione intestinale, più frequentemente ileale, che costituisce il 35%-60% delle indicazioni chirurgiche; perforazioni coperte con formazione di fistole interne o di ascessi; stenosi; fistole perianali.

L'ETIOLOGIA è tutt'ora sconosciuta. *Fattori genetici ed ambientali* ne influenzano l'insorgenza, tantè in 1/5 dei pazienti si riscontra *familiarità*. Il rischio di ammalare è raddoppiato nei *fumatori*, che presentano anche un profilo evolutivo più aggressivo, e nei soggetti con elevato livello socio-economico appartenenti alle *società industrializzate-occidentalizzate*. L'incidenza è in aumento, con leggera prevalenza nel sesso femminile. Può colpire tutte le età ma si nota *una distribuzione bimodale*: 1.) seconda-terza decade; 2.) sesta decade. Sembra che in soggetti geneticamente predisposti e/o per il concorso di fattori ambientali, antigeni d'abitudine innocui, tipo quelli della flora enterica commensale, possano innescare una risposta flogistica abnorme a causa di modifiche della barriera mucosa e/o per disregolazione del sistema immunitario mucoso (*deficit di secrezione di defensine ileali; esagerata risposta proinfiammatoria; inappropriata esposizione dei linfociti della lamina propria; maggiore responsività delle T-cellule agli stimoli antigenici*).

IL QUADRO ANATOMOPATOLOGICO è caratteristico:

- ❑ aspetto della mucosa "ad acciottolato" (*cobblestone appearance*) (**fig. 2**)
- ❑ aderenze, fistolizzazioni, fibrosi e stenosi, ascessi intraddominali
- ❑ lesioni discontinue e segmentarie (*skip lesions*)
- ❑ nelle localizzazioni coliche il retto è risparmiato (*a differenza che nella rettocolite ulcerosa*), mentre in 1/3 dei casi sono presenti lesioni perianali (che possono anche precedere le altre localizzazioni)
- ❑ patognomica la tendenza alla crescita circonfenziale del grasso del mesentere attorno all'ileo, *c.d. "FAT WRAPPING" nella terminologia anglosassone (fig. 3)*.



FIG 1 - malattia di Crohn (aspetti endoscopici)



FIG. 2 – tipico aspetto ad acciottolato (cobblestone appearance) nel Crohn

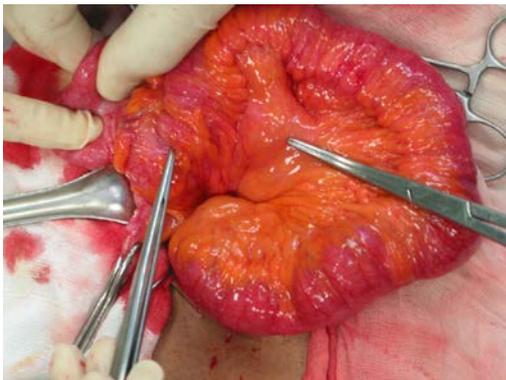


FIG. 3 - fenomeno del “fat wrapping” nel Crohn ileale

IL QUADRO CLINICO è in rapporto alle complicanze, alla sede, al reperto anatomopatologico predominante (*fibrostenosante, fistolizzante, flogosi aggressiva*) ed alle manifestazioni extraintestinali della malattia. L'inizio è spesso insidioso, con dolori addominali colici intermittenti localizzati all'addome inferiore.

In particolare *nei casi di ileite terminale è tipica la triade:*

- 1.) *dolori addominali in fossa iliaca destra, associati a distensione meteorica addominale e borborigmi (sindrome di Konig);*
- 2.) *diarrea (ad etiologia multifattoriale: alterata secrezione ed assorbimento della mucosa intestinale; malassorbimento dei sali biliari; steatorrea; aumentata proliferazione batterica; eventuale presenza di fistole enterocoliche)*
- 3.) *perdita di peso.*

Altri sintomi riscontrabili, di tipo aspecifico, sono la febbre, un senso generale di malessere e l'astenia.

In fase acuta la diagnosi è intraoperatoria oppure nel corso della valutazione chirurgica del caso :

- esordio pseudoappendicolare*
- esordio con ascesso addominale*
- esordio con subocclusione*
- esordio con perforazione libera (molto raro)*

La colite di Crohn si caratterizza invece per le seguenti peculiarità:

- più frequenti le manifestazioni extraintestinali rispetto alle localizzazioni ileali;
- più colpito il colon destro rispetto al sinistro;
- il sintoma diarrea può mancare nelle localizzazioni a sinistra, in quanto le feci a monte arrivano già formate;
- relativamente rara la evoluzione verso la stenosi (5-20% dei casi) e la cancerizzazione (10% dei casi);
- a differenza che nella colite ulcerosa, il cointeressamento del retto è raro;
- può causare una colite fulminante (megacolon tossico);
- rarissime le perforazioni libere, che non sono la conseguenza diretta della malattia, ma indiretta, per diastasi e perforazione del ceco a monte di una stenosi;
- la non-responsività alla terapia medica costituisce l'indicazione chirurgica più frequente;
- da notare inoltre che nella sigmoidite stenosante di Crohn, come in genere in tutti i processi stenosanti cronici del colon sinistro, è costante un senso di tensione o di dolore profondo in fossa iliaca destra, di tipo pseudoappendicolare, da distensione meteorica del ceco;
- in presenza di una stenosi bisogna sempre escludere la concomitanza di un carcinoma, soprattutto nelle localizzazioni della malattia al colon sinistro .

Le manifestazioni extradigestive del Crohn, precedono o accompagnano i sintomi a carico del tubo digerente: così le lesioni cutanee tipo eritema nodoso o tipo pioderma gangrenoso (*fig. 4*), le afte buccali, le lesioni oculari, le artralgie, le manifestazioni tromboemboliche. Per quanto riguarda la colangite sclerosante e la spondiloartrite anchilosante, benchè facciano anch'esse parte della manifestazioni extradigestive del Crohn, hanno un decorso ed una evoluzione del tutto indipendente.



FIG. 4 – manifestazioni cutanee nel Crohn

L'ITER DIAGNOSTICO si avvale *della gastro e della colonscopia*; dell'*esame contrastografico del tenue* (caratteristico il segno radiologico di Kantor che consegue al restringimento del lume dell'ultima ansa ileale per le ulcerazioni della mucosa, l'ispessimento e la rigidità del tratto segmentario colpito); dell'*esame TC* (che serve soprattutto a rivelare gli ascessi ed escludere altre affezioni addominali). Recentemente, in casi selezionati, è stata proposta la *PET*, al fine di svelare la ripresa di malattia nel corso del follow up. Ma l'indagine più promettente sembra essere *l'entero-RMN* sia perché meno invasiva rispetto al clisma del tenue, sia perché fornisce immagini molto dettagliate dei tragitti fistolosi addominali ed anoperineali. La *capsula endoscopica* può essere utile nell'evidenziare le immagini patognomiche della malattia di Crohn, ma espone al rischio della ritenzione capsulare (*che si aggira intorno al 3%*) a monte di un tratto stenotico, per cui va usata in casi attentamente selezionati.

Per quanto riguarda la *diagnostica di laboratorio*, la PCR, la VES e la trombocitosi sono correlate alla fase acuta della malattia. In fase di cronicizzazione è presente anemia su base infiammatoria e carenziale, ipoalbuminemia, deficit vitaminici di folati e vitamina B12. Il dosaggio della Calprotectina nelle feci è un indice aspecifico ma la negatività del Caltest fecale depone contro la diagnosi di malattia infiammatoria intestinale. All'incirca nel 60% dei casi di malattia di Crohn si riscontrano valori elevati di anticorpi anti-Saccaromiceti (*ASCA*) e di anticorpi anticitoplasmatici dei neutrofili (*pANCA*) nel 20% dei casi; viceversa, nella colite ulcerosa risultano elevati i valori di *pANCA* nel 60% dei casi e di *ASCA* nel 5% ; questi esami possono risultare importanti ai fini di una diagnosi differenziale.

DIAGNOSI DIFFERENZIALE

- ❑ *neoplasie del colon*
- ❑ *neoplasie del tenue*
- ❑ *colite ulcerosa*
- ❑ *colon irritabile*
- ❑ *colite ischemica*
- ❑ *malattia diverticolare*
- ❑ *ischemia mesenterica cronica (angina abdominis)*
- ❑ *linfoma intestinale*
- ❑ *enterite infettiva*

Nella colite ulcerosa la distribuzione delle lesioni è continua anzicchè segmentaria come nel Crohn (“*skip areas*”); è costante il coinvolgimento del retto mentre è raro il coinvolgimento dell’ileo (“*back wash ileitis*”); la flogosi non si estende mai fino alla sierosa; rare le stenosi; assenti le fistole. Come per il Crohn, anche nella colite ulcerosa cronica il colon può apparire accorciato; frequenti i polipi infiammatori, rari invece nel Crohn; tipica la diarrea sanguinolenta con muco e pus (*nel Crohn minore numero di scariche e di rado presenza di sangue, muco o pus*).

Nella colite ischemica le localizzazioni, come nel Crohn, sono segmentarie.

La malattia si può presentare in **forma lieve**, reversibile, caratterizzata da ischemia transitoria con flogosi superficiale ulcero-emorragica limitata alla mucosa ed alla sottomucosa; **in forma moderata** quando il danno ipossico si estende alla muscolare, nel qual caso la guarigione avviene con stenosi del tratto colpito. L’incidenza è più alta nel sesso maschile dopo i 70 aa. I pazienti accusano dolori crampiformi, diarrea sanguinolenta, meteorismo.

TRATTAMENTO

La malattia di Crohn è tutt’ora una malattia difficile da trattare ed in certi casi anche difficile da diagnosticare. La chirurgia svolge un ruolo importante, sia in urgenza nel trattamento delle complicanze acute della malattia, sia in elezione nel trattamento degli esiti stenotici con interventi conservativi tipo la stritturoplastica (*in questi casi si deve essere certi che non persista nel tratto stenotico uno stato di flogosi ancora attiva*), delle fistole interne o nelle forme cancerizzate. In ogni caso nel Crohn la chirurgia non è mai curativa della malattia, ma solo delle complicanze, sicchè nei casi di interventi chirurgici demolitivi il chirurgo deve intervenire “*come un usuraio*”, nel senso di resecare la quantità minima possibile di intestino, data la tendenza dell’affezione a dare recidive (*pena la sindrome dell’intestino corto, a distanza di anni, qualora dovessero essere necessari ulteriori interventi di resezione*).

Il ruolo primario della terapia medica è quello di indurre e mantenere le remissioni, *svolgendo un ruolo fondamentale nel ridurre le complicanze e le recidive*. Il follow up da parte del gastroenterologo è di primaria importanza. Le cure mediche sono altresì rivolte al trattamento del malassorbimento, alle sue conseguenze sistemiche (*osteoporosi, denutrizione, ricorrendo eventualmente a terapie di supporto nutrizionale enterale e parenterale*) ed al trattamento delle manifestazioni extraintestinali.

I presidi farmacologici impiegati sono di vario tipo: l'acido 5-aminosalicilico (*5-ASA*), i corticosteroidi ad effetto sistemico e locale (*budesomide*), gli antibiotici (*metronidazolo, ciprofloxacina*), gli immunosoppressori, la bioterapia a base di anticorpi monoclonali (*influximad*).

CASI CLINICI

CASO 1 – INVAGINAZIONE DA POLIPO ADENOMATOSO ILEALE

(FIGURE 1a, 1b)

Soggetto di sesso maschile, 39 aa. di età

Esordio clinico improvviso; addome acuto da invaginazione intestinale prodotta da polipo adenomatoso peduncolato dell'ileo distale.



Fig. 1a – sono in atto le manovre per ridurre l'ansa ileale invaginata



Fig. 1b – si nota la necrosi ischemica in un tratto circoscritto dell'ansa ileale dopo la riduzione

CASO 2 POLIPOSÌ AMARTOMATOSA DI PEUTZ JEGHERS

(FIGURA 2)

Paziente di 16 aa., sesso femminile;

- *gennaio 1999 dolore periombellicale, crampiforme, ricorrente con irradiazione al dorso; vomito alimentare-biliare; successivamente altri episodi sempre con le stesse caratteristiche*
- *diarrea e febbre assenti; nessuna correlazione con i cicli mestruali*
- *lieve anemia sideropenica; mai leucocitosi neutrofila; mai aumento valori amilasemia*
- *remissione spontaneamente o con analgesici-antispastici*

Indagini eseguite prima del ricovero:

- *Rx diretta addome in piedi (mai livelli idroaerei)*
- *Ecografia addome e pelvi (reperito nella norma)*
- *Gastroscopia, colonscopia (entrambe nella norma)*
- *TC (nella norma)*
- *Enteroclisi (il bario diluito viene instillato attraverso il sondino, preventivamente posizionato a livello del Treitz; l'accuratezza diagnostica di quest'esame, in mani esperte, è del 90%; l'indagine è completa quando compare il ceco nei radiogrammi); reperito radiologico in apparenza nella norma;*

Febbr. 2000 ricovero per eseguire Videolaparoscopia esplorativa (il sospetto era quello di una endometriosi, benchè il dolore sia insorto in concomitanza ma anche in assenza del ciclo mestruale).

Appena ricoverata, improvviso episodio di riacutizzazione con dolore continuo, senza remissione; vomito ripetuto; segni di risentimento peritoneale; alvo chiuso a feci e gas; quadro di addome acuto; assenza di aria libera endoperitoneale e di livelli idroaerei.

LAPAROTOMIA IN URGENZA : *riscontrata un'intussuscezione della prima ansa digiunale contenente tumori multipli pedunculati (fig.2) (istologicamente reperto di amartomatosi segmentaria).*

Considerata la sede prossimale si spiega:

- *la presenza di vomito precoce*
- *l'assenza di livelli idroaerei*

Considerata la trazione sul Treitz :

- *dolore irradiato al dorso*

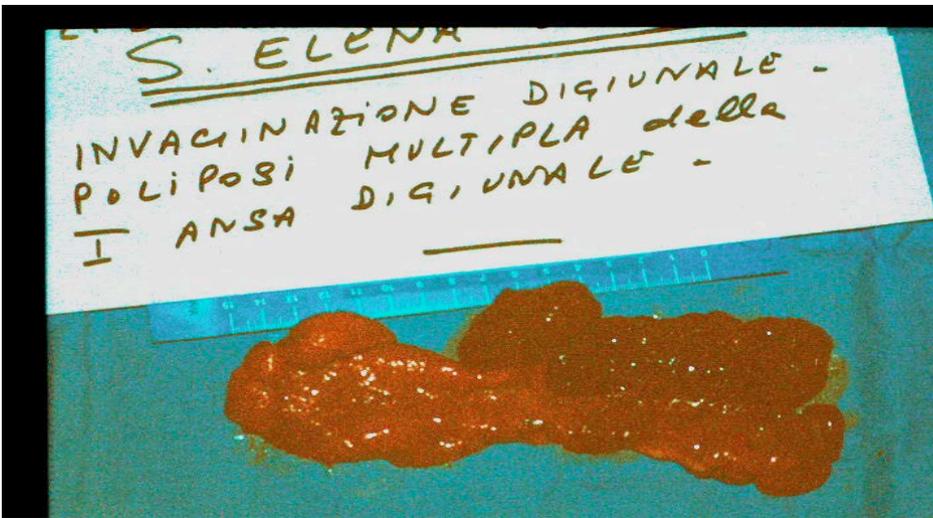


Fig. 2 - pezzo operatorio (resezione di ansa invaginata in necrosi con poliposi amartomatosa da sindrome di Peutz-Jeghers circoscritta, senza manifestazioni mucocutanee; diagnosi ottenuta mediante laparotomia in urgenza per addome acuto)

Caso 3 - EMORRAGIA DIGESTIVA DA LEIOMIOMA ILEALE

(FIGURE 3a, 3b, 3c, 3d)

N.Paolo aa. 71. Due episodi ravvicinati di emorragia digestiva bassa, massiva.

Gastro e colonscopia negative; idem esame TC.

Si è proceduto pertanto ad eseguire arteriografia selettiva della mesenterica sup.(fig.3)

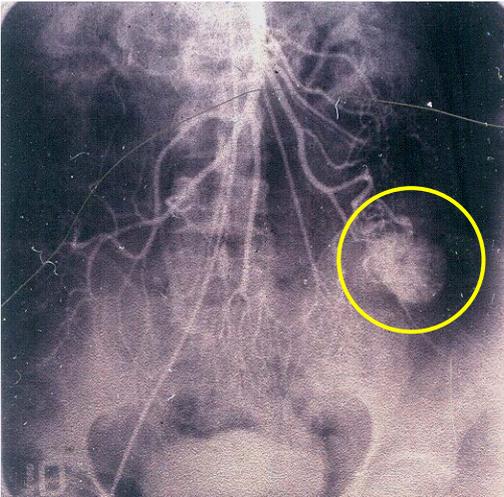


Fig. 3a *Arteriografia in corso di emorragia . Nel territorio dell'arteria mesenterica superiore si evidenzia una neoformazione a partenza dal tenue, ben vascolarizzata, impregnata di contrasto.*

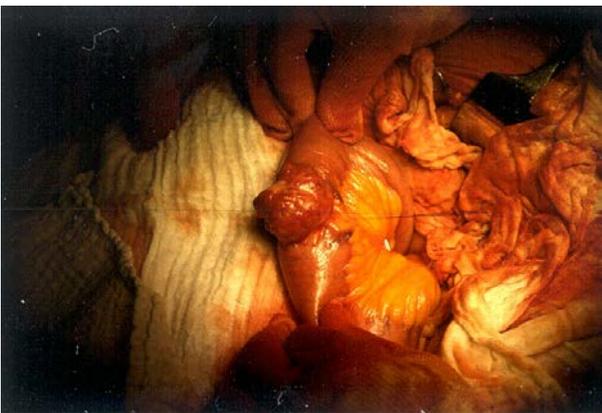


Fig. 3b *- Reperto peroperatorio : leiomioma del tenue*

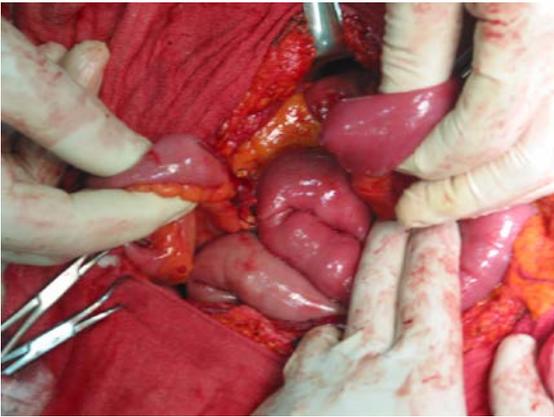


Fig. 3c – completata l'exeresi dell'ansa, il moncone ileale prossimale e distale, sezionati con la GIA, vengono accostati per eseguire l'anastomosi latero-laterale.



Fig. 3d – anastomosi latero-laterale, manuale, monostrato, a punti staccati in dexon 3-0; in chirurgia d'urgenza, in soggetti non adeguatamente preparati, questo tipo di anastomosi offre maggiori garanzie di tenuta rispetto all'anastomosi termino-terminale.

Caso 4 – METASTASI DIGIUNALE DA MELANOMA**(FIGURA 4)**

S. Salvatore aa. 78. 20 aa. addietro intervento di exeresi di melanoma cutaneo regione dorsale (nessun riferimento nel referto istologico della estensione in profondità della neoplasia secondo Breslow).

Quadro clinico attuale: addome acuto da sindrome perforativa.

Rx diretta addome in piedi ha mostrato la tipica falce d'aria sottodiaframmatica.

Rx torace ha evidenziato lesioni multiple micronodulari in entrambi i polmoni.

Ecografia addome ha mostrato metastasi sparse in entrambi i lobi epatici.

Laparotomia in urgenza: perforazione da neoplasia del digiuno; resezione ileale.

Esame istologico: metastasi digiunale da melanoma.

Superato il postoperatorio il paziente è deceduto dopo 6 mesi .

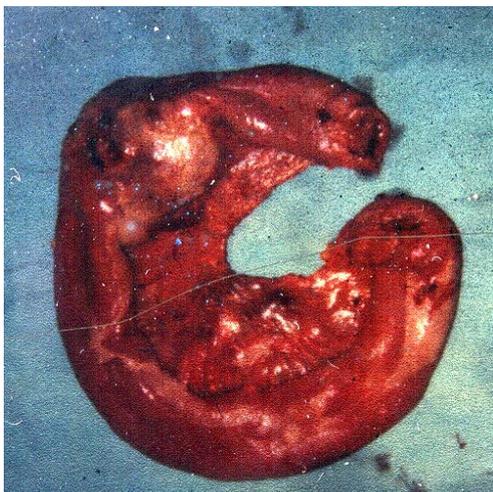


Fig. 4 – Pezzo operatorio: neoplasia digiunale perforata (metastasi di melanoma)

Caso 5 - **LIPOMA DIGIUNALE E CARCINOMA MONCONE GASTRICO**

(FIGURA 5)

M. Filippo, aa. 67. Resecato per ulcera gastrica 25 aa. addietro (1974)

Nessun follow up successivo del moncone gastrico.

1999 episodi ripetuti di melena. Per questo ha eseguito gastroscopia che ha messo in evidenza un lipoma sottomucoso dell'ansa efferente non sanguinante al momento dell'esame ed un polipo sessile sul versante gastrico della stomia (biopsia perendoscoica: displasia grave).

Previa preparazione, il paziente è stato sottoposto ad intervento chirurgico di degastroresezione e ricanalizzazione con ansa alla Roux (la notevole ampiezza del moncone gastrico ha consentito di conservarne la porzione cardiaca e sottocardiale).

L'esame istologico ha confermato la iniziale cancerizzazione del polipo gastrico. Follow up finora negativo per ripresa della malattia tumorale .

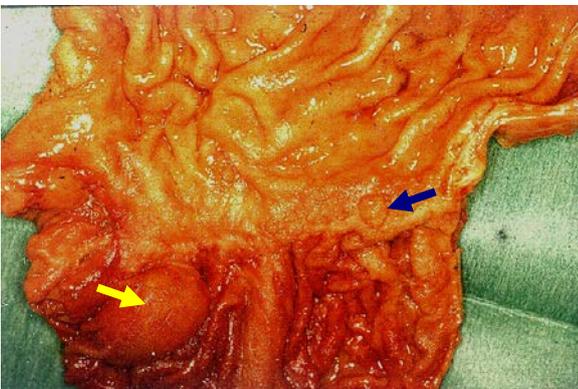


Fig. 5 - Emorragia digestiva alta da lipoma (freccia gialla) dell'ansa efferente in resecato gastrico. Concomitante polipo, sessile, cancerizzato a livello del versante gastrico della stomia (freccia blu)

Caso 6 - CARCINOIDE ILEALE**(FIGURE 6a, 6b, 6c, 6d, 6e)**

T. Daniele 53 aa. Da circa 2 anni crisi di dolore colico, intenso, localizzato al mesogastrio; contestualmente temporanea chiusura dell'alvo a feci e gas.

Cure mediche prescritte da uno specialista gastroenterologo, senza benefici.

Gastro e colonscopia negative.

Ecografia, ripetuta diverse volte, sempre negativa, ove si eccettui, nell'esame dei primi di gennaio 2005: presenza di bile spessa microlitiasica (peraltro l'indagine è stata eseguita dopo un periodo protratto di 4 giorni di digiuno).

Mai ittero, né febbre biliosettica, né rialzo dei valori di amilasemia, né leucocitosi neutrofila. Obiettivamente Murphy, Mac Burney, Blumberg negativi. Durante le crisi dolorose reperto di iperperistaltismo e borborigmi nell'area periombelicale.

31.01.2005 ennesimo episodio, particolarmente violento, per cui si è ricoverato presso la U.O. di Clinica Chirurgica (Dir. Prof. Berretta).

Rx diretta addome con presenza di livelli ileali; assenza aria libera in peritoneo; amilasemia nella norma; idem conta G.B. Modica anemia ferropriva ed ipoalbuminemia. Esame TC ha confermato la presenza di un'occlusione intestinale con anse ileali distese (fig. 6a e 6b).

Intervento chirurgico di resezione del tratto ileale sede dell'ostruzione, prodotta da due cercini stenosi, d'aspetto fibroso, a poca distanza l'uno dall'altro; istologicamente carcinoide multicentrico dell'ileo; linfonodi negativi; fegato e polmone indenni; mai sintomi tipo sindrome da carcinoide.



Fig. 6a - TC addome

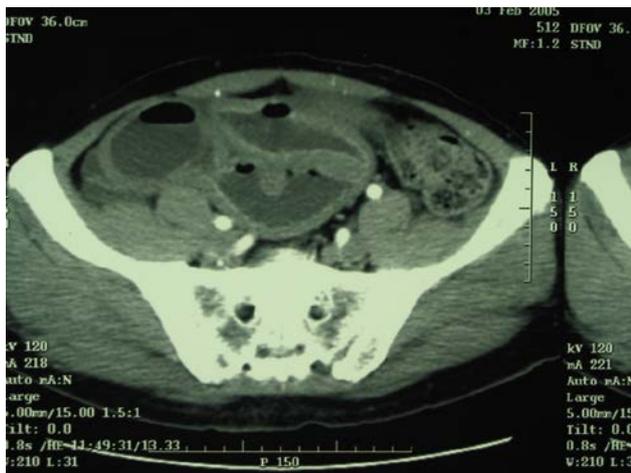


Fig. 6b - idem come precedente



Fig. 6c - Tratto ileale resecato con meso represso a causa di un'intensa reazione desmoplastica.
Sono evidenti due zone stenotiche, con l'ileo dilatato a monte



Fig. 6d - E' ben visibile la stenosi circoscritta, mentre la mucosa appare d'aspetto normale (il che esclude già macroscopicamente una ileite di Crohn). L'esame istologico ha evidenziato un carcinoide ileale.

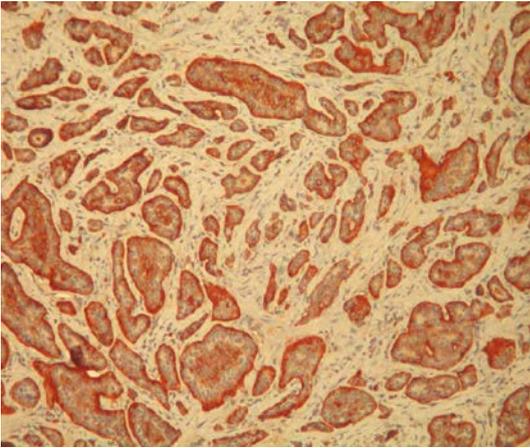


Fig. 6e – *reperto istologico di carcinoide Cromogranina A +*

Caso 7 - ILEITE SEGMENTARIA DI CROHN

(FIGURE 7a, 7b, 7c, 7d, 7e)

M. Consuelo, 43 aa., nativa della Repubblica di S. Domingo.

Malassorbimento, anemia, coliche peristaltiche, periodi di diarrea ed in ultimo subocclusione ileale distale. Posizionato sondino nasogastrico, deteso il tubo digerente, è stato eseguito studio radiologico che ha evidenziato il tipico segno di Kantor (fig. 7a).

Ultimato l'iter diagnostico, migliorate le condizioni generali, corretta l'anemia, è stato attuato l'intervento chirurgico laparotomico di resezione ileocecale ed anastomosi ileocolica latero-laterale (figure 7b, 7c, 7d, 7e)



Fig. 7a - *restingimento del lume dell'ultima ansa ileale a causa delle ulcerazioni della mucosa, dell'ispessimento e della rigidità del tratto segmentario colpito (segno radiologico di Kantor)*

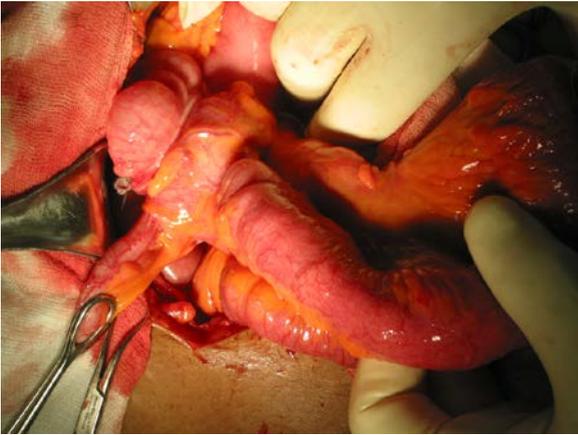


Fig 7b – reperto peroperatorio di ileite segmentaria terminale

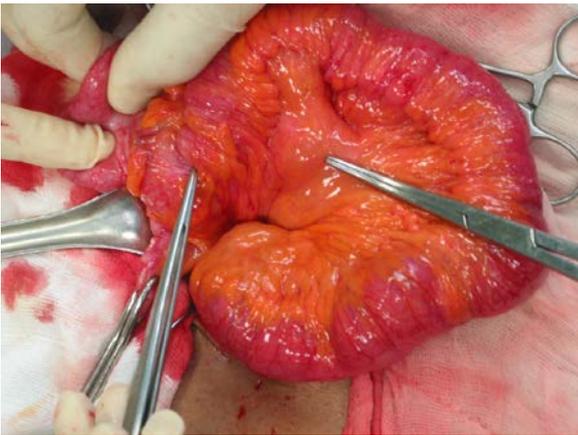


Fig. 7c – ileite di Crohn; tipico aspetto dell'adipe mesenteriale che deborda sull'ansa ("fat wrapping")



Fig. 7d - pezzo anatomico operatorio (resezione ileocecale per ileite terminale di Crohn)



Fig. 7e - pareti ileali ispessite con stenosi del lume
(corrispettivo anatomopatologico del segno radiologico del Kantor)