

LIBRO BIANCO DELLA GASTROENTEROLOGIA ITALIANA

Comitato Editoriale

F. Bazzoli, E. Buscarini, R. Cannizzaro, D. Conte, M. De Boni, G. Delle Fave, F. Farinati, P. Ravelli, P. Testoni, P. Spolaore

Hanno collaborato al documento come Autori e/o Revisori:

	affiliazione	regione
Actis Giovanni	UOC Gastroenterologia & Epatologia Ospedale Gradenigo, Torino	Piemonte
Adamo Salvatore	UOC Gastroenterologia ed End Digest, Ospedale di Bussolengo (VR)	Veneto
Amitrano Lucio	UOC GastroenterologiaAORN Cardarelli, Napoli	Campania
Amuso Mariano	UO Gastroenterologia ed End Digest, A.O. OO.RR. Villa Sofia – Cervello, Palermo	Sicilia
Ancarani Ornella	UOSD Patologie Alcol Correlate, Ospedale San Martino, Genova	Liguria
Angelico Mario	Cattedra di Gastroenterologia , Università Tor Vergata, Roma	Lazio
Antonini Filippo	UOC Gastroenterologia ed End Digest, Università Politecnica delle Marche, ASUR Marche, ZT 11, Fermo (AN)	Marche
Arullani Paolo	Presidente Campus Bio Medico, Roma	Lazio
Badiali Danilo	UOC Gastroenterologia A, Policlinico Umberto I, Sapienza, Università di Roma	Lazio
Balzano Antonio	UOC GastroenterologiaAORN Cardarelli, Napoli	Campania
Bardella Maria Teresa	Centro per la Prevenzione e Diagnosi della Malattia Celiaca, Fondazione IRCCS Cà-Granda Ospedale Maggiore Policlinico – Milano	Lombardia
Barresi Luca	UO Endoscopia Digestiva ISMETT UPMC, Palermo	Sicilia
Bazzoli Franco	UOC Gastroenterologia ed End Digest, Policlinico S Orsola, Università di Bologna, Bologna	Emilia Romagna
Bellentani Stefano	Centro Studi Fegato – Gastroenterologia Distretto di Carpi – Azienda USL di	Emilia Romagna

Bellini Massimo	Modena UO Gastroenterologia Universitaria, Azienda Ospedaliero Universitaria Pisana, Nuovo Ospedale Santa Chiara , Pisa	Toscana
Benedetti Antonio	UOC Gastroenterologia ed End Digest, Azienda Ospedaliero-Universitaria, Università Politecnica delle Marche, Ancona	Marche
Bianchi Sabrina	UOC Gastroenterologia, Ospedale Civile, Sanremo, Imperia	Liguria
Bianco Antonietta	UO Endoscopia Digestiva, Ospedale, Torre del Greco (NA)	Campania
Borro Paolo	UOSD Patologie Alcol Correlate, Ospedale San Martino, Genova	Liguria
Bortoluzzi Francesco	UO Gastroenterologia ed End Digest Azienda ULSS12 Veneziana, Venezia	Veneto
Borzio Mauro	U.O.C. di Gastroenterologia, A.O. Melegnano (MI)	Lombardia
Boskovski Ivo	UO Endoscopia Digestiva Chirurgica Università Cattolica del Sacro Cuore, Roma	Lazio
Brosolo Piero	UO Gastroenterologia ed End Digest Azienda per i Servizi Sanitari n. 3 "Alto Friuli"	Friuli Venezia Giulia
Brunelli Eugenio	UOC Gastroenterologia ed End Digest, Ospedale Civile, Senigallia (AN)	Marche
Brunetto Maurizia	UO Epatologia, Azienda Ospedaliero- Universitaria Pisana, Pisa	Toscana
Buri Luigi	UOC Gastreenterologia ed End Digest, Azienda Ospedaliero-Universitaria, Trieste	Friuli Venezia Giulia
Burra Patrizia	UOC Gastroenterologia, SSD Trapianto Multiviscerale Dipartimento di Scienze Chirurgiche e Gastroenterologiche, Università degli Studi di Padova	Veneto
Buscarini Elisabetta	UOC Gastroenterologia ed End Digest, Ospedale Maggiore, Crema	Lombardia
Caletti Giancarlo	UOC Gastroenterologia, Università di Bologna, Castel San Pietro -Imola	Emilia Romagna
Cannizzaro Renato	SOC Gastroenterologia del Centro di Riferimento Oncologico di Aviano (PN)	Friuli Venezia Giulia
Chilovi Fausto	UOC Gastroenterologia Ospedale Centrale, Bolzano	Trentino
Cicala Michele	UOC Gastroenterologia, Campus Bio	Lazio

Ciliberto Enrico	Medico, Roma UO Gastroenterologia ed End Digest, Ospedale S.Giovanni di Dio ASL5, Crotone	Calabria
Cilona Antonio	UOC Medicina interna, PO policoro (MT)	Basilicata
Cipolletta Livio	UO Endoscopia Digestiva, Ospedale, Torre del Greco (NA)	Campania
Claar Giovanni Massimilano	UOC Gastroenterologia ed End Digest, Ospedale S.Giuseppe Moscati, Aversa - ASL Caserta	Campania
Conigliaro Rita	UOC Gastroenterologia ed End Digest, Nuovo Ospedale Civile S. Agostino Estense, MODENA	Emilia Romagna
Conio Massimo	UOC Gastroenterologia, Ospedale Civile, Sanremo, Imperia	Liguria
Conte Dario	UO Gastroenterologia 2, Fondazione IRCCS Ospedale Maggiore Policlinico e Università degli Studi, Milano	Lombardia
Corazziari Enrico	UOC Gastroenterologia A, Policlinico Umberto I, Sapienza, Università di Roma	Lazio
Costamagna Guido	UO Endoscopia Digestiva Chirurgica Università Cattolica del Sacro Cuore, Roma	Lazio
Cottone Mario	UOC Medicina 1, Azienda Ospedaliera Cervello, Palermo	Sicilia
Craxì Antonio	UOC Gastroenterologia, Università di Palermo, Palermo	Sicilia
Crotta Sergio	UOC Gastroenterologia ed End Digest Ospedale Beauregard, Aosta	Valdaosta
Cucchiara Salvatore	UOC di Gastroenterologia e Epatologia Pediatria, Dipartimento di Pediatria, Sapienza Università di Roma	Lazio
Cupella Francesco	U.O. Riabilitazione Viscerale, Ambulatorio di Endoscopia Digestiva-Gastroenterologia Riabilitativa, Fondazione Maugeri, Pavia	Lombardia
Cuppone Renato	UOC Gastroenterologia ed End Digest – I.R.C.C.S. “S. de Bellis” Castellana Grotte (BA)	Puglia
D'Amico Gennaro	UOC di Gastroenterologia ed End Digest, Policlinico Azienda Ospedaliera Ospedali Riuniti Villa Sofia – Cervello, Palermo	Sicilia

D'Imperio Nicola	UOC Gastroenterologia ed End Digest, AUSL di Bologna, Presidi Ospedale Maggiore/Bellaria, Bologna	Emilia Romagna
De Angelis Claudio	S.C .D.U. Gastropatologia, Università degli Studi di Torino, A.O. San Giovanni Battista/Molinette, Torino	Piemonte
De Boni Michele	UOC Gastroenterologia ed End Digest, Azienda Ospedale ULSS2, Feltre (BL)	Veneto
De Pretis Giovanni	UOC Gastroenterologia ed End Digest, Ospedale S Chiara, Trento	Trentino
De Stefano Salvatore	UOC Gastroenterologia ed End Digest, ASL 2, Napoli	Campania
Del Favero Giuseppe	SOC Gastroenterologia, Ospedale "Santa Maria della Misericordia", Rovigo	Veneto
Del Piano Mario	UOC Gastroenterologia ed End Digest, Azienda Ospedaliero-Universitaria "Maggiore della Carità", Novara	Lombardia
Delle Fave Gianfranco	UOC Malattie dell'apparato Digerente e del Fegato, Azienda Ospedaliera S Andrea, Università di Roma, Roma	Lazio
Di Cillo Michele	UOC Gastroenterologia ed End Digest, ASLBA4, Bari	Puglia
Di Leo Alfredo	UO Gastroenterologia Universitaria, Policlinico, Bari	Puglia
Di Matteo Giovanni	UOC Gastroenterologia ed End Digest – I.R.C.C.S. "S. de Bellis" Castellana Grotte (BA)	Puglia
Ederle Andrea	UOC Gastroenterologia ed End Digest, ULSS20, S. Bonifacio (VR)	Veneto
Elli Luca	Centro per la Prevenzione e Diagnosi della Malattia Celiaca, Fondazione IRCCS Cà-Granda Ospedale Maggiore Policlinico – Milano	Lombardia
Fagiuoli Stefano	UO Gastroenterologia, Ospedali Riuniti di Bergamo	Lombardia
Familiari Luigi	UOC Gastroenterologia ed End Digest, Azienda Ospedaliero Universitaria G. Martino, Università di Messina, Messina	Sicilia
Familiari Pietro	UO Endoscopia Digestiva Chirurgica Università Cattolica del Sacro Cuore, Roma	Lazio
Farinati Fabio	Dipartimento Scienze Chirurgiche Gastroenterologiche, Università di Padova, Padova	Veneto
Fava Gianmarco	UOC Gastroenterologia ed End Digest, Azienda Ospedaliero-Universitaria ,	Marche

Federici Telemaco	Ospedali Riuniti, Ancona UOC Gastroenterologia, A.O. San Camillo Forlanini, Roma	Lazio
Ferrini Giovanni	UOC Gastroenterologia, Ospedale S. Pio da Pietrelcina, Vasto (CH)	Abruzzo
Filiberti Rosa	Servizio di Epidemiologia, Biostatistica e Trials Clinici, Istituto Nazionale per la Ricerca sul Cancro, Genova	Liguria
Fracasso Pierluigi	UO Gastroenterologia Territoriale ASL RMB Roma	Lazio
Framarin Luciana	UOC Gastroenterologia & Epatologia Ospedale Gradenigo, Torino	Piemonte
Fregonese Diego	UOC Gastroenterologia, Ospedale di Camposanpiero (PD)	Veneto
Frosini Giorgio	UOC Gastroenterologia ed End Digest, Azienda Ospedaliera Universitaria Senese, Siena	Toscana
Frulloni Luca	Cattedra Gastroenterologia, Policlinico GB Scuro, Università di Verona, Verona	Veneto
Fusaroli Pietro	UOC Gastroenterologia, Castel San Pietro -Imola	Emilia Romagna
Gallo Vincenzo	UOC Gastroenterologia ed End Digest, Ospedale S. Scafati, Salerno	Campania
Gatto Gianni	UO Gastroenterologia ed End Digest, A.O. OO.RR. Villa Sofia – Cervello, Palermo	Sicilia
Gemme Carlo	UOC Gastroenterologia, Ospedale Santo Spirito, Casale Monferrato (AL)	Piemonte
Germanà Bastianello	UOC Gastroenterologia, Ospedale San Martino, Belluno	Veneto
Germani Giacomo	UOC Gastroenterologia, Dipartimento di Scienze Chirurgiche e Gastroenterologiche, Università degli Studi di Padova	Veneto
Guardascione Francesco	UOC Gastroenterologia, Ospedale San Giuliano, Giugliano (NA)	Campania
Gullotta Renzo	UO Gastroenterologia ed End Digest, Clinica San Carlo, Paderno Dugnano	Lombardia
Hassan Cesare	UO Gastroenterologia ed End Digest, Ospedale Nuovo Regina Margherita, Roma	Lazio
Ingresso Marcello	UOC Endoscopia Digestiva Chirurgica Centro di Ricerca e Formazione ad Alta Tecnologia – Università Cattolica del Sacro Cuore, Campobasso	Abruzzo
Kohn Anna	UOC Gastroenterologia, A.O. San	Lazio

Lauri Adriano	Camillo Forlanini, Roma UOC Gastroenterologia Presidio Ospedaliero di Pescara, ASL Pescara	Abruzzo
Leandro Gioacchino	UOC Gastroenterologia ed End Digest – I.R.C.C.S. "S. de Bellis" Castellana Grotte (BA)	Puglia
Leo Piero	UOC Gastroenterologia ed End Digest, Ospedale Annunziata, Cosenza	Calabria
Loriga Piero	UOC Gastroenterologia ed End Digest, Ospedale SS Trinità, Cagliari	Sardegna
Macarri Giampiero	UOC Gastroenterologia ed End Digest, Università Politecnica delle Marche, ASUR Marche, ZT 11, Fermo (AN)	Marche
Magnolfi Fabrizio	UOC Gastroenterologia ed End Digest, Ospedale San Donato, AUSL8, Arezzo	Toscana
Manta Raffaele	UOC Gastroenterologia ed End Digest, Nuovo Ospedale Civile S. Agostino Estense, Modena	Emilia Romagna
Marchi Santino	UO Gastroenterologia Universitaria, Azienda Ospedaliera Universitaria Pisana, Nuovo Ospedale Santa Chiara, Pisa	Toscana
Marin Renato	UOS Dipartimentale, Endoscopia Digestiva Ospedale di Dolo (VE)	Veneto
Marini Mario	UOS Endoscopia Digestiva Pediatrica, Azienda Ospedaliera Universitaria Senese, Siena	Toscana
Marino Antonino	UOC Gastroenterologia ed End Digest ARNAS Ospedali "Civico – Di Cristina – Benfratelli", Palermo	Sicilia
Meroni Emanuele	UO Endoscopia Digestiva, Fondazione IRCCS Istituto Nazionale dei Tumori - Milano	Lombardia
Milazzo Giuseppe	UOC Gastroenterologia ed End Digest, Ospedale P. Borsellino, Marsala	Sicilia
Monastra Santo	UOC Gastroenterologia ed End Digest, Ospedale S Gennaro dei Poveri, Napoli	Campania
Montalbano Luigi	UOC di Gastroenterologia ed End Digest, Policlinico Azienda Ospedaliera Ospedali Riuniti Villa Sofia – Cervello, Palermo	Sicilia
Morini Sergio	UO Gastroenterologia ed End Digest, PTP Nuovo Regina Margherita, Roma	Lazio
Muscatiello Nicola	UOC Gastroenterologia Universitaria, Az. "Ospedali Riuniti", Foggia	Puglia

Natali Alessandro	UO Gastroenterologia AUSL 3 Pistoia	Toscana
Neri Matteo	UOSD Gastroenterologia ed End Digest, Ospedale Clinicizzato SS. Annunziata Università G. D'Annunzio, Chieti	Abruzzo
Nucci Andrea	Endoscopia digestiva, Ospedale S.Giovanni di Dio, Azienda Sanitaria Firenze, Firenze	Toscana
Pace Fabio	UOC Gastroenterologia ed End Digest, Ospedale "Bolognini", Seriate (BG)- Università degli Studi di Milano	Lombardia
Parodi Maria Caterina	UOC Gastroenterologia ed End Digest Azienda Ospedaliera Universitaria San Martino, Genova	Liguria
Pasquale Luigi	UOC Gastroenterologia ed End Digest, PO Ariano Irpino (AV)	Campania
Penagini Roberto	UO Gastroenterologia 2, Fondazione IRCCS Ospedale Maggiore Policlinico e Università degli Studi, Milano	Lombardia
Peralta Sergio	UOC Gastroenterologia, Università di Palermo, Palermo	Sicilia
Quondamcarlo Cinzia	UO Gastroenterologia ed End Digest, IFO-Istituto Nazionale Tumori "Regina Elena" -Roma	Lazio
Radaelli Franco	UOC Gastroenterologia ed End Digest, Ospedale Valduce, Como	Lombardia
Ravelli Paolo	UOC Gastroenterologia ed End Digest, Ospedali Riuniti, Bergamo	Lombardia
Rendina Maria	UO Gastroenterologia Universitaria, Policlinico Bari	Puglia
Ridolfi Francesco	UOC Gastroenterologia ed End Digest, Ospedale Civile, Senigallia (AN)	Marche
Rosina Floriano	UOC Gastroenterologia & Epatologia Ospedale Gradenigo, Torino	Piemonte
Salmi Andrea	UO Gastroenterologia Ospedale S Orsola- Fondazione Poliambulanza, Brescia	Lombardia
Sansoè Giovanni	UOC Gastroenterologia & Epatologia, Ospedale Gradenigo, Torino	Piemonte
Scafato Emanuele	Istituto Superiore di Sanita'	Lazio
Scarpulla Giuseppe	UOC Gastroenterologia, ASS 2 P.O. " M. Raimondi ", San Cataldo (CL)	Sicilia
Solinas Attilio	Servizio di Gastroenterologia ed Epatologia, Poliambulatorio Europa Distretto del Perugino ASL 2 - Perugia	Umbria

Soncini Marco	UOC Gastroenterologia ed End Digest A.O. San Carlo Borromeo, Milano	Lombardia
Sorrentini Italo	UOC Gastroenterologia ed End Digest AORN "G. Rummo", Benevento	Campania
Spinzi Giancarlo	UOC Gastroenterologia Ospedale Valduce, Como	Lombardia
Spoaloro Paolo	Sistema Epidemiologico Regionale (SER) - Regione del Veneto, Ospedale di Castelfranco Veneto	Veneto
Sturniolo Giancarlo	UOC Gastroenterologia, Dipartimento di Scienze Chirurgiche e Gastroenterologiche, Università degli Studi di Padova	Veneto
Sumberaz Alessandro	UOSD Patologie Alcol Correlate, Ospedale San Martino, Genova	Liguria
Tammaro Leonardo	UOC Gastroenterologia ed End Digest Presidio San Giovanni/UOSD Gastroenterologia ed Endoscopia Digestiva Presidio Addolorata-Britannico AO San Giovanni Addolorata, Roma	Lazio
Tarantino Ilaria	UO Endoscopia Digestiva ISMETT UPMC, Palermo	Sicilia
Testino Gianni	UOSD Patologie Alcol Correlate, Ospedale San Martino, Genova	Liguria
Testoni Pier Alberto	UOC Gastroenterologia ed End Digest, Ospedale San Raffaele, Università di Milano, Milano	Lombardia
Traina Mario	UO Endoscopia Digestiva ISMETT UPMC, Palermo	Sicilia
Triossi Omero	UOC Gastroenterologia ed End Digest, Ospedale Civile, Ravenna	Emilia Romagna
Usai Satta Paolo	UOC Gastroenterologia, AO G. Brotzu, Cagliari	Sardegna
Vilardo Luigi	UOC Gastroenterologia ed End Digest – Ospedale di Castrovillari (CS)	Calabria
Virgilio Clara	UOC Gastroenterologia ed End Digest, AO Garibaldi, Catania	Sicilia
Zambelli Alessandro	UOC Gastroenterologia ed End Digest, Ospedale Maggiore, Crema	Lombardia
Zilli Maurizio	UOC Gastroenterologia, Ospedale S Maria della Misericordia, Udine	Friuli Venezia Giulia
Zullo Angelo	UO Gastroenterologia ed End Digest PTP Nuovo Regina Margherita, Roma	Lazio

INDICE

Prefazione

PREMESSA e SCOPI E Buscarini, M De Boni

AMBITI DI ATTIVITA' DELLA GASTROENTEROLOGIA

Assistenza specialistica di degenza (ordinaria,diurna) e ambulatoriale, compresa la gestione dell'emergenza-urgenza

Prevenzione e screening

Riabilitazione

Funzioni di supporto specialistico alle Residenze assistenziali per anziani

Tecniche diagnostiche e terapeutiche gastroenterologiche

Tecnologie diagnostico-terapeutiche utilizzate dai gastroenterologi *C Hassan*

Le nuove tecnologie in gastroenterologia *F Radaelli*

Procedure endoluminali sostitutive della chirurgia *E Meroni, A Kohn, G*

Costamagna, I Boskovich, P Familiari

LE MALATTIE DELL'APPARATO DIGERENTE IN ITALIA

Malattie gastrointestinali

Malattie dell'esofago

MRGE *F Pace*

Esofago di Barrett - Esofagite *M Conio, S Bianchi, R Filiberti*

Malattie dello stomaco e duodeno

Infezione da *Helicobacter pylori* *A Zullo*

Ulcera peptica *M De Boni*

Malattie dell'intestino tenue e del colon

Malattie infiammatorie croniche intestinali *A Kohn, F Rosina, G Actis*

Malattia celiaca *MT Bardella, L Elli*

Malattia diverticolare *S Morini*

Disturbi Gastro-Intestinali Funzionali ES Corazziari, D Badiali

Malattie del fegato

Epatiti virali B e C *M Brunetto , A Craxì*
Epatopatia da alcol *P Burra, G Germani, GC Sturniolo*
Epatopatie steatosiche non-alcol correlate *S Bellentani*
Calcolosi biliare *G Costamagna, I Boskovich*
Epatopatie autoimmuni (CBP, CSP, EA) *F Rosina*
Emocromatosi *D Conte*
Cirrosi epatica *G Sansoè, F Rosina*

Trapianto di fegato *A Di Leo, M Rendina, S Faggioli*

Malattie del pancreas

Pancreatite acuta, biliare e non *F Chilovi*
Pancreatite cronica *L Frulloni*

Tumori dell'apparato digerente

(esofago, stomaco, colon-retto, pancreas, fegato)

R Cannizzaro, F Farinati, M Borzio

Nutrizione *G Leandro*

Patologia alcol-correlata in gastroenterologia *G Testino, P Borro, E Scafato*

Gastroenterologia pediatrica *S Cucchiara*

Emergenze-urgenze

Emorragie gastrointestinali *F Chilovi, G Spinzi, C Virgilio R*
Corpi estranei del tubo digerente *M De Boni*
Colangite acuta *G Di Matteo, R Cuppone*
Pancreatite acuta, biliare e non *F Chilovi*
Malattie infiammatorie croniche intestinali complicate *A Kohn, F Rosina, G Actis*
Diverticolite acuta *S Morini*
Epatopatia da alcol *P Burra, GC Sturniolo*

Prevenzione *R Cannizzaro*

Screening del cancro colo-rettale *Documento FISMAD-GISCOR*

Riabilitazione *F Cupella*

**ANALISI DESCRITTIVA DEL RICORSO AI SERVIZI SANITARI PER MALATTIE
DELL'APPARATO DIGERENTE *P Spolaore***

PROPOSTA DI MODELLO ORGANIZZATIVO

*F Bazzoli, E Buscarini, G Caletti, R Cannizzaro, D Conte, M De Boni, G Delle
Fave, F Farinati, P Ravelli, M Soncini, , P Spolaore, PA Testoni, A Zambelli*

PREMESSA e SCOPI

Le malattie gastroenterologiche hanno un impatto importante sulla salute della popolazione e sui costi del sistema sanitario, rappresentano infatti una delle più importanti cause di morte nella popolazione generale, e sono tra le prime cause di ricovero ospedaliero.

La mortalità nella popolazione generale per queste malattie è pari al 13% circa, con un trend sostanzialmente stabile negli ultimi 10 anni. In particolare i tumori dell'apparato digerente rappresentano la prima causa di morte per tumori e tra di essi il cancro del colon-retto, il più frequente cancro dell'apparato digerente, ha un'incidenza di 55 per 100.000 nell'uomo e 44 per 100.000 nella donna, in crescita, con una sopravvivenza del 60% a 5 anni.

Le malattie gastroenterologiche giustificano una quota rilevante di prestazioni assistenziali e di consumo di farmaci, implicando anche problemi di appropriatezza clinica ed organizzativa, ed impattano fortemente anche sull'organizzazione della rete dell'emergenza/urgenza.

Si consideri a tal proposito che l'incidenza delle emorragie digestive acute è di 80-170 nuovi casi/anno per 100.000 persone; dai dati della Regione Veneto sono 1-2/settimana per 100.000 ab. In Italia nel 2002 si sono rilevati circa 42.000 ricoveri per emorragia digestiva, con un costo relativo di euro 129.500.000 (dati progetto RING). La mortalità complessiva per l'evento emorragico acuto gastrointestinale può variare fino al 15%.

Tale scenario epidemiologico, nel contesto delle attuali strategie di contenimento dei costi in sanità, rende necessaria ed urgente l'individuazione e l'attuazione di modelli più appropriati, efficienti ed omogenei di assistenza gastroenterologica; tali modelli, finalizzati a migliorare lo stato di salute della popolazione, devono basarsi sulle evidenze e/o conoscenze scientifiche disponibili, e valorizzare le competenze professionali specialistiche ospedaliere, opportunamente integrate con il territorio.

Secondo una stima conservativa dell'Organizzazione Mondiale della Sanità (Health Systems Financing, WHO Press, 2010) dal 20 al 40% delle risorse finanziarie per i servizi sanitari vengono sprecate. Il presente documento

intende promuovere l'efficacia e l'efficienza e ridurre lo spreco di risorse nella cura delle malattie digestive, mettendo in evidenza quali interventi e tipologia di servizi rispondono meglio alle necessità di prevenzione, diagnosi e cura delle malattie digestive, sulla linea dello "strategic purchasing" auspicato dall'Organizzazione Mondiale della Sanità.

La valutazione delle attività gastroenterologiche a livello nazionale e regionale deve costituire un riferimento imprescindibile per la definizione di una nuova proposta di pianificazione, che, nel contesto dei riferimenti normativi esistenti, tenga conto: dei profili epidemiologici, sia in termini di trend temporali che di differenze territoriali, dell'attività ospedaliera per i vari segmenti assistenziali, dell'introduzione di nuove tecnologie diagnostiche-terapeutiche.

Scopo del presente documento è pertanto definire e proporre linee di indirizzo e programmazione dell'attività delle strutture gastroenterologiche italiane, individuando criteri omogenei su scala nazionale che possano costituire il riferimento per l'organizzazione delle attività gastroenterologiche nelle diverse regioni. sul

La proposta si basa:

- sull'analisi dell'attività gastroenterologica ospedaliera ed ambulatoriale rilevata nelle diverse Regioni Italiane.
- sui riferimenti normativi nazionali (patto per la salute 2010-2012)
- sull'analisi dell'attuale organizzazione delle strutture di disciplina gastroenterologica
- sulla valutazione dell'appropriatezza clinica e organizzativa (dati di letteratura e proposti dalle Società Scientifiche)

Il presente documento potrà costituire un atto di indirizzo e coordinamento del Ministero della Salute, che dovrà rappresentare il riferimento per l'organizzazione delle attività gastroenterologiche su scala Regionale.

AMBITI DI ATTIVITA' DELLA GASTROENTEROLOGIA

La Gastroenterologia è la disciplina clinica che, con il supporto fondamentale delle conoscenze professionali cliniche e delle metodiche diagnostiche e terapeutiche specialistiche, si occupa delle condizioni morbose dell'apparato digerente (tubo digerente, pancreas, fegato) sotto i molteplici aspetti della ricerca e della formazione, della prevenzione, dell'assistenza e della riabilitazione.

Gli ambiti assistenziali della disciplina sono:

1. Assistenza specialistica di degenza (ordinaria,diurna) e ambulatoriale, compresa la gestione dell'emergenza-urgenza.

La gestione clinica del paziente con malattie dell'apparato digerente verrà descritta in modo analitico nel presente documento per le differenti condizioni morbose distinte per organo, per patologia organica o funzionale, con un riferimento specifico per le aree oncologica, alcolica, pediatrica, nutrizionale, trapianti, e emergenza-urgenza.

2. Prevenzione e screening - Le attività di prevenzione, in particolare la prevenzione secondaria e l'attività di screening, volte a ridurre la mortalità o la morbidità delle patologie dell'apparato digerente, devono essere diffuse ed implementate secondo criteri di efficacia e di integrazione multidisciplinare, in cui lo specialista gastroenterologo occupa un ruolo chiave.
3. Riabilitazione - La riabilitazione è un processo unitario di soluzione di problemi, indipendente dalla patologia sottostante; la riabilitazione tratta la disabilità correlata a quasi tutti gli apparati in misura più o meno importante. I trattamenti riabilitativi dell'apparato digerente possono avvalersi di diverse tecniche, tra cui alcune consolidate e universalmente riconosciute, come quelle per il trattamento della disfagia, dell'incontinenza fecale, dei disordini del pavimento pelvico.
4. Funzioni di supporto specialistico alle Residenze assistenziali - Le Unità Operative di Gastroenterologia ed Endoscopia digestiva sono il punto di riferimento per la gestione di problematiche correlate alla nutrizione artificiale domiciliare e in Residenze Sanitarie Assistenziali, provvedendo all'eventuale posizionamento e

gestione, a breve e a lungo termine, di sonda gastrostomica, per la nutrizione artificiale dell'anziano o del paziente con problemi neurologici.

TECNICHE DIAGNOSTICHE E TERAPEUTICHE GASTROENTEROLOGICHE

TECNOLOGIE DIAGNOSTICO-TERAPEUTICHE UTILIZZATE DAI GASTROENTEROLOGI

Le tecniche diagnostiche-terapeutiche utilizzate direttamente dai Gastroenterologi possono essere suddivise in tre branche: 1) endoscopia 2) ecografia 3) fisiopatologia digestiva

Endoscopia L'esofagogastroduodenoscopia e la colonscopia rappresentano le procedure ambulatoriali più frequentemente utilizzate in ambito medico nei paesi occidentali (1). Questo è dovuto, da un lato, all'elevata accuratezza di tali metodiche nell'identificare lesioni neoplastiche, infiammatorie o vascolari e, dall'altro, all'importanza dei tumori dello stomaco e del colon-retto come cause di morbidità e mortalità nelle nostre popolazioni. Il principale scopo di queste procedure è quello di identificare lesioni precancerose (metaplasia e displasia) ed invasive del tratto digestivo superiore e di quello inferiore. E' stato infatti dimostrato che l'identificazione di tali cancri in fase precoce è associata ad un miglioramento della sopravvivenza rispetto ad una diagnosi in fase più tardiva. Inoltre, la colonscopia consente l'identificazione e l'asportazione di lesioni polipoidi precancerose, determinando una riduzione dell'incidenza del cancro del colon. A causa della sua alta sensibilità per lesioni tumorali, la colonscopia è anche il test raccomandato nei soggetti che risultano positivi al test per la ricerca del sangue occulto nelle feci con metodo immunochimico su cui sono basati programmi di screening di popolazione già implementati in molte regioni Italiane.

Le procedure terapeutiche più frequenti sono rappresentate dalla polipectomia, la dilatazione di stenosi, la rimozione di corpi estranei, la gastrostomia ed il trattamento di emorragie gastrointestinali.

La colangio-pancreatografia per via retrograda (CPRE) è una procedura endoscopica che si avvale dell'uso di specifici *devices* e di mezzi di contrasto radio-opachi per la diagnosi ed il trattamento di patologie delle vie biliari e

pancreatiche. 1 Rappresenta la metodica di prima scelta nel trattamento della litiasi della via biliare, permettendo l'estrazione dei calcoli ed il conseguente drenaggio della bile, caratterizzandosi per morbilità e mortalità nettamente inferiori rispetto ad un approccio chirurgico. La CPRE rappresenta inoltre la tecnica più efficiente per la palliazione di tumori maligni delle vie biliari o del pancreas, permettendo il posizionamento di protesi di plastica o metalliche, che risultano in un miglioramento della qualità ed aspettativa di vita di questi pazienti.

La capsula endoscopica del piccolo intestino è una tecnica non invasiva che permette la visualizzazione diretta della mucosa dell'intestino tenue, altrimenti raggiungibile solo con esami invasivi (2,3). La capsula è un dispositivo di 11x26 mm che una volta deglutito sfrutta la naturale propulsione intestinale e in cui è presente una telecamera che trasmette 'senza fili' delle immagini endoscopiche di qualità adeguata ad un ricevitore esterno trasportato dal paziente. La capsula permette la diagnosi di lesioni neoplastiche, vascolari od infiammatorie localizzate nell'intestino tenue. Tale tecnica è considerata la prima scelta diagnostica nei pazienti con sospetto sanguinamento gastrointestinale dopo negatività dell'EGDS e della colonscopia. E' inoltre indicata nel sospetto di neoplasie del piccolo intestino o nella diagnosi di malattie infiammatorie croniche dell'intestino quando l'ileocolonscopia e gli studi radiologici non risultano conclusivi.

L'enteroscopia a doppio o singolo pallone è una procedura endoscopica relativamente invasiva che permette la diagnosi ed il trattamento di lesioni mucose situate nel piccolo intestino e non raggiungibili con le metodiche endoscopiche più tradizionali (3). L'enteroscopia permette l'effettuazione di biopsie per la tipizzazione istologica delle lesioni ed il trattamento di lesioni polipoidi benigne (polipi) o vascolari (angiodisplasie) situate nell'intestino tenue, la dilatazione di stenosi e la rimozione di corpi estranei, .

L'ecoendoscopia (EUS) rappresenta una tecnica diagnostica che combina l'endoscopia con sonde ecografiche, ed è indicata per la diagnosi e stadiazione dei tumori dell'apparato digerente (1). Rispetto all'endoscopia tradizionale limitata all'esplorazione del solo rivestimento mucoso, l'EUS permette di ottenere informazioni anche sulla struttura della parete intestinale, sui linfonodi e sugli

organi adiacenti (mediastino, vie biliari, pancreas, ecc.). La possibilità di prelievi guidati con ago sottile consente inoltre di ottenere tessuto e cellule per una diagnosi istologica o citologica. L'EUS è indicata per la stadiazione del cancro esofageo, gastrico e del retto e ha un'accuratezza superiore alla TC sia per il T che per N, rappresentando la prima opzione diagnostica. L'EUS è inoltre indicata nella diagnosi e stadiazione di neoplasie del pancreas, ove può evitare chirurgie potenzialmente dannose per errori di diagnosi o stadi azione del cancro del pancreas. Un ulteriore campo di applicazione dell'EUS è l'identificazione e stadiazione di neoplasie endocrine e neoplasie stromali. L'EUS interventistica permette inoltre il drenaggio di raccolte/cisti pancreatiche, l'incannulamento EUS-guidato delle vie bilio-pancreatiche, e trattamenti oncologici mirati (4).

Ecografia epatobiliare L'ecografia per via trans addominale del fegato, vie biliari e milza è una tecnica non-invasiva ampiamente diffusa per la diagnosi, monitoraggio e terapia delle malattie del parenchima epatico e delle vie biliari (5). Nell'ambito delle epatopatie croniche, l'ecografia permette di identificare segni di ipertensione portale (splenomegalia, ascite, aumento di calibro della vena porta, ecc.) che caratterizzano un'evoluzione cirrotica della malattia. L'ecografia del parenchima epatico è inoltre periodicamente raccomandata per la sorveglianza dei soggetti ad aumentato rischio di epatocarcinoma o metastasi epatiche per la possibilità di identificare lesioni focali corrispondenti a stadi precoci di tale malignità associati ad una migliore sopravvivenza. L'ecografia interventistica del fegato permette inoltre di effettuare biopsie epatiche diagnostiche con un alto profilo di sicurezza, nonché trattamenti radicali o palliativi di lesioni tumorali, come l'alcolizzazione e la termoablazione. L'ecografia della colecisti e delle vie biliari è inoltre una tecnica di alta accuratezza e basso costo per la diagnosi differenziale dei pazienti con sospetta ostruzione dell'albero biliare, potendo identificare l'eventuale dilatazione delle vie biliari e l'eventuale presenza di calcoli o tumori.

Ph-metria/impedenziometria e manometria esofagea Tali procedure di fisiopatologia digestiva permettono la registrazione intraluminale del pH e delle pressioni intra-esofagee (6). Rappresentano il gold-standard per la diagnosi di malattia da reflusso gastro-esofageo e di disturbi motori come l'acalasia od altre

alterazioni motorie dell'esofago. Da notare che tali patologie rientrano frequentemente nella diagnosi differenziale del dolore toracico come cause non cardiache dello stesso. La ph-metria è principalmente indicata nei casi di reflusso gastro-esofageo in assenza di lesioni endoscopiche oppure nei casi refrattari a terapia medica, come anche nelle valutazioni pre- e post-chirurgiche e nel caso di sintomatologie atipiche. La manometria è indicata prima del trattamento endoscopico o chirurgico dell'acalasia e deve essere eseguita prima del trattamento chirurgico o endoscopico della malattia da reflusso gastro-esofageo. L'impedenziometria rappresenta una metodica ambulatoriale che permette di valutare le caratteristiche chimiche e fisiche del materiale che refluisce dallo stomaco in esofago. Permette inoltre di valutare la migrazione prossimale in esofago del refluito con un unico catetere. E' principalmente indicata nei pazienti con disturbi riferibili a reflusso gastro-esofageo refrattari a terapia medica o nei pazienti con disturbi atipici o in valutazione pre-chirurgica.

Manometria anorettale Tale procedura permette di misurare la pressione sviluppata dallo sfintere anale e l'eventuale risposta dopo contrazione volontaria dello stesso. E' la tecnica più accurata per la diagnosi di incontinenza sfinteriale, permettendo inoltre una terapia riabilitativa dello stesso. E' inoltre indicata nella diagnosi dei pazienti con ragade anale, prime di un eventuale trattamento endoscopico o chirurgico.

Breath-tests: test non invasivi utili per la valutazione del malassorbimento di disaccaridi, per la diagnosi della sovracrescita batterica, del transito intestinale

Le nuove tecnologie in gastroenterologia

Le nuove tecnologie introdotte nell'ultimo decennio nella pratica clinica hanno permesso di ampliare le potenzialità diagnostiche e terapeutiche della endoscopia digestiva. Le principali aree di applicazione sono riassunte nella tabella 1. Per alcune di queste metodiche, il reale impatto nei vari ambiti della pratica clinica in

termini di miglioramento degli outcomes dei pazienti è tutt'ora in valutazione .

Metodiche endoscopiche di studio del piccolo intestino: Fino al decennio scorso l'intestino tenue era considerato area di difficile studio, sia per la bassa sensibilità delle metodiche di studio utilizzate. L'introduzione nella pratica clinica della videocapsula endoscopica (VCE) e successivamente, nel 2004, della enteroscopia "device-assisted" (enteroscopia a singolo e doppio pallone ed enteroscopia spirale) ha rivoluzionato la diagnostica ed il trattamento delle patologie del piccolo intestino (1,2). L'enteroscopia "device-assisted" ha in particolare fornito un valore aggiunto alla metodica di studio con VCE, offrendo la possibilità di esecuzione di biopsie per la tipizzazione tissutale di lesioni identificate con la VCE e la possibilità di procedure terapeutiche (in particolare, trattamento di lesioni sanguinanti e resezione di polipi) (3). L'indicazione primaria per l'enteroscopia "device-assisted", così come quella della VCE, è il sanguinamento gastrointestinale oscuro, per il quale l'esame garantisce buone performance diagnostiche e terapeutiche, riducendo la necessità di interventi di enteroscopia intraoperatoria (4,5). La procedura richiede lunghi tempi di esecuzione e esperienza specifica. Sulla base di tale presupposti, e della bassa domanda per questi esami, è auspicabile che queste procedure siano concentrate in centri terziari di riferimento regionale.

Caratterizzazione delle lesioni del tratto gastroenterico (endoscopia "potenziata"): Con questo termine si intendono quelle tecnologie finalizzate a migliorare la performance diagnostica della endoscopia tradizionale, facilitando l'identificazione delle lesioni neoplastiche precoci e fornendo informazioni aggiuntive per una loro caratterizzazione tissutale. I sistemi più utilizzati combinano la tecnologia ad alta definizione applicata ai videoendoscopi con la possibilità di modificare le caratteristiche spettroscopiche del sistema di video-endoscopia, per migliorare il contrasto tra lesione e mucosa circostante (cromoendoscopia virtuale). La cromoendoscopia virtuale è stata sviluppata con differenti tecnologie da Olympus (NBI: Narrow Band Imaging), da Fujinon (FICE: Fujinon Intelligent Color Enhancement) e da Pentax (Hi line HD+ i-Scan) (6-8). I dati di letteratura suggeriscono una loro utilità per la sorveglianza di pazienti con situazioni di rischio

per lo sviluppo di lesioni neoplastiche (es. esofago di Barrett e malattie infiammatorie intestinali)(12,13). La loro utilità nella valutazione del colon è tutt'ora controverso. Non sembra che la cromoendoscopia virtuale incrementi la possibilità di diagnosi di lesioni adenomatose (9,10), ma l'elevata accuratezza diagnostica nella caratterizzazione di polipi diminutivi (distinzione tra adenomi e polipi iperplastici) potrebbe aprire la strada a nuove strategie di gestione delle piccole lesioni polipoidi (11). L'endomicroscopia confocale laser è una promettente tecnica endoscopica che integra la video-endoscopia convenzionale con la microscopia confocale laser, permettendo l'identificazione in-vivo delle microstrutture cellulari e subcellulari e consentendo quindi una diagnosi istologica di tessuto in tempo reale. Al momento, la sua attuale applicazione è confinata a protocolli sperimentali(12).

Valutazione strumentale “non invasiva” del colon: la necessità di potere eseguire una valutazione del colon con una metodica non invasiva (non endoscopica), nasce principalmente dalla esigenza di incrementare il tasso di adesione della popolazione ai programmi di screening del cancro colon-rettale. In tal senso la capsula del colon (Pillcam COLON) si afferma come metodica competitiva rispetto allo studio radiologico del colon mediante colonscopia virtuale (colonTC). La Pillcam COLON è un innovativo strumento diagnostico delle dimensioni di una pillola cilindrica (31 mm X 11mm), contenente due telecamere e due sorgenti luminose. Dopo essere ingerita con un bicchiere d'acqua, percorre tutto il tratto intestinale per raggiungere il colon, dove acquisisce immagini, simili a quelle ottenute dagli endoscopi, e trasmette tali immagini al registratore che è indossato dal paziente. Le immagini acquisite vengono quindi scaricate su una workstation per l'analisi. Gli studi clinici di confronto con la colonscopia tradizionale, condotti in pazienti con sintomi gastrointestinali, hanno dimostrato una buona accuratezza diagnostica nella diagnosi di lesioni > 10mm, con una sensibilità compresa tra il 60 e 70% e una specificità tra il 70 e 95% (13-15). La sensibilità della metodica è influenzata in modo cruciale dalla qualità della preparazione intestinale e dalla esperienza della preparazione. E' plausibile che ulteriori miglioramenti tecnologici, la messa a punto di nuovi regimi di preparazione e maggiore esperienza nella lettura degli esami aumentino la performance

diagnostica di questa metodica.

Tabella 1. Nuove tecnologie in gastroenterologia: aree di impiego

Studio del piccolo intestino

Videocapsula endoscopica (piccolo intestino)

- Enteroscopia “device-assisted”
- enteroscopia a singolo e doppio pallone
- enteroscopia spirale

Caratterizzazione delle lesioni del tratto gastroenterico

- Ecoendoscopia
- Endoscopia “potenziata”
- Endoscopia con magnificazione
- Cromoendoscopia virtuale (NBI, FICE)
- Endomicroscopia confocale laser

Valutazione strumentale “non invasiva” del colon

- Videocapsula endoscopica (colon)

**Procedure endoluminali che hanno sostituito la chirurgia:
ruolo di “risparmio terapeutico” dell’endoscopia digestiva**

Analogamente alla Radiologia interventistica, anche l’Endoscopia Digestiva ha determinato una svolta storica nel trattamento di molte patologie gastrointestinali per le quali esisteva, fino alla fine degli anni ’60, unicamente la scelta chirurgica. La prima polipectomia endoscopica e la prima ERCP terapeutica risalgono, rispettivamente, al 1971 e 1972 (1-4). Da allora in poi l’integrazione con nuove tecnologie rese disponibili per applicazioni endocavitarie ha fornito rapido impulso allo sviluppo dell’endoterapia per indicazioni cliniche sempre più ampie. Attraverso il perfezionamento della strumentazione e di specifiche competenze professionali, i risultati clinici hanno dimostrato che alcune procedure endoluminali non rappresentano ormai un’ alternativa competitiva alla chirurgia, bensì una strategia terapeutica elettiva o cooperativa nei confronti della chirurgia stessa (5).

Lo stesso concetto di “risparmio terapeutico” ha subito una progressiva evoluzione in rapporto all’introduzione di parametri economici sempre più articolati nella gestione delle organizzazioni sanitarie a causa della crescente scarsità di risorse finanziarie. Nel confronto tra Endoscopia e Chirurgia, la valutazione delle procedure, inizialmente limitata all’*outcome* clinico e alla relativa morbilità e mortalità, comprende attualmente il rapporto costo-efficacia. Quest’ultimo favorisce le procedure endoluminali poiché compatibili con l’esigenza di rendere l’ospedalizzazione sempre più breve o del tutto assente, ma impone sempre più la razionalizzazione dell’utilizzo di risorse umane e di beni strumentali ad elevato impatto economico e rapida obsolescenza.

Le situazioni cliniche in cui le procedure endoluminali hanno sostituito la chirurgia sono molteplici: l'emostasi di ulcere e lesioni vascolari sanguinanti (6), la rimozione di corpi estranei (7), il trattamento della litiasi della via biliare principale (8) complicata o meno da pancreatite acuta (9), il trattamento delle complicanze della pancreatite cronica (stenosi e calcolosi del dotto pancreatico principale, pseudocisti) (10, 11), il trattamento della displasia ad alto grado nel contesto di esofago di Barrett (12), la rimozione di adenomi e di carcinomi superficiali del tratto digestivo superiore e inferiore con tecniche di mucosectomia o dissezione sottomucosa¹³, la palliazione di neoplasie ostruenti il tratto gastrointestinale (14, 15) o le vie biliari extraepatiche (16).

In tutte queste circostanze la minor morbilità e mortalità della procedura endoscopica, la sua esecuzione in regime ambulatoriale o di ricovero breve (Day Hospital, Day Surgery) e i rapidi tempi di recupero del paziente si traducono in risparmio terapeutico.

Una esemplificazione del risparmio prodotto dall’impiego di procedure endoscopiche endoluminali in termini di rimborso, occupazione di posto letto, tipologia di reparto e durata di degenza è riportata nella Tabella 1.

Tabella 1

DRG (vers.19/2008)	Procedura	Reparto	Degenza	Tariffa DRG*
Litiasi del coledoco				
Procedura chirurgica (DRG 193)	<i>Esplorazione del dotto comune per rimozione di calcoli (5141)</i>	Chir	10 gg	€ 5320
Procedura endoscopica (DRG 207)	<i>Rimozione endoscopica di calcoli dal tratto biliare (5188)</i>	Gastr	4 gg	€ 1631
		DH	-----	€ 274 [§]
Stenosi neoplastica dell'esofago				
Procedura chirurgica (DRG 155)	<i>Esofago-gastrostomia presternale (4262)</i>	Chir	15 gg	€ 4760
Procedura endoscopica (DRG 173)	<i>Intubazione permanente dell'esofago (4281)</i>	Gastr	2-3 gg	€ 2125
Polipi displastici del colon				
Procedura chirurgica (DRG 153)	<i>Asportazione di lesione dell'intestino crasso (4549)</i>	Chir	7 gg	€ 3298
		Amb	----	

Procedura endoscopica	<i>Polipectomia endoscopica (4542)</i>			€ 250 - 312 **
Stenosi dell'ileo: M. di Crohn				
Procedura chirurgica (DRG 149)	<i>Resezione parziale dell'intestino tenue (4562)</i>	Chir	10 gg	€ 4685
Procedura endoscopica	<i>Dilatazione endoscopica mediante palloncino</i>	Amb	----	€ 635**

* Tariffario della regione Lombardia - Ospedali con PS (1/08/2003)

** dati SIED 2006

§ Tariffa DRG DH DM 1997

La procedura endoscopica, anche nel caso di ricovero in regime ordinario, può essere eseguita nelle UU OO di Gastroenterologia, comportando una minor occupazione di posti letto nei Reparti di Chirurgia. Nel caso di procedure endoscopiche effettuabili in Day Hospital o in regime ambulatoriale la differenza nei costi e nell'impatto sull'occupazione dei posti letto è ancora più significativa e assume un valore economico ed organizzativo importanti se si considera che nel 2007, in 9 Regioni Italiane (Piemonte, Valle d'Aosta, Lombardia, Veneto, Provincia autonoma Trento, Friuli Venezia Giulia, Emilia Romagna, Toscana , Marche), sono state effettuate 63.560 polipectomie endoscopiche (flusso SMP 2007 del Ministero del Lavoro, Salute e Politiche Sociali) su una popolazione complessiva di circa 30.586.075 abitanti (0,21%).

Gastroplastica Transorale per il trattamento dell'Obesità

Come esempio ulteriore delle potenzialità terapeutiche dell'endoscopia digestiva, si cita la gastroplastica transorale, che è una procedura puramente restrittiva

progettata per essere meno invasiva degli interventi chirurgici restrittivi (per esempio il bendaggio gastrico). La procedura consiste nel creare una piccola tasca gastrica di dimensioni paragonabili a quelle ottenute con gli altri interventi chirurgici, senza tagli, e per via trans-orale, sotto diretta visione endoscopica. Viene creata una tasca lungo la piccola curva gastrica. In questo modo, la quantità di cibo o di liquidi che il paziente può ingerire è limitata dalle dimensioni e l'anatomia della tasca gastrica, dando la sensazione di sazietà all'ingestione di piccoli pasti. Oltre ad essere meno invasivo grazie a un approccio transorale, la mancanza di incisione dei tessuti con il sistema endoscopico dovrebbe ridurre gli eventi avversi riportati con i tradizionali interventi chirurgici restrittivi, come deiscenza dell'anastomosi, infezioni, sepsi, ed emorragie. La procedura di gastroplastica transorale viene attualmente effettuata negli Stati Uniti, in Belgio e in Italia, nell'ambito di uno studio pilota di fase II.

LE MALATTIE DELL'APPARATO DIGERENTE IN ITALIA

MALATTIE GASTROINTESTINALI

Malattie dell'esofago

La Malattia da Reflusso Gastro-esofageo (MRGE)

Dati provenienti da un importante studio di popolazione italiana (1) indicano che sintomi da MRGE sono presenti nel 44,3 % della popolazione e che nel 23,7% tali sintomi sono frequenti (più di 2 volte a settimana). Le percentuali di esofagite da reflusso e di esofago di Barrett diagnosticati nel campione studiato erano rispettivamente 11.8% e 1,3%.

La MRGE presenta una distribuzione di frequenza che vede interessate tutte le fasce di età ma in particolare le decadi successive alla quarta, mentre le complicanze (Barrett - adenocarcinoma) quelle successive alla sesta. Nell'ultimo ventennio, in Italia, la MRGE è divenuta la patologia del tratto digestivo superiore più frequente, passando da meno del 3% al 14.8 % del totale delle diagnosi EGDS effettuate (2). L'aumento di frequenza della MRGE e delle sue complicanze è stata posta in relazione, tra gli altri fattori, ad un incremento dell'obesità.

La MRGE richiede generalmente una gestione ambulatoriale; raramente una valutazione clinica urgente quando si presenta come dolore toracico, richiedendo diagnosi differenziale in particolare con dolore cardiogeno.

La diagnosi di MRGE nella maggior parte dei casi non richiede esami strumentali, ma è basata sulla valutazione specialistica gastroenterologica dei sintomi tipici e sulla esclusione di segni d'allarme (3). Una modalità diagnostica specifica e poco costosa consiste nell'impiego di inibitori di pompa protonica ad alto dosaggio e per breve periodo, cosiddetto IPP test (4). In una minoranza di casi in cui ci sono segni o sintomi d'allarme, sospetto di manifestazioni extra-esofagee di reflusso, o la refrattarietà al trattamento con IPP sono richiesti approfondimenti diagnostici strumentali: l'EGDS, che serve a verificare la presenza di un danno mucosale, eventualmente complicato; oppure la pH-metria wired o wireless e soprattutto la

pH-impedenzometria delle 24 ore, che verificano la presenza di un reflusso patologico o di una correlazione causale tra episodi di reflusso e sintomi.

La compromissione della qualità di vita (QoL) causata dalla MRGE è considerevole (fig. 1) (5); tale riduzione di QoL peraltro è di entità analoga sia che il soggetto abbia lesioni della mucosa esofagea, sia che si tratti di forme non erosive (NERD) ed è perfettamente reversibile utilizzando adeguate terapie, come gli inibitori di pompa protonica (IPP) o la funduplicatio laparoscopica.

Il trattamento medico della MRGE richiede nella maggior parte dei casi, tanto nelle forme non erosive che in quelle erosive, una terapia di lungo termine.

La terapia, fondamentalmente basata sull'uso di IPP, ha dimostrato di alleviare i sintomi e guarire le lesioni, se presenti (6).

La MRGE comporta rilevanti costi, diretti e indiretti, notevoli sia per il paziente che per la società. E' stato rilevato che essa contribuisce ad un elevato numero di esami endoscopici impropri (7).

E' tuttora in discussione se sia utile e costo-efficace implementare un programma endoscopico di screening per l'esofago di Barrett (EB): viene stimato che, dal punto di vista puramente economico ciò è conveniente se l'incidenza di adenocarcinoma in una popolazione con EB è superiore a 0,5 % (8). Non vi sono dati certi per l'Italia, ma probabilmente tale tasso è lievemente inferiore nel nostro Paese. Tuttavia, vista la negatività della prognosi se la diagnosi avviene in uno stadio diverso da quello precoce, e della elevata mortalità intraoperatoria della esofagectomia, è ragionevole e probabilmente anche costo-efficace eseguire, in pazienti con MRGE e Barrett noto, una sorveglianza endoscopica periodica (9). In definitiva, l'impatto della MRGE sullo stato di salute, qualità di vita, e costi del sistema sanitario è rilevante ed in crescita; un'appropriata gestione da parte dello specialista gastroenterologo può considerevolmente migliorare l'esito clinico e ridurre i costi.

Esofagite

L'esofagite è l'infiammazione della parte inferiore del rivestimento esofageo, derivante principalmente dal reflusso cronico della secrezione acida gastrica.

Quando l'infiammazione è grave, si sviluppano erosioni o ulcere esofagee.

Circa il 50% delle persone con MRGE hanno anche esofagite.

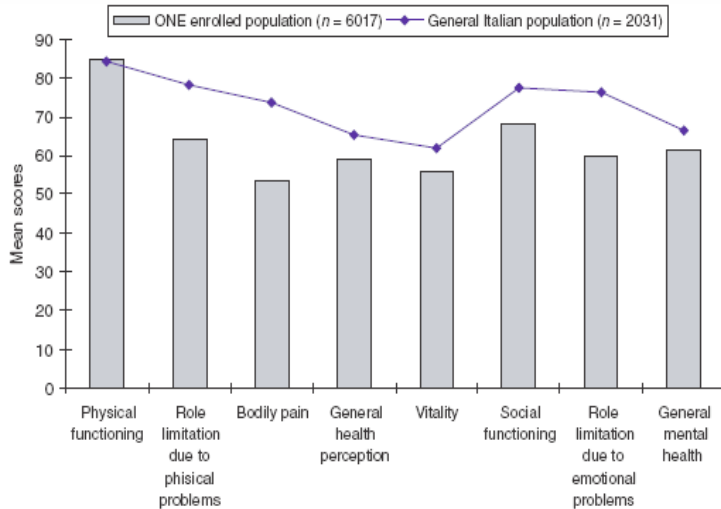
Altre cause meno frequenti di esofagite includono l'ernia iatale, alcune infezioni fungine come la candidosi, virus, irradiazione, caustici, e l'esofagite eosinofila; quest'ultima è un disordine caratterizzato da sintomi a carico del tratto gastrointestinale superiore, e da infiltrato eosinofilo esofageo associato a mucosa gastrica e duodenale normali. Prevalentemente segnalata nei bambini, l'esofagite eosinofila è stata recentemente riportata con maggiore frequenza anche negli adulti.

La prevalenza di esofagite aumenta con l'età e l'obesità, ed è più comune negli uomini che nelle donne, fra i bianchi rispetto ai neri e asiatici.

L'esofagite è presente in circa il 20% dei pazienti sottoposti a endoscopia.

La gestione dell'esofagite da reflusso è sovrapponibile a quella della MRGE senza esofagite, ricordando che in caso di esofagite severa la terapia con IPP deve essere proseguita continuativamente a dosaggio pieno.

Fig. 1- Confronto tra valori di Qualità di vita in soggetti con MRGE (studio ONE) e la popolazione generale italiana allo SF- 36. Tutti i valori sono ridotti in pazienti affetti da MRGE, ad eccezione del "Physical functioning" ($p < 0.0001$) (5)



Malattia da reflusso gastroesofageo (MRGE)

Prevalenza: sintomi da MRGE presenti nel 44,3% della popolazione. In aumento negli ultimi 20 anni, attribuito all'aumento di obesità

Distribuzione per età: tutte le fasce di età; in particolare quelle dopo la quarta decade

Diagnosi: valutazione specialistica gastroenterologica dei sintomi tipici e per esclusione di segni d'allarme; IPP test. Se segni o sintomi d'allarme, sospetto di manifestazioni extra-esofagee di reflusso, o refrattarietà a IPP: EGDS/ pH-metria/pH-impedenzometria

Livello di assistenza: ambulatoriale, cura a lungo termine

Esofago di Barrett

L'esofago di Barrett (EB) è una complicanza del reflusso gastroesofageo cronico (GERD), in cui l'epitelio squamoso viene sostituito da un epitelio di tipo colonnare. Questo epitelio di tipo intestinale specializzato (SIM) è presente anche in soggetti asintomatici e costituisce un fattore di rischio per l'insorgenza dell'adenocarcinoma dell'esofago (AE) e della giunzione esofago gastrica (EGJAC) (1-3).

Esofago di Barrett: prevalenza e incidenza

Nei pazienti sottoposti ad endoscopia per sintomi da reflusso cronico la prevalenza dell'EB varia dal 5% al 15%, con percentuali maggiori in pazienti selezionati per presenza di GERD cronico ed età >50 anni (4-6). Dati incerti si hanno sulla frequenza delle varianti " long-segment" EB (LSBE) (>3 cm) e " short-segment" EB (SSBE) (≤3 cm), anche se non sembrano esserci differenze nell'insorgenza dei due tipi rispetto ad età, sesso e presenza di GERD (4,8).

Le stime di incidenza dell'EB nella popolazione generale variano da 23/100.000 persone-anno a 131/100.000 persone-anno (9-10).

Esofago di Barrett e trend temporale

L'incidenza dell'EB è aumentata nel tempo ed il trend non è associato all'aumento del numero di gastroscopie (13). Uno studio condotto in Spagna ha evidenziato un aumento da 0.73 a 9.73 casi/100.000 per l'incidenza e da 6.51 a 76.04 casi/10.000 per la prevalenza nel periodo 1985-2001 (14).

Esofago di Barrett in Italia

I dati italiani sulla frequenza dell'EB sono limitati ad alcune aree in cui esistono registri di patologia o a studi isolati. Uno studio di popolazione su circa 1000 abitanti in due aree in Romagna ha evidenziato nel 44% circa della popolazione una prevalenza di GERD (presente per almeno 2 giorni alla settimana nel 24% della popolazione). La prevalenza di esofagite e di EB erano dell'11.8% e dell'1.3%, rispettivamente (1.5% in soggetti con GERD e 1.0% negli asintomatici). Fra i soggetti con EB, il 46% circa era negativo per GERD, mentre il 77% aveva ernia iatale (15,16).

Nel nord-est dell'Italia, su 240 pazienti sottoposti ad endoscopia per dispepsia (età mediana 56 anni), il 2% presentava SIM a livello dell'esofago distale, l'8% nella giunzione esofagogastrica e il 4% circa nel cardia (17).

Nei primi 18 mesi di attività il Registro EBRA della regione Veneto ha arruolato 397 pazienti (età mediana 66 anni). I pazienti con SSBE (75% del totale) erano di 5 anni più giovani rispetto ai pazienti con LSBE, il che potrebbe suggerire una progressione della lesione da SSBE a LSBE (18).

Esofago di Barrett sesso ed età

La patologia è più frequente negli uomini, con un rapporto maschi/femmine di circa 2 negli adulti e di circa 4 nell'adolescenza (19). Risultati di una meta-analisi hanno evidenziato un rapporto maschi/femmine di 1.96:1 per l'EB e di 1.57:1 per l'esofagite erosiva (20).

In pazienti sottoposti ad endoscopia, la prevalenza dell'EB aumenta con l'età, dallo 0.1% nei bambini e giovani adulti, fino a raggiungere l'1% circa in età superiore ai 60 anni. E' possibile che la metaplasia insorga fra i 20 ed i 50 anni di età, con un'età media di insorgenza sui 40 anni. L'età alla diagnosi è di circa 60 anni, ma sembra essere diminuita nell'ultimo decennio (11). Attualmente circa il 25% dei pazienti con EB è al di sotto dei 50 anni (21,22).

Progressione ad adenocarcinoma e mortalità nell'Esofago di Barrett

L'EB sembra essere responsabile della maggior parte degli AE e del 40% degli EGJAC. L'incidenza dell'AE è aumentata nelle ultime decadi nei paesi occidentali, parallelamente ad un aumento dell'adenocarcinoma del cardia che ha però avuto un plateau intorno al 1990 (23,24). In Italia l'incidenza dell'AE è aumentata in 10 anni (periodo 1977-1986) di almeno il 3% nei soggetti con più di 60 anni (25).

Al momento, il ruolo della sorveglianza endoscopica nei pazienti con EB è in discussione in relazione ai costi ed al basso tasso di progressione neoplastica riportato per questi soggetti (26). Infatti, il rischio annuo di EA fra i pazienti con EB varia dallo 0.2% al 2% (13,27-29).

Secondo una recente meta-analisi, un'attendibile stima dell'incidenza è di 6.3/1000 persone /anno di follow-up (30). Diversi studi hanno riportato una maggiore prevalenza di tumore e displasia negli LSBE (29,31,32), tuttavia la relazione fra

lunghezza dell'EB e rischio di AE rimane incerta ed una meta-analisi ha evidenziato solo un trend relativo ad una diminuzione del rischio nello SSBE (33). Per contro, la maggioranza degli AE si sviluppa in soggetti senza una precedente diagnosi di EB (34-36).

In generale, alcuni autori ritengono che la sorveglianza endoscopica potrebbe essere consigliata solo negli uomini oltre i 60 anni con GERD settimanale (37).

Eziologia

Si ritiene che fattori ambientali ed abitudini individuali, associati ad una predisposizione genetica possano giocare un ruolo nell'insorgenza dell'EB, ma, al momento le conoscenze sull'eziologia della patologia sono ancora scarse (38-40).

L'EB insorge in circa il 60% dei soggetti con GERD cronico, definito come pirosi e/o rigurgito con frequenza almeno settimanale, che nel mondo occidentale è presente nel 10-20% della popolazione, con un'incidenza pari a circa 5/1000 persone anno (8,41). Secondo una recente meta-analisi, il rischio di EB è quasi triplo in soggetti con GERD (42). L'insorgenza sembra essere correlata alla frequenza ed alla cronicità dei sintomi piuttosto che alla loro severità (6).

Il ruolo di fattori ereditari nell'eziologia dell'EB è suggerita dal riscontro di famiglie con 2 o più consanguinei con EB, talvolta con AE. Familiari sintomatici di soggetti con EB hanno un rischio doppio di sviluppare EB rispetto ad altre persone con reflusso. Si ipotizza una predisposizione autosomica dominante alla malattia da reflusso e, quindi, di EB (39,43-48).

Fattori di rischio per l'EB sembrano essere anche l'obesità ed il fumo, mentre una dieta ricca di antiossidanti, fibre, frutta e verdura potrebbe aver effetto protettivo. Incerto è il ruolo dell'alcool (49,50-59).

Diagnosi

Nella diagnosi di EB è necessario che l'endoscopia riconosca una migrazione prossimale della giunzione squamocolonnare (Z-line) (60).

La valutazione endoscopica dell'EB deve essere effettuata utilizzando la classificazione di Praga (*Prague C & M Criteria*) che considera l'estensione circonferenziale della metaplasia (C) e la sua lunghezza complessiva (M) (61-64).

L'endoscopia svolge un ruolo fondamentale nella diagnosi dell'EB poiché permette di eseguire le biopsie. L'accordo fra i patologi per la diagnosi istologica resta modesto, in particolare per quanto riguarda la diagnosi di displasia.

Tecniche diagnostiche

Nel tentativo di migliorare le possibilità diagnostiche dell'endoscopia è stato proposto l'impiego della *cromoendoscopia* con coloranti vitali (blu di metilene o lugol), o altre soluzioni che evidenziano la superficie mucosa (acido acetico e indaco carminio). Questi metodi prolungano i tempi dell'esame ed i risultati riportati in letteratura sono controversi, in quanto alcuni autori hanno riportato una capacità diagnostica simile alle biopsie random (65,66).

La "*narrow-band imaging*" (NBI) consente di esaminare l'intera superficie mucosa per identificarne le irregolarità e la struttura vascolare (67). Uno studio ha riportato che sia la NBI che la cromoendoscopia non hanno migliorato la diagnosi di displasia rispetto all'endoscopia standard (68).

La *microscopia laser confocale* consente di ingrandire la mucosa fino a 1000 volte, permettendo la visualizzazione delle strutture cellulari. E' stata riportata una accuratezza del 97.4% nell'identificazione di neoplasie (69).

Trattamento

L'evoluzione ad AE avviene attraverso un processo sequenziale che comprende la displasia di basso grado (LGD), alto grado (HGD), carcinoma intramucoso (IMC) e neoplasia invasiva. La distinzione tra HGD ed IMC è talvolta difficile e può essere causa di variazione della concordanza tra i patologi (70).

Il trattamento endoscopico si impone in caso di diagnosi di HGD/IMC. La storia naturale della LGD non è chiara, e anche in questo caso anche a causa della variabilità di diagnosi tra patologi. E' stata riportata una progressione nel 2%-6% dei casi. Altri studi hanno riportato un tasso di progressione compreso tra il 30% e l'80% (62,71,72, 73).

Varie tecniche endoscopiche sono state progressivamente proposte per trattate l'EB displastico: la terapia fotodinamica (PDT), la laserterapia, la coagulazione con gas Argon (APC), la coagulazione multipolare (MPEC), la resezione mucosa endoscopica (74-82) e la radiofrequenza (83-84).

Esofago di Barrett

Prevalenza: Studi italiani: 1,3%

Distribuzione per sesso ed età: rapporto M/F di 2 negli adulti; 4 nell'adolescenza; la prevalenza di EB varia da 0,1% nei bambini e giovani fino a 1% in età > di 60 anni

Incidenza: varia da 23 a 131/100.000 persone/anno

Diagnosi: endoscopia

Livello di assistenza: ambulatoriale, salvo che per gli interventi endoscopici complessi (e per gli interventi chirurgici) da effettuarsi in regime di Day Hospital o ricovero ospedaliero

Sorveglianza endoscopica: è costo-efficace in pazienti con MRGE e Barrett noto (particolarmente negli uomini > 60 anni)

Malattie dello stomaco e duodeno

Infezione da *Helicobacter pylori*

Si stima che l'infezione da *H. pylori* sia la malattia più diffusa in quanto colpisce circa la metà della popolazione mondiale (1). Sebbene la sua incidenza si sia notevolmente ridotta nei Paesi sviluppati nelle ultime decadi, la prevalenza di questa infezione rimane elevata con valori pari al 10-20% nei soggetti con meno di 50 anni di età e pari al 40-50% in quelli di età superiore (2). In Italia, quindi, ci sono milioni di persone infettate da *H. pylori* e lo rimarranno per il resto della vita se non opportunamente curate, considerato che l'eradicazione spontanea del batterio è un evento estremamente raro (3).

L'infezione può rimanere asintomatica in un'elevata percentuale di pazienti.

Tuttavia, la presenza *H. pylori* determina invariabilmente una gastrite cronica attiva, ossia uno stato di infiammazione cronica della mucosa gastrica che tende a peggiorare nel corso degli anni potendo evolvere in lesioni precancerose, quali la

metaplasia intestinale e la displasia (4,5). Infatti, è stato osservato che oltre il 30% dei pazienti con infezione presenta metaplasia intestinale nello stomaco (6). Molti pazienti infettati da *H. pylori* sviluppano sintomi e/o lesioni nel corso degli anni. Le patologie associate a questa infezione comprendono la dispepsia non ulcerosa, l'ulcera peptica, il linfoma gastrico a basso grado di malignità, la piastrinopenia autoimmune idiopatica, l'anemia sideropenica idiopatica ed il cancro gastrico. Inoltre, la presenza di infezione può interagire con i farmaci anti-infiammatori non steroidei (FANS) nel determinare lesioni gastroduodenali. Per tutte queste associazioni esistono dati *evidence-based* per cui sono universalmente riconosciute in letteratura ed incluse nelle linee guida internazionali (7–10).

H. pylori svolge un ruolo nella dispepsia non ulcerosa, sindrome caratterizzata da dolore o fastidio epigastrico, disturbi digestivi, nausea, sazietà precoce in assenza di lesioni ulcerose gastroduodenali all'endoscopia (11). Due ampie revisioni della letteratura hanno documentato che curando l'infezione si ottiene un significativo vantaggio terapeutico, almeno in un limitato sottogruppo di pazienti (circa il 10%) (12,13). Inoltre, un ampio studio prospettico e randomizzato in cui pazienti dispeptici sono seguiti per circa 7 anni, ha dimostrato che l'eradicazione batterica determina un vantaggio sul piano costo-efficacia a lungo termine (14).

H. pylori rappresenta il più diffuso fattore etiopatogenetico dell'ulcera peptica (gastrica o duodenale), seguito dall'uso di FANS. Si stima infatti che il circa il 90% delle ulcere duodenali ed il 75% di quelle gastriche siano dovute a questa infezione (15). In un recente studio endoscopico italiano, in cui sono stati arruolati 300 pazienti consecutivi con ulcera peptica, è stato calcolato che il 62,3% di tutte le ulcere sono causate esclusivamente da *H. pylori*, il 22% dall'uso di FANS, l'11,7% da entrambi i fattori, mentre nel rimanente 4% non è identificabile la causa (15).

H. pylori è un riconosciuto fattore etiopatogenetico per lo sviluppo di linfoma B a basso grado malignità dello stomaco (17). L'infezione è virtualmente presente in tutti questi pazienti e la cura dell'infezione può determinare la remissione completa della neoplasia quando diagnosticata in fase iniziale (stadio I-II1) (18). In una recente revisione sistematica, che ha incluso 1.408 pazienti con linfoma gastrico in

fase iniziale, è stato calcolato che curando l'infezione si ottiene la remissione della neoplasia nel 77,5% dei casi (19). Diverse Linee Guida, gastroenterologiche (7-10) ed oncologiche (20), indicano la terapia per *H. pylori* come trattamento di prima linea per questo tipo di linfoma.

H. pylori è stato classificato dalla *International Agency for Research for Cancer* (IARC) come carcinogeno di tipo I (definito) per lo sviluppo di cancro gastrico (21) e si stima che oltre il 70% dei carcinomi gastrici sia attribuibile a questa infezione (22). Una recente meta-analisi, che ha valutato oltre 6.000 pazienti, ha dimostrato che l'eradicazione di *H. pylori* è in grado di ridurre del 35% l'incidenza di cancro gastrico (23). La cura dell'infezione, quindi, rappresenta una procedura di prevenzione primaria del cancro gastrico, sebbene il rischio non venga azzerato (24). Inoltre, la riduzione del rischio sembra verificarsi solo quando la cura dell'infezione è praticata prima che nello stomaco si sviluppino lesioni precancerose.²⁵

Sebbene all'infezione da *H. pylori* siano state associate numerose patologie extra-digestive, solo per la piastrinopenia e l'anemia sideropenica idiopatiche esistono dati consistenti (26-28). Nei casi in cui viene esclusa qualsiasi altra causa di anemia, l'eradicazione del batterio può determinare la regressione dell'anemia (29).

In letteratura vi sono dati consistenti che dimostrano come la gastrite da *H. pylori* possa favorire lo sviluppo di lesioni gastroduodenali e delle loro complicanze (emorragia, perforazione) in pazienti che assumono FANS (30). La cura dell'infezione è indicata in tutti i soggetti a rischio elevato di sviluppare complicanze da lesioni gastroduodenali (età >65 anni, storia di pregressa ulcera peptica, uso contemporaneo di steroidi, anticoagulanti o più di un FANS, presenza di rilevanti comorbidità), che sono in terapia cronica con FANS (31). In particolare, una meta-analisi ha evidenziato che il vantaggio terapeutico risulta particolarmente consistente quando la cura dell'infezione viene effettuata prima di iniziare la terapia a lungo termine con FANS (32). Purtroppo, una recente indagine ha dimostrato che la cura dell'infezione nei pazienti in terapia cronica con FANS viene

scarsamente attuata nella pratica clinica in Italia (33), nonostante siano disponibili schemi di trattamento molto efficaci, ben tollerati e poco costosi (34).

In conclusione, l'infezione da *H. pylori* rappresenta una malattia ancora estremamente prevalente nella popolazione italiana. Questa infezione può causare diverse patologie con elevati tassi di morbilità ed una ben definita mortalità. Il corretto *management* dei pazienti con infezione da *H. pylori*, basato sulle Linee Guida internazionali (7-10), può svolgere un notevole impatto sulle risorse sanitarie, sia in termini di contenimento della spesa farmaceutica che di riduzione dei ricoveri ospedalieri.

Infezione da Helicobacter

Prevalenza: 10-20% dei soggetti < 50 anni; 40-50% di quelli in età > 50 anni.

Presentazione: dispepsia non ulcerosa, ulcera peptica. Patologie associate: linfoma gastrico e cancro gastrico. Patologie associate extradigestive: piastrinopenia; anemia sideropenica

Ulcera peptica

La malattia ulcerosa peptica è una patologia ad eziologia multifattoriale caratterizzata da soluzione di continuo della parete dello stomaco o del duodeno, che si approfonda oltre la *muscularis mucosae* e guarisce con cicatrice. La prevalenza dell'ulcera peptica è di circa il 5-10% nei Paesi industrializzati, con incidenza annuale dell'1% nei soggetti con infezione da *Helicobacter (H) pylori* (1). Prevalenza e incidenza, sia dell'ulcera gastrica (UG) che duodenale (UD), mostrano negli ultimi anni una costante tendenza al decremento (2, 3); il declino è peraltro rapido, come dimostrato dal fatto che in Italia, dal 1997-99, il numero delle diagnosi di ulcera documentate endoscopicamente, è calato del 25% (4). Tuttavia, mentre nel caso delle forme non complicate il calo è particolarmente accentuato, ciò è meno rilevante per le forme associate a complicanze, seppur tale dato sia controverso (3, 5).

Anche l'ospedalizzazione per malattia ulcerosa ha avuto un costante declino negli anni in tutte le parti del mondo occidentale, prevalentemente per UD piuttosto che per UG ed il ricorso al trattamento chirurgico per ulcera complicata "benigna" è quasi completamente scomparso. Infine, sin dalla metà degli anni 80, la mortalità si è ridotta in tutte le fasce d'età eccetto che per le donne anziane con UD (6).

La diagnosi di ulcera peptica viene effettuata con esofagogastroduodenoscopia (EGDS), generalmente in regime ambulatoriale.

Le innovazioni diagnostiche e terapeutiche e le conoscenze dell'importante ruolo patogenetico dell'infezione da *H pylori* hanno modificato la storia naturale della malattia ulcerosa peptica (7). Circa il 90-85% delle UD e il 70-80% delle UG sono causate da *H pylori* (8) e, a conferma del ruolo eziopatogenetico svolto dal batterio, la tendenza alla recidiva, che è una caratteristica tipica dell'UD e in minor misura dell'UG, è estremamente ridotta dopo eradicazione dell'infezione (9). Altri fattori eziologici sono rappresentati dall'uso di farmaci antinfiammatori non steroidei (FANS/ASA) e altri farmaci gastrolesivi (steroidi, bifosfonati), le infezioni virali (Herpes Virus, CMV), l'ipersecrezione acida gastrica (s. Zollinger-Ellison, iperplasia cellule G antrali, mastocitosi sistemica), la radio/chemioterapia. Fattori di rischio documentati sono il fumo, l'abuso alcolico e il gruppo sanguigno 0.

In contrasto con la diminuzione del trend di lungo periodo per i tassi di ospedalizzazione e di morte da ulcera peptica, le complicanze appaiono relativamente stabili nel corso degli ultimi due decenni (10, 11).

Le complicanze principali della malattia ulcerosa sono rappresentate da: emorragia, perforazione/penetrazione, stenosi.

L'emorragia è la complicanza più frequente e si verifica nel 5-15% dei pazienti con UG e UD, con incidenza annuale variabile tra 19-57 x 100.000 individui (12, 13, 14), rappresentando la prima causa di emorragia del tratto digestivo superiore. Si può manifestare sia in forma acuta (ematemesi, melena) che cronica (stillicidio con anemia sideropenica secondaria). L'assunzione di FANS e ASA e l'infezione da *H pylori* sono gli unici due fattori di rischio di sanguinamento (15).

Il trattamento dell'emorragia da ulcera peptica è gestito dallo specialista gastroenterologo in regime di urgenza (vedi capitolo riguardante i sanguinamenti

digestivi.)

E' dimostrato che l'assetto organizzativo in cui sono separate l'atto endoscopico e la gestione clinica del paziente può compromettere il conseguimento dei risultati positivi dell'endoscopia d'urgenza sia in termini clinici che di costi. L'attività di Endoscopia d'Urgenza non deve pertanto essere separata dalla gestione clinica del paziente, ma deve costituirne una essenziale componente diagnostico-terapeutica di facile accesso in completa integrazione e continuità con il programma complessivo di trattamento. Ciò è assai rilevante considerando che l'endoscopia d'urgenza frequentemente rappresenta l'atto terapeutico centrale nella gestione della problematica presentata. La situazione organizzativa nella quale l'attività endoscopica e quella di gestione clinica rappresentano due articolazioni della stessa Unità Operativa è certamente condizione favorente per il raggiungimento di questo obiettivo. (16)

Un'altra complicanza dell'ulcera peptica è la perforazione che risulta meno frequente (2-5% dei pazienti con UG e UD; incidenza annuale 3.8-14x 100.000 individui) (17), ma più temibile per l'elevato rischio di mortalità (10-15%). L'ulcera può perforarsi in cavità addominale o penetrare negli organi adiacenti (pancreas, omento, fegato, colon, vie biliari), eventi che si verificano con maggior frequenza nel sesso maschile e nei pazienti in terapia cronica con FANS (18). Nel 5-10% dei casi queste complicanze si manifestano in soggetti che non hanno mai avuto anamnesi positiva per ulcera peptica. Il fumo sembra essere importante fattori di rischio per la perforazione (19)

Infine la complicanza meno frequente è rappresentata dalla stenosi che nella maggior parte dei casi è associata all' ulcera duodenale o del canale pilorico. Può essere secondaria sia al processo infiammatorio acuto periulceroso sia agli esiti cicatriziali, comportando disturbi funzionali (rallentato svuotamento gastrico) e deformazioni anatomiche irreversibili (pseudodiverticoli). Nel tempo è diminuito il ricorso al trattamento chirurgico per questa complicanza grazie ad una sua più efficace gestione clinica ed endoscopica dei pazienti (20).

Il trattamento delle complicanze dell'ulcera peptica è gestito dallo specialista gastroenterologo in regime di urgenza, anche nell'ambito di una collaborazione

multidisciplinare (chirurgia, anestesia-rianimazione, radiologia, trasfusionale).
La gestione multidisciplinare si è, infatti, dimostrata in grado di migliorare significativamente i risultati.

Ulcera peptica

Prevalenza: circa il 5-10% nei Paesi industrializzati

Incidenza: 1%/anno in soggetti con infezione da *Helicobacter P*; in declino nell'ultimo decennio in Italia

Distribuzione per età: aumento con l'avanzare dell'età

Diagnosi: endoscopica

Livello di assistenza: ambulatoriale; in regime di ricovero, anche di emergenza/urgenza, nelle forme complicate

I Disturbi Gastro-Intestinali Funzionali

I Disordini Gastro-Intestinali Funzionali (DGIF) rappresentano una serie di sintomi gastrointestinali variamente associati, che si presentano in modo cronico o ricorrente, non dovuti ad alterazioni strutturali o biochimiche dimostrabili (1). Essi comprendono sindromi a livello dell'apparato digerente, che mancando un fattore eziopatogenetico riconosciuto, sono classificate in base ai sintomi e al tratto gastro-intestinale interessato secondo uno schema classificativo conosciuto come **Criteri di Roma** (1). I DGIF più frequenti sono: la Dispepsia Funzionale (DF), la Sindrome dell'Intestino Irritabile (SII), la Stipsi Funzionale.

I DGIF possono coesistere con alterazioni strutturali o biochimiche che però non sono causa del sintomo: ad esempio i pazienti possono presentare dispepsia funzionale e gastrite da infezione da *Helicobacter Pylori*, oppure SII e diverticolosi del colon.

La loro incidenza è difficile da rilevare poiché i sintomi possono fluttuare e associarsi nel tempo ostacolando la distinzione tra recidive e nuovi casi.

I DGIF sono riportati da 10-20% della popolazione generale dei paesi occidentali. Non presentano rischio per complicanze e mortalità, tuttavia i disturbi possono essere così frequenti e intensi da compromettere la qualità di vita dei pazienti, e costituire una spesa notevole in termini di assenze dal lavoro, ricoveri ospedalieri, esami diagnostici e visite specialistiche.

Dispepsia Funzionale La DF è definita come la sensazione di fastidio o dolore in sede epigastrica, in assenza di alterazioni patologiche all'esame endoscopico. Dati italiani (3) riportano una prevalenza nella popolazione generale pari all'11%; i pazienti dispeptici presentano nel 67.5% gonfiore post-prandiale e/o sazietà precoce, nel 48% dolore epigastrico e nel 16% entrambi i sintomi. La DF risulta statisticamente associata a condizioni socio-ambientali stressanti (disoccupazione,

divorzio) fumo e associazione con SII. Non risultano invece differenze rispetto a sesso, età, pregressa infezione da *Helicobacter pylori*, consumo di alcool, fumo, farmaci anti-infiammatori (3).

I Medici di Medicina Generale (MMG) tendono a richiedere la gastroscopia in base al sintomo di presentazione, il dolore in particolare e/o la presenza di fattori di rischio ambientale (fumo, uso di alcool o di FANS), (4) piuttosto che in base all'età come indicato dalle linee guida (5).

Nel primo approccio i farmaci più frequentemente utilizzati sono gli anti-acidi e i pro-cinetici, probabilmente perché non interferiscono con eventuali esami e per le limitazioni alla prescrizione degli inibitori della pompa protonica (5).

Il costo medio annuo di un paziente con DF (6), nel quale sia già stata eseguita una esofago-gastroduodenoscopia e trattata un'infezione da *Helicobacter Pylori* è stato calcolato pari a €145.54, e valutato essere maggiore nelle femmine (€ 168.95) rispetto ai maschi (€114.91). Di questo spesa il 42% è dovuto al costo sanitario ripartito tra terapie farmacologiche (19%) visite mediche del MMG e di specialisti (12%) ricoveri ed esami diagnostici (11%); il 58% è stimato come costo da perdita di produzione dovuta a mancate attività quotidiane per i sintomi (40%) o ad assenze per visite (18%).

Le donne, rispetto agli uomini, ricorrono con maggiore frequenza alle visite specialistiche (33% vs 26% delle visite) e presentano un maggior costo dovuto a mancate attività per ricorso a visite ed esami diagnostici.

I soggetti di sesso femminile e/o con età inferiore a 40 anni riferiscono maggiore frequenza e intensità dei sintomi con conseguente maggiore consumo di risorse sanitarie e perdita di produttività. Inoltre i pazienti con dolore epigastrico e/o retro-sternale presentano un maggior ricorso a ricoveri, esami diagnostici e uso di farmaci rispetto ai pazienti con sintomatologia simil-ulcerosa che fanno un maggior ricorso a visite mediche.

Sindrome dell'Intestino Irritabile La SII è definita dalla presenza di dolore o fastidio addominale associato a una variazione della frequenza e/o delle

caratteristiche delle evacuazioni. In base all'alvo vengono distinti 3 sottogruppi: SII-stipsi prevalente; SII-diarrea prevalente e SII con alvo alterno o misto.

In Italia la prevalenza è compresa tra 7-12 % (2) con una frequenza maggiore nelle donne (11%) rispetto agli uomini (5%). L'intensità dei sintomi risulta lieve nel 9.5% dei soggetti, moderata nel 66.6% e severa nel 24%; considerando i sottogruppi nelle femmine è prevalente la stipsi e nei maschi l'alvo alternato e la diarrea (7).

Il MMG richiede come primo approccio esami di laboratorio di routine e una ecografia addominale; la colonoscopia viene prescritta in circa un terzo dei pazienti e comunque oltre il 60% dei pazienti viene indirizzato a uno specialista (8). Il costo di una nuova diagnosi è di ~€100,00 (7). Questi pazienti fanno ricorso ripetutamente a consulti medici e esami diagnostici per il dolore addominale e questo probabilmente spiega la maggiore frequenza di interventi chirurgici addominali, tipo la colicistectomia come è stato osservato in soggetti italiani con reperto occasionale di coledoliti (9).

I farmaci più frequentemente prescritti sono gli antispastici, soprattutto in caso di diarrea. (8).

Stipsi Funzionale La stipsi rappresenta un problema epidemiologico di prima grandezza: si stima che sono più di quattro milioni gli italiani che ne soffrono. Dati derivati dai MMG riportano una prevalenza media della stipsi, riferita dai pazienti, del 18% con prevalenza doppia nelle femmine rispetto ai maschi, tuttavia dall'analisi delle relative cartelle cliniche (418 MMG con 650.000 assistiti), la stipsi risultava nel 3,1% degli assistiti anche se lassativi erano utilizzati dal 5,1% dei pazienti (il 54,7% dei pazienti con stipsi). Circa un terzo dei pazienti stitici viene sottoposto a colonoscopia e/o un clisma opaco del colon su indicazione del MMG (10).

Nella pratica clinica il MMG può gestire gran parte di questi pazienti, inviando a centri di riferimento coloro che presentano una stipsi di difficile diagnosi e resistente ai comuni presidi terapeutici.

Dei pazienti che si riferiscono ad un centro di secondo livello per la valutazione funzionale, circa il 50% presenta un tempo di transito intestinale prolungato con rallentamento del transito soprattutto a livello colico o retto-colico; raramente è interessato il retto soltanto (11). La defecazione dissinergica, caratterizzata dal mancato rilasciamento del pavimento pelvico durante evacuazione, è riscontrabile in circa il 47% dei pazienti, ma in circa il 50% può mostrare anche un transito rallentato (12).

La spesa farmaceutica in Italia per l'acquisto di lassativi supera i 20 milioni di euro e soltanto nella metà dei casi è indirizzata dal consiglio del medico. L'automedicazione, basata sulle indicazioni di parenti o conoscenti, è la prassi più frequente e sebbene i lassativi osmotici (macrogol e disaccaridi) siano quelli consigliati dalle linee guida (13) i dati di mercato mostrano che i lassativi stimolanti, comprese le tisane di erboristeria, risultano quelli più utilizzati.

Nelle condizioni di defecazione dissinergica la terapia riabilitativa mediante biofeed-back si è dimostrato essere il trattamento d'elezione (14).

DGIF

Prevalenza: 10-20% della popolazione generale dei paesi occidentali

Non complicanze e mortalità; possono compromettere la **qualità di vita dei pazienti**

Impatto sulla spesa sanitaria e pubblica: assenze dal lavoro, ricoveri ospedalieri, esami diagnostici e visite specialistiche

Livello di assistenza: ambulatoriale, cura a lungo termine

Malattie dell'intestino tenue e del colon

Malattie infiammatorie croniche intestinali

La Colite Ulcerosa (CU) e la Malattia di Crohn(MC) sono le due principali Malattie infiammatorie croniche idiopatiche dell'intestino (MICI). La colite ulcerosa causa infiammazione e ulcerazioni nel colon ; la malattia di Crohn si differenzia dalla colite ulcerosa perché può interessare qualunque tratto del tubo intestinale , dalla bocca all'ano, causando lesioni infiammatorie più profonde nel contesto della parete intestinale.Nel 10% circa dei casi non è possibile distinguere tra le due malattie ed in tale caso viene posta diagnosi di colite non determinata. Le MICI si sviluppano prevalentemente in età giovanile, hanno un andamento cronico recidivante che incide sul rendimento scolastico e sulla vita sociale, professionale e familiare.

Incidenza

Il numero di persone affette da MICI in Italia, valutato nel 2009 in base al numero di esenzioni dal ticket per malattia (cod.009), è di 104.762 persone (dati forniti dall'Associazione Nazionale per le Malattie infiammatorie croniche dell'intestino A.M.I.C.I.); considerando i casi di MICI con esenzione per invalidità e quelli senza richiesta di esenzione, il numero totale sale a circa 150.000 con una prevalenza di circa 177-254 casi su 100.000 abitanti. L'incidenza cumulativa delle due malattie riportata da studi regionali italiani (Tab. 1) varia da 2.8 a 11.0 nuovi casi x 100.000 abitanti per la colite ulcerosa e da 2.5 a 6.6 per la malattia di Crohn. L'incidenza in Italia delle due malattie è più bassa rispetto agli altri paesi europei, in particolare agli stati scandinavi. Con il limite della scarsità dei dati, anche nella popolazione italiana, sembra esserci un aumento dell'incidenza delle MICI, nei primi anni '90 rispetto alla fine degli anni '70 (1,7), descritto in altri paesi Europei (8,9,10). Entro la fine degli anni '90, l'incidenza delle MICI sembra avere raggiunto un plateau nella popolazione adulta, mentre l'aumento di incidenza in età pediatrica di CU e

MC é riportato anche negli studi piú recenti , passando in Italia, nel periodo 1996-2003 da 0.89 a 1.39 x100.000 abitanti di età <18 anni (11) .Il rischio di ammalarsi di CU sembra lievemente aumentato nei maschi (1.46-1.7) (1,4) mentre per la MC il rischio sembra essere lo stesso per maschi e femmine. Le MICI hanno una distribuzione per età bimodale con un picco d'incidenza tra 25-35 anni e un secondo picco piú piccolo oltre 60 anni (1,4).

Le cause delle MICI non sono ancora completamente note, ma tutti i dati disponibili suggeriscono che esse derivino dall'interazione di piú fattori diversi, i piú importanti quelli genetici, ambientali e immunologici che, insieme, concorrono alla malattia. I fattori di rischio proposti comprendono l'appendicectomia (12,13), il fumo (14,15), elementi della dieta (15), infezioni perinatali e dell'infanzia (16,17), terapie ormonali (16).

Le MICI rappresentano un fattore di rischio per il carcinoma colo rettale (18,19), per la tromboembolia (20), per l'osteoporosi (21,22) e si associano alla malattia celiaca (23,24), alla colangite sclerosante (25) , alle artriti.

Decorso delle MICI

La malattia d Crohn e' caratterizzata da un decorso cronico con fasi di attivita' e fasi di remissione (26-27) e dalla comparsa delle complicazioni (stenosi,fistole,ascesso) che per la maggior parte dei pazienti richiedono l'intervento chirurgico. Dopo l'intervento vi e' una alta incidenza di recidiva di malattia (28). La colite ulcerosa,come la malattia di Crohn,e' caratterizzata da un decorso cronico (29) con fasi di attivita' e remissione e dalla comparsa di complicazioni (megacolon,neoplasia ed emorragia) che richiedono nel tempo intervento chirurgico nel 20% dei casi (30-31).

Mortalità

Nel complesso le MICI non rappresentano una delle cause principali di mortalità. I dati italiani confermano per la CU una mortalità paragonabile(SMR 0.98-1.00) (32,33) o ridotta (SMR 0.6) (34,35) rispetto a quella della popolazione generale; un aumento di mortalità è stato riportato nel primo anno di malattia (SMR 644) (32) e in soggetti di età inferiore a 30 anni (SMR 2.7) (33). Una mortalita' maggiore e' riportata nei pazienti con colite ucerosa severa che richedono un approccio

integrato tra medico e chirurgo e la gestione da parte di centri di riferimento per ridurre la mortalità'. Nella MC viene descritto un aumento della mortalità complessiva con alcune eccezioni (34-36) ; l'aumento della mortalità associato al fumo di sigarette sembra essere la causa principale con aumento di tumori, in particolare tumori polmonari. Un simile aumento di mortalità nella malattia di Crohn è riportato da studi regionali condotti in Inghilterra (37) e in Danimarca (38) particolarmente nei gruppi di età più giovane (30).

Morbilità –Qualità di vita-Invalidità

I pazienti con MICI, particolarmente quando la malattia è in fase sintomatica, hanno una ridotta qualità di vita (39 ,40 33) per gli ambiti e per le funzioni fisiche emotive e sociali. Le donne , specialmente se giovani, hanno una qualità di vita in relazione alla loro malattia, peggiore dei maschi (40) . I problemi più comuni sono rappresentati dalla diarrea, il dolore addominale, i fenomeni di incontinenza fecale, le preoccupazioni sull'andamento della malattia, sul rischio di cancro e di chirurgia e sulle limitazioni sociali.

In Italia per le MICI é riconosciuta l'invalidità con una differenziazione in classi di malattia (III e IV classe per la CU, I,II,III, IV classe per la MC) e percentuali di invalidità variabili dal 15% (I classe) al 70% (IV classe) e fino a oltre il 74% in caso di intervento chirurgico o malattia complicata con percezione di assegno o pensione di inabilità.

Assistenza diretta: ricoveri ospedalieri, chirurgia, programmi di sorveglianza

I pazienti con MICI si ricoverano più frequentemente in Ospedale rispetto alla popolazione generale e i ricoveri specifici per MICI sono più frequenti nei primi anni della malattia. Dati italiani (40), relativi ad una coorte di pazienti con CU residenti nel Lazio (644 pazienti per un totale di 3914 anni /persona), nel periodo 1997-2006 , indicano che il 55% dei pazienti si ricovera in ospedale per Colite Ulcerosa (ICD-9-CM 556) , con maggior frequenza (78%) entro i primi due anni dalla diagnosi, principalmente per procedure diagnostiche e terapia, con una media di circa 2 ricoveri a paziente. Il rimborso regionale per un ricovero medico è stato di 4,609 euro e di 8,655 per un ricovero chirurgico. I casi di malattia severa che richiedono il ricovero in ospedale, il trattamento intensivo farmacologico, e, nei casi

di mancata risposta, l'intervento chirurgico, rappresentano il 15-20% di tutti i casi. La frequenza di chirurgia per la CU è del 4.6-7.5% (41-42) a 5 anni e per la MC di circa il 36% a 5 anni nella popolazione adulta (43) e del 17% in quella pediatrica (44).

L'incidenza di Carcinoma Colo rettale nelle MICI sembra in via di riduzione con un rischio cumulativo di CRC negli studi più recenti del 2-2.5 %35 (45-46), dopo 20 anni di malattia come risultato delle strategie mediche e chirurgiche e dei programmi di controllo e sorveglianza endoscopica condotta dopo 10 anni di malattia ogni 1-3 anni a seconda delle classi di rischio. E' da sottolineare che i programmi di sorveglianza richiedono un approccio dedicato dal parte del gastroenterologo e dell'anatomopatologo. Vi e' la necessita di eseguire almeno 30 biopsie per colonscopia e l'uso della cromoendoscopia per aumentare l'accuratezza nella diagnosi.

Il migliore modello di assistenza per le MICI e' ancora in corso di valutazione e sono necessari studi prospettici che valutino l'appropriatezza dei diversi modelli di assistenza e sorveglianza; attualmente si tende a privilegiare la strategia basata su controlli regolari anche in assenza di sintomi rispetto a controlli in base alla presenza di sintomi. Nei due ultimi decenni l'assistenza italiana alle MICI si è caratterizzata per la presenza di vari centri di eccellenza; per il futuro è auspicabile che l'impatto di queste malattie in termini di morbilità e mortalità venga affrontato con una rete integrata di assistenza.

Farmaci

I cortisonici (47) rimangono il trattamento classico delle MICI nelle presentazioni acute. Nel mantenimento della remissione, oltre alle varie formulazioni delle mesalazine (48), l'uso a lungo termine degli analoghi purinici (azatioprina, 6-mercaptop) previene significativamente le riacutizzazioni (49) e diminuisce le ospedalizzazioni (42) con particolare evidenza nella CU. Una dose terapeutica media di 150 mg di analoghi purinici, nelle formulazioni generiche costa al Servizio Sanitario Nazionale meno di 1 euro al giorno.

La terapia biologica con antiTNF alfa (Remicade) è autorizzata in Italia per le MICI, a partire dal 1999 per la MC e dal 2006 per la CU per forme di malattia severa,

resistente agli altri trattamenti medici. Più recentemente, dal 2007, è stato autorizzato un secondo antiTNF alfa (Humira) esclusivamente per la MC. Il costo medio per un trattamento di 1 anno è di circa 15 -20.000 euro per paziente. Considerando un 15-20% di forme severe di malattia si può ipotizzare, per un totale di 20.000-30.000 persone in Italia con malattia severa, una spesa annuale di circa 350-600 milioni di euro. Attualmente questi farmaci sono sotto regime di fornitura dei farmaci OSP2 con modalità specifiche di prescrizione ed erogazione su base regionale. Le prime linee guida italiane sul trattamento dei biologici sono state recentemente pubblicate (50). Esse permetteranno una maggiore appropriatezza dell'uso di questi farmaci che hanno la caratteristica di essere efficaci e costosi. Solo una gestione basata sulle linee guida da parte dei gastroenterologi permetterà l'uso appropriato di questi farmaci.

Tab 1 Tassi di incidenza e prevalenza (x 100.000 abitanti) della Colite ulcerosa e della malattia di Crohn riportati da studi regionali in Italia

Regione	Periodo dello studio	fonti	Incidenza per 100.000 ab	Prevalenza per 100.000 ab	Autore
Emilia-Romagna	1978-1992	RO, DA, AP	3,8 1978-1980 9,6 1990-1992 1,9 1978-1980 3,4 1990-1992	161 in 1992 121 CU 40 MC	Trallori G et al 1996 ¹
Emilia-Romagna	1978-1992	DA	-----	186 in 1992	Palli et al. 1998 ²
Umbria	1987-1989	RO	2.7 1987-1989	-----	Cottone M et al 1991 ³
Marche, Toscana, Lazio, Umbria, Abruzzo, Molise, Campania, Puglia, Basilicata, Sicilia, Calabria	1989-1992	RO, Lab	6.8 2.8	-----	Tragnone A et al 1996 ⁴
Lombardia	1990-1993	RO	7.0 3.4	-----	Ranzi T et al 1996 ⁵
Castellina G. (C)	1979-2002		5.0 1979- 7.8 2002 8.0 1979 -17 2002	----	Cottone M et al 2006 ⁶

Malattie infiammatorie croniche intestinali (MICI)

Prevalenza: 177-254 casi/100.000 abitanti

Incidenza: varia da 2,7 a 13 nuovi casi /100.000 abitanti /anno (incidenza di colite ulcerosa 7,2; Crohn 3,9)

Distribuzione per età: bimodale con picco di incidenza tra 25-35 anni e secondo picco oltre i 60 anni

Mortalità: colite ulcerosa, analoga a quella della popolazione generale; malattia di Crohn: aumento della mortalità, particolarmente nei gruppi di età più giovane.

Morbilità: in Italia è riconosciuta l'invalidità per MICI

Livello di assistenza: cura a lungo termine, con gestione clinico-strumentale ambulatoriale o in regime di Day Hospital; elevata necessità di ricovero (55% dei pazienti con CU); nel 15-20% di MICI: malattia severa con necessità di trattamento intensivo in regime di ricovero e, nei casi di mancata risposta, intervento chirurgico

La malattia celiaca

La celiachia (o enteropatia glutine-dipendente) è una patologia immunomediata causata, in soggetti con HLA di classe II DQ2 e/o DQ8 e quindi predisposti geneticamente, da una frazione proteica globalmente denominata glutine, presente in alcuni cereali quali grano, segale, orzo (1-3).

La prevalenza della malattia, ampiamente diffusa in tutto il mondo, è diversa se si prendono in considerazione solo le diagnosi effettuate per la presenza di sintomi o di un quadro clinico eclatante o se si considerano anche le forme asintomatiche, individuate dopo screening sierologico (4). Attualmente si ritiene che la prevalenza in Italia sia di circa un caso ogni 100 soggetti e questo fa della celiachia una delle patologie gastroenteriche più comuni tanto da essere considerata malattia sociale

e per la quale è stata approvata una legge a protezione dei soggetti affetti nel luglio 2005 (5).

La celiachia, un tempo considerata malattia dell'età pediatrica, può in realtà essere diagnosticata a qualsiasi età, anche anziana. Ancora oggi molto spesso il tempo di latenza tra la comparsa dei sintomi e la corretta diagnosi è molto lungo (a volte anche di anni) e ciò è in gran parte dovuto alla presentazione clinica che può essere assai varia: si riconosce un quadro classico di malassorbimento, caratterizzato da diarrea cronica, dolori addominali, calo ponderale o arresto della crescita nei bambini e deficit vitaminici multipli ma sempre più frequenti sono i casi mono o paucisintomatici con sintomi gastroenterici aspecifici (dispepsia o alvo alterno e meteorismo) o con manifestazioni a carico di altri organi o apparati (anemia da carenza di ferro, osteoporosi, aborti ripetuti o infertilità, sintomi neurologici) (6). Tutto ciò implica costi personali e sociali rilevanti con assenze dal lavoro, esami ematochimici e strumentali diversi e ripetuti, visite specialistiche e accessi ai pronti soccorsi sino al raggiungimento della diagnosi. Va ricordato inoltre che circa il 10% dei parenti di I grado di un soggetto celiaco può essere affetto da celiachia e che alcune patologie quali il diabete di tipo 1 o le patologie tiroidee ed epatiche su base autoimmune o la sindrome di Down possono associarsi con una frequenza superiore a quella della popolazione generale alla celiachia e spesso sono asintomatiche (celiachia silente) (7, 8).

Per una diagnosi corretta e che risponda alle esigenze di costo/beneficio, è necessario, vista l'ampia variabilità di situazioni cliniche nelle quali il sospetto di malattia potrebbe essere giustificato, considerare innanzitutto quale sia la probabilità della malattia in quello specifico soggetto. Se il sospetto clinico è elevato (ad esempio paziente con grave sindrome da malassorbimento o in presenza di alterazioni endoscopiche suggestive di atrofia villare quali scalloping/riduzione/assenza pliche duodenali, micronodularità) si procede a biopsie multiple duodenali e prelievo ematico per la determinazione degli anticorpi antitransglutaminasi (tTGAlgA) e delle immunoglobuline IgA totali (3).

La positività di entrambi gli esami confermerà la diagnosi, la normalità delle biopsie con sierologia positiva o la positività istologica con sierologia negativa

implicheranno ulteriori esami diagnostici (tipizzazione genetica, nuove biopsie endoscopiche, parassiti). Se il rischio di malattia è moderato-basso sarà sufficiente la determinazione anticorpale e solo in caso di positività si procederà all'endoscopia di conferma. Ovviamente tutti questi esami devono essere eseguiti prima di iniziare una eventuale terapia dietetica (9).

Una volta posta la diagnosi, la terapia consiste nell'eliminazione permanente e rigida del glutine dalla dieta al fine di eliminare i sintomi, negativizzare la sierologia e ricostituire la normale mucosa duodenale. Poiché non è noto il quantitativo di glutine che può essere dannoso per il singolo paziente e poiché sappiamo che il glutine può essere presente in molti prodotti del commercio non necessariamente a base di frumento (ad esempio salse, salumi, surgelati), un adeguato follow up clinico e sierologico è necessario per assicurarsi che la terapia sia corretta e che non compaiano complicanze, tra cui osteoporosi, altre malattie autoimmuni associate e neoplasie (10).

Nonostante per i pazienti celiaci il rischio di mortalità sia solo moderatamente aumentato, tale aumento è soprattutto dovuto alla presenza di linfoma o neoplasie del tratto gastroenterico, la cui diagnosi è spesso indaginosa e la prognosi molto infausta (11).

Malattia celiaca

Prevalenza: 1/100 abitanti (Italia)

Diagnosi: per sospetto clinico elevato si procede a biopsie duodenali multiple e determinazione anticorpi antitransglutaminasi; per sospetto clinico moderato-basso: determinazione anticorpi; se positiva si esegue endoscopia con biopsie duodenali

Mortalità: rischio moderatamente aumentato (comparsa di linfoma o neoplasie del tratto gastroenterico)

Livello di assistenza: follow-up ambulatoriale annuale con controlli clinico e sierologico; endoscopia alla diagnosi, e in caso di mancata risposta alla dieta

La malattia diverticolare del colon

La malattia diverticolare del colon rappresenta la quinta causa di spesa sanitaria tra le patologie dell'apparato digerente. La sua prevalenza, del 27%, pari ad oltre 103 milioni di persone, è sovrapponibile nei diversi Paesi Europei ed è decuplicata nel corso dell'ultimo secolo (1). Assai infrequente (1%-2%) al disotto dei 30 anni, raggiunge il 65%-70% nelle fasce di età più alte. Il numero di ricoveri annuali legati alla malattia è di 209/100.000 persone per un totale di 800.000 ricoveri; quelli legati alla complicanza perforativa sono circa 16/100.000 soggetti, pari a oltre 60.000. La mortalità ospedaliera per accessi legati alla diverticolosi è del 3% pari a 23.000 decessi. Questo valore è legato all'età, comorbidità e severità del quadro clinico oscillando, in varie casistiche, dall'1% al 16.7%. (2)

La prevalenza colonscopica in soggetti asintomatici di età maggiore di 45 anni è risultata del 47% (3) mentre in una analoga popolazione con età media di 58 anni, sottoposta a colonscopia virtuale, è risultata del 50% (4).

Nella maggior parte dei pazienti la diverticolosi è asintomatica. Nel 20%-25% dei casi, tuttavia, compaiono dei sintomi di tipo acuto, cronico o recidivante.

Gli eventi acuti severi più frequenti sono la diverticolite e l'emorragia. La diverticolite compare nel 15%-20% dei pazienti e può complicarsi con perforazione, ascesso, fistole, peritonite diffusa, quadri di progressiva severità definiti da Hinchey (5). La stenosi del colon è una sequela che può mascherare la comparsa di una neoplasia.

I ricoveri per perforazione correlano con l'età triplicandosi nei pazienti ultraottantenni rispetto alla fascia di 60-69 anni. La perforazione diverticolare ha una incidenza, in aumento, di 16/100,000 ed è significativamente associata con l'uso di FANS. Al momento del ricovero solo il 60% dei pazienti riferisce precedenti riconducibili alla malattia. I pazienti con perforazione presentano una mortalità elevata condizionata anche dalla gestione ospedaliera che, secondo una indagine europea su 298 ospedali, appare assai eterogenea (6). Studi prospettici in corso (7) chiariranno alcuni punti critici delle Linee Guida WGO (8).

Anche Il sanguinamento (5%-15%), la cui incidenza aumenta notevolmente con l'età, è associato significativamente all'uso di FANS.

Questi eventi severi costituiscono una parte rilevante della morbidità della diverticolosi ma una compromissione della Qualità di vita (9) è presente nel 40%-60% dei pazienti con malattia sintomatica, complicata o no. Infatti, I disturbi persistono nel 30% degli operati; una recidiva diverticolitica compare nel 15% e un reintervento si rende necessario nel 2-11% dei casi. D'altro canto, entro 11-18 anni, il 37% dei soggetti asintomatici presenterà dei disturbi.

Appare evidente che una patologia di questa prevalenza e morbidità deve essere di pertinenza gastroenterologica fin dal momento della sua diagnosi, anche se in fase asintomatica laddove un corretto indirizzo alimentare può evitare overtreatment ed inappropriate indagini.

Aree di controllo dei costi e di definizione degli aspetti clinici riguardano: 1) la prevenzione della malattia favorendo la corretta alimentazione ed evitando prescrizione di farmaci nelle forme asintomatiche. La dieta ricca di fibre, infatti, a costo zero è l'unico intervento che si è dimostrato in grado prevenire o rallentare la progressione del quadro morfologico. 2) Il controllo dei disturbi addominali con un oculato uso di farmaci. 3) Una migliore definizione della natura dei sintomi addominali ed il rapporto con il colon irritabile. 4) La precisa diagnosi di diverticolite, che deve basarsi su parametri clinici, ematochimici e strumentali e può evitare inutili ricoveri: il 15% delle diagnosi si rivelano errate e, comunque, solo nel 20% dei casi è necessario un intervento d'urgenza. Tra i "non chirurgici", solo l'11% sarà sottoposto in seguito ad intervento, di elezione nella metà dei casi. 4) la tuttora controversa relazione tra l'infiammazione, gli eventi citoproliferativi ed il cancro del colon (10)

L' indicazione chirurgica per diverticolite deve essere posta tenendo presenti vari aspetti: a)La diverticolite trattata farmacologicamente recidiva nel 25% dei casi ma solo il 5%-7% saranno complicati (11). b) La chirurgia in elezione per prevenire successivi interventi d'urgenza non può essere accettata in maniera acritica sia per i rischi operatori che per le sequele comunque presenti (un paziente ogni 6 operati resta a rischio di recidiva; nel 22% persistono disturbi addominali; nel

40%-80% degli interventi d'urgenza non preesistevano manifestazioni diverticolitiche (12). c) Il rischio di intervento è proporzionale alla giovane età (<50 aa) ed al numero dei precedenti ricoveri. La mortalità nei giovani, tuttavia, è nettamente inferiore a quella dei più anziani. d) L'endoscopia d'urgenza è in grado di prevenire gran parte degli interventi chirurgici per emorragie diverticolari. Se la valutazione dei costi ospedalieri è facilmente quantizzabile per la codifica almeno parziale delle voci, assai meno lo è quella relativa alla maggioranza dei pazienti, a gestione ambulatoriale. In questo ambito il trattamento è assai difforme, qualche volta arbitrario e non sempre è evidente se mirato al controllo di sintomi addominali di incerta attribuzione, alla prevenzione della malattia o delle complicanze. Un'opera di fermo contrasto, comunque, deve essere attuata nei confronti di terapie farmacologiche nei soggetti asintomatici. Di questi trattamenti non sempre è definito il reale guadagno terapeutico nei confronti di quelli alternativi mediante studi controllati. In particolare le terapie cicliche long term devono essere valutate in relazione al loro costo considerando che in Italia la popolazione di diverticolosici sintomatici ultrasessantenni è di oltre 1.200.000 persone (13). Le valutazioni di costo/efficacia devono riguardare, naturalmente, tutti i farmaci. E' cruciale verificare che i dati sperimentali si traducano in beneficio clinico: in quali pazienti e di quale entità.

Malattia diverticolare del colon

Prevalenza: 27-47%

Distribuzione per età: 1-2% al di sotto dei 30 anni; raggiunge il 60-70% nelle fasce di età più alte

Mortalità: mortalità ospedaliera legata a diverticolosi è pari al 3%

Morbilità: nel 20-25% dei pazienti compaiono sintomi di tipo acuto, cronico, recidivante. Complicanze: diverticolite e emorragia

Prevenzione della malattia: corretta alimentazione

Livello di assistenza: ambulatoriale; ricovero, anche in urgenza, se diverticolite complicata

MALATTIE DEL FEGATO

Epatiti croniche virali

In Italia la causa primaria o principale concausa di cirrosi epatica è in oltre l'80% dei casi l'infezione cronica da virus dell'epatite C (HCV: 65-70%) o virus dell'epatite B (HBV: 10-15%). La cirrosi epatica rappresenta l'undicesima causa di morte in Italia con oltre 30.000 morti per anno (fonte ISTAT 2006), di cui almeno 25.000 attribuibili alla evoluzione della epatite cronica B e C in cirrosi. I decessi per tumore primitivo del fegato, che avvengono nel 90% dei casi in pazienti con cirrosi epatica, sono ormai al sesto posto della graduatoria della mortalità per tumore maligno, dopo le neoplasie dell'apparato respiratorio, colon, tessuto linfatico, seno e stomaco (9.680 nel 2006, fonte Istat).

La mortalità per epatopatia virale è in aumento negli ultimi decenni, nonostante la vaccinazione anti-epatite B abbia drasticamente ridotto i nuovi casi di infezione da HBV, principalmente a causa della diffusione epidemica che l'HCV ha avuto negli anni '70 e '80. La prevalenza di cirrosi e di conseguenza le morti per epatocarcinoma, potrebbe aumentare fino al 2020 se non verranno identificate e trattate i pazienti con epatite cronica asintomatica e ridotto il *reservoir* dei portatori cronici dell'infezione con un adeguato programma di sorveglianza nazionale per i pazienti a rischio. Esiste infatti la possibilità di ridurre il rischio di trasmissione delle epatiti virali attraverso l'identificazione dei pazienti infetti mediante lo screening della popolazione a rischio (ad es. : familiari di malati di cirrosi e epatocarcinoma). La mortalità e la morbilità delle malattie epatiche virali sono ampiamente prevenibili con misure di igiene ambientale e comportamentale, profilassi vaccinale (per HBV) o trattamenti farmacologici. La maggior parte delle malattie epatiche suscettibili di trattamento farmacologico sono mal diagnosticate e non trattate tempestivamente e adeguatamente.

Esiste oggi un'effettiva possibilità di cura con i trattamenti antivirali, che consentono di trasformare i pazienti con epatite cronica B in portatori inattivi del virus senza più malattia epatica attiva e di eradicare l'infezione da HCV in oltre la metà dei casi trattati. Ciò può consentire di ridurre drasticamente la morbilità e mortalità delle infezioni da HBV e HCV e delle malattie epatiche che ne conseguono a patto che si instaurino sul territorio nazionale modelli gestionali appropriati alla cura delle cronicità nella fase pre-sintomatica. Tuttavia la diagnosi precoce e il successivo trattamento, cioè "la cura giusta al momento giusto", richiedono una rete sanitaria integrata fra specialista ospedaliero e medico di base.

Le strutture che si occupano di malattie epatiche e gli attuali modelli gestionali non sono tuttavia adeguati per far fronte al problema ed è perciò indispensabile creare servizi di epatologia sul territorio italiano e riorganizzare quelli già operanti all'interno delle strutture ospedaliere già esistenti.

Scenario epidemiologico Le malattie epatiche e la mortalità per epatopatia sono aumentate nell'arco temporale 1998-2002, riportando nel 2002 valori quasi raddoppiati rispetto al 1980.

Nel periodo 1998-2002 il tumore del fegato è risultato all'8° posto fra le neoplasie più frequentemente diagnosticate negli uomini rappresentando il 3,4% del totale dei tumori, e al 16° nelle donne rappresentando il 2,0% del totale. Il tumore del fegato ha rappresentato fra gli uomini la sesta causa di mortalità neoplastica (6,4% di tutti i decessi per tumore), mentre tra le donne ha rappresentato la settima causa con il 4,5%. Nell'area AIRT sono stati diagnosticati in media ogni anno 26,8 casi di tumore del fegato ogni 100.000 uomini e 12,1 ogni 100.000 donne. Le stime per l'Italia indicano un totale di 8.267 nuovi casi diagnosticati fra i maschi e 3.699 fra le femmine e il rischio di avere una diagnosi di tumore del fegato nel corso della vita (fra 0 e 74 anni) è di 17,0‰ fra i maschi (1 caso ogni 59 uomini) e di circa 5,0‰ fra le femmine (1 caso ogni 199 donne), mentre il rischio di morire è di 12,7‰ fra i maschi e 3,9‰ fra le femmine. (Fonte Associazione Italiana Registri Tumori. Rapporto E&P 2006. I Tumori in Italia). I pazienti che muoiono a causa di tumore al fegato hanno mediamente un'età compresa tra i 60 e gli 80 anni.

Epatite C

Non esiste attualmente uno studio di prevalenza dell'infezione da HCV effettuato su un campione rappresentativo dell'intera popolazione italiana. Dalla ricerca sistematica sono stati selezionati gli studi di prevalenza effettuati nella popolazione generale di alcuni comuni italiani: sono stati esclusi gli studi effettuati con test di prima generazione e quelli con possibili bias di selezione (ad es. effettuati in categorie particolari di lavoro oppure effettuati in persone che spontaneamente afferivano al laboratorio). Da qui, Sono stati selezionati gli studi effettuati: nella popolazione generale (campioni casuali o intera popolazione di alcuni comuni); negli scolari (anche se non si può escludere un certo tasso di abbandono scolastico nelle classi socio-economiche più svantaggiate); sulle reclute dell'Aeronautica Militare (il servizio militare nell'anno di effettuazione dello studio era obbligatorio per i maschi, anche se non si può escludere che alcune categorie a rischio come i tossicodipendenti vengano riformate più frequentemente). I principali risultati di questi studi sono riportati in tabella 1 e 2, suddivisi per area geografica. Vi sono, poi, una serie di studi effettuati nelle donne in gravidanza durante gli anni '90 che riportano una prevalenza di anti-HCV variabile dallo 0,7% al 2,4%.

Tabella 1: Studi di prevalenza dell'infezione da HCV effettuati in Centro-Nord

	Gessoni 1993	Patti 1994	Romanò 1994	D'Amelio 1995	Stroffolini 1995	Monica 1998	Bellentani 1999	Maggi 1999	Baldo 2000	Kondili 2002	Mazzeo 2003
Regione	Veneto	Lazio	Veneto Friuli	Centro- Nord Italia	Lazio	Veneto	Friuli Emilia	Lombardia	Veneto	Lazio	Emilia
Anno dello studio	1991-92	1990-94	1987-89	1989-90	1994	1992-94	1991-93	1996-97	Non riportato	1983-87	1986
Partecipazione (%)	Non riportata	Non riportata	95	100	80	64	69	60	90	67	46
N soggetti testati	1015	1662	1057	3392	681	1063	6917	2403	208	3884	1646
Età dei soggetti	14	14	6-19	18-26	6-70	>59	12-65	18-65	>65	20-69	18-77

Anti-HCV+ prevalenza (%)	0.4	0.3	0.2	0.35	8.4	3.3	3.2	4.8	11.1	2.9	3.5
HCV RNA +/- anti-HCV+(%)	ND	ND	ND	ND	ND	54	72	62	ND	87	84
Genotipo 1 or 4 (%)	--	--	--	--	--	16	55	16	--	39	56
Genotipo 2 or 3 (%)	--	--	--	--	--	68	29	84	--	61	44
Alterazione ALT/ HCV RNA+ (%)	ND	ND	ND	ND	37*	42	66**	59	ND	ND	32
Fattori di rischio per infezione HCV	ND	ND	ND							ND	ND
Siringhe di vetro	--	--	--	ND	NA	A***	ND	NA	ND	--	--
Interventi chirurgici	--	--	--	NA	NA	A***	NA	NA	NA	--	--
Trasfusioni di sangue	--	--	--	NA	NA	A***	A	A	NA	--	--
TD endovena	--	--	--	ND	ND	ND	A	ND	ND	--	--
Epatopatie in famiglia	--	--	--	ND	NA	NA	A	ND	NA	--	--
Terapia odontoiatrica	--	--	--	ND	NA	ND	NA	ND	NA	--	--
Ospedalizzazione	--	--	--	ND	ND	ND	ND	ND	ND	--	--
Tatuaggi	--	--	--	ND	ND	ND	ND	NA	ND	--	--

ND = non disponibile

A = associazione significativa

NA = mancanza di associazione significativa

*ALT elevate/ anti-HCV+ (non testati per HCV RNA)

**Alterazione ALT e/o AST e/o GGT

***Associazione determinata solo dal confronto con un campione di controlli appaiati per età e sesso e non corretta per gli altri fattori di rischio

Tabella 2: Studi di prevalenza dell'infezione da HCV effettuati in Sud-Isole

	Romano 1994	D'Amelio 1995	Fiore 1995 Osella 1999	Guadagnino 1997	Loviselli 1999	Maio 2000	Raffaele 2001	Di Stefano 2002	Pendino 2005
Regione	Puglia Sardegna Sicilia	Sud Italia Isole	Puglia	Calabria	Sardegna	Campania	Abruzzo	Sicilia	Calabria
Anno dello studio	1987-89	1989-90	1992-93	1996	Non riportato	1997	1997	1999	2002
Partecipazione (%)	95	100	61	97	61	92	73	90	86
N soggetti testati	1692	1586	2116	1352	1233	488	250	721	1645
Età dei soggetti	3-19	18-26	37-76	≥0	6-88	>5	>16	>9	>11
Anti-HCV+ prevalenza (%)	0.47	0.76	24.6	14.4	7	16.2	22.4	10.4	6.5
HCV RNA +/- anti-HCV+(%)	ND	ND	80	76	ND	54	ND	67	76
Genotipo 1 or 4 (%)	--	--	36	52	--	77	--	96	65
Genotipo 2 or 3 (%)	--	--	60	48	--	23	--	4	35
Alterazione ALT / HCV RNA+ (%)	ND	ND	43	4	ND	42	ND	52	55
Fattori di rischio per infezione HCV	ND		ND		ND				
Siringhe di vetro	--	ND	--	A	--	A	A	NA	NA
Interventi chirurgici	--	NA	--	A	--	NA	A	NA	NA
Trasfusioni di sangue	--	NA	--	NA	--	NA	NA	NA	A
TD endovena	--	ND	--	A	--	A	ND	ND	A
Epatopatie in famiglia	--	ND	--	ND	--	ND	NA	ND	A
Terapia odontoiatrica	--	ND	--	NA	--	ND	NA	ND	ND
Ospedalizzazione	--	ND	--	ND	--	NA	A (pneumopatie)	A	NA
Tatuaggi	--	ND	--	NA	--	ND	ND	ND	NA

ND = non disponibile

A = associazione significativa

NA = mancanza di associazione significativa

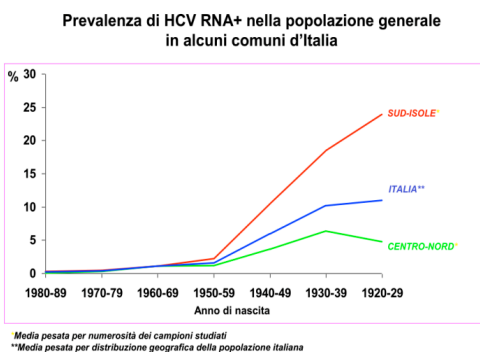
*ALT elevate/ anti-HCV+ (non testati per HCV RNA)

**Alterazione ALT e/o AST e/o GGT

***Associazione determinata solo dal confronto con un campione di controlli appaiati per età e sesso e non corretta per gli altri fattori di rischio

In figura 1 viene riportata la prevalenza di HCV RNA positività per anno di nascita negli studi selezionati (in caso di HCV RNA non eseguito è stato considerato un valore medio di 75% di HCV RNA+ sul totale degli antiHCV+; l'anno di nascita, quando il data-base originale non era disponibile, è stato desunto dall'età indicata negli articoli e approssimato alla categoria decennale più vicina tra quelle indicate in figura). Si nota come in tutti gli studi sia presente un aumento di prevalenza con l'età e come la prevalenza sia generalmente maggiore negli studi condotti al Sud-Isole. In particolare, un consistente incremento è presente nei soggetti nati prima del 1950 cioè in quelli che oggi hanno un'età >55 anni: la prevalenza di HCV RNA è generalmente >3% a partire dall'anno di nascita 1949 (con un valore medio di circa 6% e 10% nelle coorti di nascita 1940-49 e <1939, rispettivamente) mentre è generalmente <2% (con un valore medio di 1,6%) per i nati nel 1950-59 e tende a diminuire ulteriormente nei più giovani.

Fig. 1: Prevalenza di HCV RNA+ nella popolazione generale in alcuni Comuni d'Italia (Fonte: ISTAT)



A cosa attribuire questo aumento della prevalenza di infezione con l'età? In passato il monouso era generalmente poco disponibile; gli strumenti di largo impiego non monouso a rischio di contaminazione ematica (ad es: siringhe di vetro, strumenti chirurgici e odontoiatrici, rasoi, strumenti per la somministrazione di vaccini, etc) potevano non essere sterilizzati in modo adeguato. E' verosimile che questi fattori abbiano avuto un ruolo importante nella diffusione di HCV nella popolazione italiana.

Tuttavia, anche a causa della loro estrema diffusione nel passato, è difficile utilizzare una storia di esposizione a questi fattori di rischio per indirizzare utilmente uno screening per infezione da HCV. Inoltre, non sempre le persone ricordano con esattezza una esposizione ad essi.

Negli studi di prevalenza di HCV condotti in campioni della popolazione generale in diverse aree d'Italia: l'uso di siringhe di vetro è riportato dal 40-70% dei partecipanti e risulta associato in maniera indipendente all'infezione in 3 studi su 7; gli interventi chirurgici sono riportati dal 45-80% e risultano associati in 2 studi su 11; le cure odontoiatriche sono riportate dal 60-90% e non risultano associate in nessuno studio (tabelle 1 e 2). L'esposizione a questi fattori di rischio è ancora più frequente nei soggetti di età >50 anni. L'uso di siringhe di vetro si è fortemente ridotto a partire dal 1975 in poi. Il rischio connesso agli interventi chirurgici e all'ospedalizzazione si è ridotto a partire dal 1970. Nell'ambito delle cure odontoiatriche, presumibilmente quelle fornite da non professionisti potevano essere a maggior rischio di trasmissione del virus.

In conclusione, in assenza di uno studio di prevalenza condotto su un campione rappresentativo dell'intera popolazione, non è possibile quantificare con esattezza la prevalenza di infezione da HCV in Italia. Negli studi disponibili la prevalenza di HCV RNA: è generalmente >3% nei soggetti nati prima del 1950 e aumenta progressivamente con l'età, mentre è considerevolmente minore nelle generazioni più giovani in assenza di tossicodipendenza; è generalmente maggiore nelle aree Meridionali ed Insulari rispetto a quelle del Centro e del Nord.

Epatite B

Anche l'epatite cronica da HBV porta allo sviluppo di cirrosi o di epatocarcinoma. A differenza dell'epatite C, il rischio di sviluppare l'epatocarcinoma è più elevato anche in assenza di cirrosi, e anche in quei pazienti con una pregressa esposizione all'epatite B ma senza una malattia in fase attiva. La prevalenza dell'infezione cronica da HBV negli ultimi 5 anni è aumentata, e un contributo significativo è dato da gran parte della popolazione immigrata proveniente dai paesi dell'Est Europa e dell'Africa. Attualmente si stima che in Italia ci siano circa 600.000 pazienti HBV extracomunitari esclusi.

La trasmissione del virus dell'epatite B può avvenire per via verticale alla nascita o più tardi nella vita, soprattutto a causa di contatti sessuali, benché esistano anche altre modalità di trasmissione (ad esempio contatto con materiale ematico, stretti contatti sociali). E' relativamente facile contrarre il virus dell'epatite B (più facile ad esempio del virus dell'HIV, che ha le stesse modalità di trasmissione) e i rapporti sessuali non protetti rappresentano la fonte di contagio più frequente. Queste caratteristiche fanno sì che esistano delle sostanziali differenze tra il virus dell'epatite B e dell'epatite C per quanto riguarda la modalità di controllare e eliminare l'infezione.

Il trattamento dell'epatite B è ora altamente efficace grazie all'impiego di diverse generazioni di farmaci approvati che hanno una bassa probabilità di selezionare mutanti resistenti. Questo rappresenta un importante passo avanti ed esistono a tal proposito dettagliate linee guida formulate da associazioni per lo studio del fegato americane e europee. Per quanto riguarda l'epatite C lo screening dei pazienti rappresenta l'arma principale per contenere realmente la malattia e sradicare il virus. Tuttavia, esistono le potenzialità per una più rapida risoluzione del problema rispetto a quanto accade per l'epatite C e non è irrealistico porsi l'obiettivo di eliminare l'infezione da virus B e il carico delle malattie epatiche ad essa associate entro il 2030.

Impatto sul SSN

Nel quantificare l'impatto delle malattie epatiche virali sul Servizio Sanitario Nazionale appare evidente la rilevanza sia in termini numerici che in termini epidemiologici delle malattie del fegato. In Italia si stimano in circa 2,5 milioni le

persone con infezione da virus B e C. Dati ISTAT riferiti al nostro contesto nazionale, anno 2006 , indicano più di 11.000 decessi a causa di cirrosi o tumore del fegato. Se si confronta la mortalità per cirrosi con il tasso di letalità di altre malattie croniche assai diffuse, come quelle cardiovascolari, metaboliche, polmonari o renali, si scopre che la cirrosi epatica in Italia incide soprattutto nella fascia di età giovanile-adulta, cosa che comporta enormi costi sociali, diretti ed indiretti (perdita di giornate di lavoro, interventi terapeutici super-specialistici, trapianto, etc).

Nello stimare l'impatto economico delle malattie epatiche sul SSN vanno identificate due principali categorie di costi:

1. costi diretti (ricoveri ospedalieri, visite mediche, procedure diagnostiche e terapie)
2. costi indiretti (tangibili: perdite produttive e perdita di vita; intangibili: perdita di tempo libero, spese per aiuto domestico, dolore, disagio e sofferenza).

Così come per l'epatite C ai costi diretti delle cure somministrate per l'epatite B si aggiungono quelli indiretti collegati alla perdita di produttività e morte prematura delle persone affette dalla malattia.

Alcuni studi condotti sui costi medici diretti per il controllo delle varie fasi dell'epatite B cronica in Francia, Italia, Spagna, Regno Unito (Brown et al., 2004), Germania (Dale et al., 2006) e Svezia (De Cock et al., 2006) hanno evidenziato un aumento non lineare dei costi medi annuali in quanto la malattia è passata dalle fasi precoci alle fasi avanzate sviluppandosi in cirrosi scompensata e cancro del fegato.

Organizzazione dei percorsi assistenziali

La gestione del paziente affetto da malattia cronica costituisce uno dei principali problemi assistenziali della medicina del nostro millennio e comporta lo sviluppo di modelli organizzativi dedicati, in grado di rispondere al divenire delle specifiche esigenze del paziente: esigenze che variano nel corso degli anni in funzione del decorso della patologia.

In particolare, per quanto riguarda l'epatopatico si possono distinguere 2 momenti fondamentali: la fase di malattia pre-sintomatica e quella post-sintomatica, il passaggio dalla prima alla seconda fase identifica la transizione da una condizione

nella quale la cura della patologia d'organo deve essere sempre valutata nel contesto delle esigenze globali del paziente ad una fase nella quale la cura della lesione coincide con la cura della persona.

Le competenze specialistiche, i percorsi assistenziali e i modelli organizzativi che devono essere utilizzati nelle 2 fasi sono sostanzialmente diversi e vedono il medico specialista ospedaliero lavorare in concerto con il medico di medicina generale. In accordo con quanto detto è l'analisi dell'attività epatologica ospedaliera (presso centri di II-III livello) che dimostra come oltre il 70% dei pazienti epatopatici afferisca per via ambulatoriale (paziente pre-sintomatico), mentre il restante 20-30% giunga all'osservazione perché sintomatico. In quest'ultimo caso il Pronto Soccorso costituisce la principale via di accesso e spesso, anche se con una significativa variabilità legata all'organizzazione di ciascuna struttura, il paziente viene ricoverato in reparti non specialistici. Ciò può condizionare l'appropriatezza degli interventi diagnostico-terapeutici e causare allungamento della degenza: ai fini di migliorare la qualità assistenziale e ridurre i costi sarebbe opportuno creare un coordinamento fra le aree di ricovero ad indirizzo epato-gastroenterologico e PS per favorire il ricovero del paziente epatopatico prevalentemente nelle Unità Operative di competenza e una programmazione del percorso di dimissione dal centro specialistico verso il territorio (ASL, Ricoveri per Lungodegenti e Medico di Base) sin dal momento del ricovero attraverso un triage di II livello eseguito in base all'analisi di caratteristiche prototipali dei pazienti al momento del ricovero. Inoltre, ai fini di ridurre ricoveri ordinari inappropriati dovrebbero essere creati dei percorsi assistenziali condivisi con PS in grado di convertire in DH o Day Service, parte dei ricoveri ordinari per epatopatia non cirrotica. In un tale sistema organizzativo il Day Hospital, il cui utilizzo è al momento disomogeneo dal punto di vista quali-quantitativo, dovrebbe essere recuperato come luogo privilegiato per percorsi diagnostico-terapeutici invasivi o di alto impegno diagnostico del paziente asintomatico (valutazione istologica dell'epatite cronica; stadiazione dell'epatocarcinoma) e costituire il momento di congiunzione fra la degenza ordinaria e l'*out patient clinic* (OPC).

L'OPC dovrebbe diventare una struttura organizzativa specifica all'interno dell'area epatologica in grado di garantire la personalizzazione della cura del paziente con epatopatia cronica, cirrosi e tumore primitivo di fegato grazie allo svolgimento di un'attività di elevata complessità clinica in regime di bassa intensità di cura (Ambulatori e Day Hospital). Per garantire efficienza e contenimento della spesa sanitaria l'attività assistenziale dovrà essere organizzata in percorsi-diagnostico-terapeutici integrati con pacchetti diagnostici specialistici mirati alle esigenze assistenziali del paziente epatopatico. Lo sviluppo di "modelli organizzativi ad hoc" per il paziente cronico pre-sintomatico, quali l'OPC, si rende necessario per creare continuità assistenziale e allo stesso tempo per ridurre il rischio clinico garantendo la sicurezza del singolo paziente e il farmaco giusto al momento giusto. Inoltre, *l'attività clinica basata sulla pratica diretta di tecniche fisiopatologiche* (test laboratoristici di alta specialità o indagini strumentali quali ecografia epatopancreatica, elastometria epatica) grazie all'effettuazione delle procedure contestualmente alla valutazione clinica dallo stesso specialista garantisce non solo una vera *personalizzazione del percorso diagnostico-terapeutico* ma anche un corretto utilizzo delle risorse, con maggiore *efficacia e appropriatezza della prestazione assistenziale*, miglioramento della qualità reale e percepita del paziente e riduzione del numero di indagini diagnostiche, tempi d'attesa e costi relativi ad esami non appropriati. Inoltre, durante le fasi di particolare criticità diagnostico-terapeutica (definizione della fase di infezione da HBV o trattamento del paziente con epatite B\C o HCC) il paziente potrà essere preso in carico direttamente da un medico referente dell'UO per garantire l'adeguata continuità assistenziale.

Acknowledgement: I dati presentati derivano da una elaborazione effettuata dal Centro T.A.M. (Technology Assessment & Management, Consorzio Pavese per gli Studi Post-Universitari) per un documento dell' AISF (Associazione Italiana per lo Studio del Fegato). Si ringrazia il Segretario A.I.S.F, Prof. Raffaele Bruno, per averne concesso l'uso.

Epatiti croniche virali

Prevalenza: Circa 2,5 milioni di Italiani con infezione da virus B e C;

>80% dei casi di cirrosi epatica causata o con-causata da infezione cronica da virus epatitico: HCV nel 65-70%; HBV nel 10-15%

Livello di assistenza: percorsi diagnostici anche invasivi in day-hospital; follow-up ambulatoriale, a lungo termine; l'evoluzione delle epatiti croniche in cirrosi e possibilmente in tumore primitivo del fegato comporta ricoveri ordinari e in urgenza

Epatopatia da alcol

L'alcol viene metabolizzato quasi esclusivamente a livello epatico (1), per cui l'epatopatia rappresenta la più comune patologia da abuso di bevande alcoliche. Vi sono diversi cofattori in grado di interferire con il metabolismo dell'alcol e con l'effetto tossico dei suoi metaboliti, tra cui l'acetaldeide, a livello degli epatociti, ad esempio la durata, quantità e modalità del consumo, il tipo di bevanda alcolica assunta, il rapporto con l'alimentazione, lo stato nutrizionale, uso di farmaci, la predisposizione genetica, la variabilità degli enzimi epatici deputati al metabolismo, la presenza di infezione da virus C o da virus B, la presenza di sindrome metabolica (2,3).

Epidemiologia Secondo i dati del Ministero della Salute, ogni anno circa 170 dimissioni/100.000 abitanti sono attribuibili a patologie alcol-correlate con tasso decrescente dalle Regioni del Nord verso le Regioni del Sud. Di questi ricoveri circa il 30% è imputabile a cirrosi epatica alcol-correlata (4). In pazienti di età 0-14 anni, sono state riportate 3.9 dimissioni per 100.000 abitanti per i maschi e di 1.8 per 100.000 abitanti per le femmine (5), anche se il sesso femminile è più suscettibile all'epatopatia alcolica rispetto al maschile, con rischio maggiore di progressione dell'epatopatia verso la cirrosi anche dopo astensione dall'alcol (6,7). Per ciò che concerne la presentazione clinica dell'epatopatia da alcol, le forme croniche solitamente colpiscono la popolazione adulta, le forme acute solitamente interessano una popolazione più giovane. La progressione della cirrosi epatica e lo sviluppo di complicanze si associa alla persistenza o meno dell'assunzione di bevande alcoliche. In caso di astinenza completa da bevande alcoliche, la cirrosi

compensata si associa a sopravvivenza a 5 anni di circa il 90%, mentre si riduce al 60% qualora persista l'assunzione di bevande alcoliche. Analogamente, la sopravvivenza nella cirrosi epatica scompensata è pari a circa il 60% nei pazienti astinenti e del 30% in pazienti non astinenti, a 5 anni (8).

La mortalità per cirrosi epatica alcol-correlata comunque, almeno nel nostro Paese, è diminuita dagli anni '80 (4), in contrasto con altri Paesi, tra cui l'Inghilterra, la Scozia, l'Irlanda (9).

Con quale intensità e complessità si presenta: emergenza, acuzie, cronicità

La patologia epatica alcol-indotta varia da forme lievi quali la steatosi, a forme più severe quali l'epatite acuta alcolica e la cirrosi (10).

La steatosi epatica costituisce la prima e la più frequente risposta all'assunzione di bevande alcoliche ed è caratterizzata istologicamente dalla presenza di vescicole lipidiche intra-citoplasmatiche. Clinicamente spesso asintomatica, l'entità della steatosi, può avere valore prognostico nei confronti dell'evoluzione della malattia in cirrosi (10).

L'epatite acuta alcolica si caratterizza istologicamente per la presenza di necrosi epatocellulare, infiltrato infiammatorio e fibrosi. Clinicamente varia da forme asintomatiche a forme acute severe che insorgono in pazienti con fegato normale. L'evoluzione della malattia è solitamente rapida con prognosi infausta e mortalità a sei mesi variabile tra il 20 e il 50% (10).

La cirrosi epatica rappresenta la fase irreversibile della malattia. Caratteri istologici peculiari sono rappresentati da alterazioni regressive degli epatociti, proliferazione connettivale e degenerazione degli epatociti. Il quadro clinico e biomorale non differisce sostanzialmente da forme di cirrosi ad eziologia diversa. Le alterazioni rilevabili agli esami di laboratorio quasi sempre presenti, sono la pancitopenia, allungamento dei tempi di coagulazione, iperglobulinemia, ipoalbuminemia, aumento incostante degli indici di colestasi, elevazione delle transaminasi, iperferritinemia. La piastrinopenia è una delle alterazioni più frequenti in corso di cirrosi epatica. L'ecografia epatica è l'indagine strumentale in grado di rilevare sia le alterazioni strutturali del fegato che alcune complicanze legate all'ipertensione

portale. L'esame color-doppler consente di avere inoltre ulteriori informazioni sulla velocità e direzione del flusso oltre che sull'eventuale trombosi dei vasi portalì (10).

Quali livelli di assistenza implica: prevenzione, cura, riabilitazione

Numerose iniziative e strategie sono state attivate nel corso degli ultimi anni al fine di contrastare i fenomeni di abuso di bevande alcoliche, favorire l'identificazione precoce del rischio alcol-correlato e promuovere l'intervento breve nei contesti di assistenza primaria. L'attuazione di tali strategie rappresenta infatti una fase cruciale nella prevenzione dell'insorgenza dell'epatopatia alcol-correlata.

La terapia da attuare è l'astensione assoluta dal consumo di bevande alcoliche.

Con l'astinenza, la steatosi epatica è reversibile nella maggior parte dei casi entro alcuni mesi.

E' importante inoltre che vi sia un adeguato introito nutrizionale, e qualora indicato, che venga intrapresa terapia medica specifica, per il trattamento delle complicanze quali ipertensione portale, ascite, insufficienza renale, encefalopatia epatica, infezioni, coagulopatia.

Quando la terapia medica, endoscopica, radiologica o chirurgica non e' sufficiente per controllare le complicanze della cirrosi, il trapianto di fegato rappresenta l'opzione terapeutica di scelta. La sopravvivenza dopo trapianto di fegato in pazienti trapiantati per malattia epatica alcol-correlata è del tutto comparabile a quella di pazienti sottoposti a trapianto di fegato per malattia epatica ad altra eziologia (11), ma nonostante ciò la cirrosi alcolica è stata considerata per anni indicazione controversa al trapianto di fegato sia per motivi etici, che clinici (12-14).

Regime di assistenza: outpatients, inpatients, DH, long term care, cure

primarie: quale è l'assistenza più appropriata? La tipologia assistenziale necessaria ai pazienti affetti da epatopatia alcol-correlata varia sensibilmente in base al grado di severità della patologia stessa.

Pazienti che presentano quadro compatibile con steatosi epatica di origine alcolica necessitano di regolare follow-up ambulatoriale, semestrale o annuale, con controllo degli esami ematochimici e valutazione ecografica. Qualora il paziente presenti invece quadro clinico compatibile con epatite acuta alcolica o con cirrosi epatica in fase di scompenso (versamento ascitico, peritonite batterica spontanea,

sanguinamento da varici gastro-esofagee) il ricovero in ambiente ospedaliero è necessario per poter offrire il trattamento adeguato.

Nel caso in cui si rendessero necessari interventi diagnostico/terapeutici di tipo invasivo (i.e biopsia epatica, paracentesi esplorativa o evacuativa, esofago-gastro-duodenoscopia) questi possono essere effettuati in regime ospedaliero di Day Hospital.

Epatopatia da alcol

Prevalenza: 170 dimissioni/100.000 abitanti/anno sono attribuibili a patologie alcol correlate

Patologie alcol correlate: steatosi epatica, epatite acuta alcolica, cirrosi epatica

Prevenzione: astensione definitiva dalle bevande alcoliche

Livello di assistenza: follow-up ambulatoriale per la steatosi alcol correlata; ricovero, anche in urgenza, per epatite acuta alcolica e cirrosi epatica scompensata

Epatopatie steatosiche non-alcol correlate

Steatosi epatica non-alcolica (NAFLD) e Steato-epatite non-alcolica (NASH)

La steatosi epatica non-alcolica (NAFLD), è una malattia caratterizzata dall'accumulo di grasso (steatosi) nel fegato, storicamente definita negativamente, cioè come non dovuta a cause virali, genetiche, da abuso alcolico o da altri fattori eziologici noti (1, 2). La soglia per cui viene definita "non-alcolica" è stata stabilita a livello internazionale (3) in 20-30 grammi di alcol al giorno, equivalenti a 2-3 bicchieri di vino o 2 "drinks" al giorno. La steatoepatite non-alcolica (NASH) è definita come un sottogruppo della NAFLD in cui la steatosi coesiste con il danno epatocellulare e la infiammazione. La NAFLD/NASH secondaria è rara nella popolazione adulta, non è associata ad insulino-resistenza (IR) e solitamente è dovuta a cause ormonali (deficit di GH, ipotiroidismo, policistosi ovarica) o a farmaci. Da qui in poi quindi si farà riferimento sempre alla NAFLD/NASH primaria. Questo gruppo di malattie (NAFLD/NASH), prima del 1980 valutate soltanto come

curiosità clinica, oggi vengono considerate le manifestazioni epatiche della sindrome metabolica e nella loro forma primaria sono quasi sempre associate alla presenza di IR e di tutte le manifestazioni fenotipiche della IR, e dei fattori metabolici di rischio riassunti nella tabella 1.

Tabella 1: Fattori di rischio metabolici associati alla NAFLD/NASH (da Ratziu e coll. (1) modificata)

- Sovrappeso (Indice di massa corporea o IMC > 25 kg/m²)
- Adiposità viscerale aumentata (Circonferenza vita > 94 cm negli uomini e 80 cm nelle donne)
- Iperensione arteriosa (TA >135/85 mmHg)
- Ipertrigliceridemia (Trigliceridi sierici > 1,7 mmol/L)
- Ipercolesterolemia HDL (HDL-colesterolo < 1 mmol/L negli uomini e < 1,3 mmol/L nelle donne)
- Iperferritinemia (Ferritina sierica > 350 µg/L)
- Familiarità di primo grado per obesità e/o diabete

Definendo quindi la NAFLD/NASH come “epatopatia dismetabolica”, oggi sappiamo che essa può essere associata ad altre epatopatie come le epatiti croniche virali (soprattutto HCV correlate) (4), le epatopatie alcoliche, la emocromatosi, e che la sua presenza può contribuire a peggiorare la storia naturale delle altre epatopatie (1, 5).

La prevalenza della NAFLD in Italia si aggira intorno al 25% nella popolazione dai 18 ai 75 anni (6). Si prevede che aumenterà nei prossimi anni, di pari passo con l'aumento della prevalenza dell'obesità, del diabete e della sindrome metabolica, di cui appunto è la manifestazione epatica (7). La prevalenza della NASH è meno nota e viene stimata variare dal 3 al 16% in Europa (8, 9) e verosimilmente non diversa in Italia. La prevalenza della NAFLD/NASH è più alta nei maschi (1), aumenta con l'età (5-10), aumenta in presenza di sovrappeso, obesità (11), soprattutto obesità viscerale, diabete, iperlipidemia, ipertensione arteriosa, sindrome metabolica (12-14) ed è più alta nelle popolazioni ispaniche rispetto ad

altre etnie (15).

Dati sulla incidenza della NAFLD/NASH sono pochi: in Italia si stima che ci siano 2 nuovi casi di NAFLD per ogni 100 abitanti per anno (16).

Dati sulla storia naturale derivano da studi a breve termine, per lo più non di popolazione fatti in centri europei o americani di secondo o terzo livello, che dimostrano come la NAFLD pura, senza infiammazione, sia sempre reversibile e raramente progredisca verso la NASH (17- 19). Al contrario una percentuale di pazienti con NASH variabile dal 15 al 35% può avere cirrosi già al momento della diagnosi (quando compare la cirrosi scompare la steatosi, quindi molte delle precedenti diagnosi di cirrosi criptogenetica oggi sappiamo essere cirrosi da cause dismetaboliche spesso associate al diabete o alla obesità) o comunque evolverà in cirrosi e, allo stesso modo, una percentuale variabile tra il 25 ed il 33% dei pazienti con cirrosi evolverà verso lo scompenso epatico o l'epatocarcinoma (HCC) (19-22).

Mortalità: la presenza di NAFLD/NASH aumenta la mortalità globale del 35-85%, quella epato-correlata di 9-10 volte, e quella per malattie cardiovascolari di almeno il doppio (22-26). Allo stesso modo, la percentuale di pazienti con NASH-cirrosi o cirrosi criptogenetica che viene sottoposta a trapianto, stando ai dati raccolti nel data-base UNOS, è passata dallo 0,1% degli anni 1995-2000 al 3,5% negli anni 2000-2005. Questi dati senza dubbio sottostimano la reale progressione della malattia verso la cirrosi o l'HCC in quanto molti di questi pazienti restano fuori dalle liste dei trapianti per l'età o per la presenza di comorbidità quali obesità, complicanze del diabete, malattie cardiovascolari o altri tumori.

La NAFLD/NASH si manifesta in modo subdolo e spesso asintomatico. Il paziente solitamente non accusa nulla se non un senso di peso in ipocondrio destro e la diagnosi di NAFLD viene fatta solitamente per un riscontro occasionale o di una alterazione di transaminasi o più spesso GGT (26, 27) o di un fegato grasso ("bright liver") alla ecografia. La diagnosi e il trattamento della NAFLD può essere fatta a livello ambulatoriale o di Day Service dallo specialista gastroenterologo, mentre per la diagnosi di NASH occorre ancora oggi la biopsia epatica e quindi la gestione passa a livello di Day Hospital. Spesso la prima manifestazione clinica del

paziente con NASH-cirrosi è lo scompenso epatico (nel 30-51% dei casi) (20, 21, 27, 28), o addirittura l'HCC, che comunque è più prevalente nei pazienti con diabete od obesità (28-32). In questo caso la gestione del paziente deve essere demandata a centri di 2° o 3° livello sempre però in stretta collaborazione con il medico di famiglia e lo specialista territoriale.

Epatopatie steatosiche non-alcol correlate

NAFLD–NASH

Prevalenza: NAFLD: circa il 25% della popolazione italiana tra 18-75 anni;

NASH: 3-16% in Europa

Incidenza: NAFLD 2 casi/100 abitanti /anno.

Distribuzione sesso-età: la prevalenza di NAFLD-NASH è più alta nei maschi e aumenta con l'età

Mortalità: NAFLD-NASH aumentano la mortalità globale del 35-85%

Prevenzione: educazione nutrizionale, stile di vita

Livello di assistenza: diagnosi in regime ambulatoriale/Day Hospital; follow-up ambulatoriale; ricovero per le complicanze (scompenso epatico, HCC)

Calcolosi Biliare

La calcolosi biliare è una patologia caratterizzata dalla presenza di calcoli nella cistifellea, nella via biliare principale (VBP) oppure nei dotti biliari intraepatici (litiasi intraepatica).

I calcoli biliari a loro volta si distinguono in base alla composizione biochimica che può determinare la provenienza. I calcoli della colecisti sono prevalentemente composti di colesterolo, mentre nella composizione biochimica dei calcoli della VBP prevale la bilirubina (1). I calcoli di bilirubina possono essere bruni, neri o misti.

I calcoli biliari possono essere singoli, multipli e di dimensioni assai variabili.

La calcolosi della colecisti nei paesi occidentali è la patologia più comune, con una prevalenza che varia dal 13% al 25% (2), ed è tra le patologie con più grande onere per il sistema sanitario nazionale, che maggiormente è dovuto alla chirurgia (3).

L'incidenza della calcolosi della colecisti in Italia è stimata al 0.67% all'anno, con prevalenza per il sesso femminile (0.66% annui per gli uomini e 0.81% annui per le donne), di età compresa tra i 30 e 79 anni (4). L'incidenza della calcolosi della colecisti in Italia aumenta con l'età delle persone. I calcoli della colecisti sono prevalentemente composti da colesterolo.

I calcoli della VBP sono classificati in base alla loro origine: 1) calcoli primari della VBP, che si formano nella VBP; 2) calcoli provenienti dalla colecisti e migrati nella VBP; e 3) calcoli della VBP migrati dalle vie biliari intraepatiche a oppure coesistenti con calcolosi intraepatica. I calcoli che originano nella VBP sono prevalentemente composti da bilirubina.

L'incidenza della calcolosi primaria della VBP e della calcolosi intraepatica in Italia è bassa, come nel resto dei paesi occidentali. In circa 70% della calcolosi intraepatica coesiste calcolosi della VBP (5). La calcolosi intraepatica è endemica nell'Asia dell'est (6). La maggior parte dei calcoli intraepatici sono calcoli di bilirubina bruni, e sono relativamente ricchi di colesterolo.

La formazione di calcoli biliari dipende da molti fattori che si dividono in costituzionali ed ambientali. I principali fattori di rischio per la calcolosi della colecisti in Italia sono il sesso femminile, l'età, l'obesità e le dislipidemie, associati o meno alla presenza di diabete mellito, ulcera peptica, malattie cardiovascolari, la sindrome metabolica e cirrosi epatica (4). I fattori ambientali modificabili (ambientali) sono rappresentati dalla dieta, l'attività fisica, la rapida perdita di peso e l'obesità. I fattori costituzionali (non modificabili) sono l'età, il sesso femminile, la genetica, e l'etnia.

La nutrizione parenterale totale è un ulteriore noto fattore di rischio per lo sviluppo di microlitiasi (fango biliare) e calcoli della colecisti, insieme alla colecistite alitiasica (7). Alcune malattie come il la cirrosi epatica, la malattia di Crohn, la sindrome dell'intestino irritabile, la fibrosi cistica e l'infezione da HCV possono

altrettanto essere associate alla calcolosi biliare. L'uso di alcuni farmaci come l'Octreotide, Ceftriaxone e le statine è stato inoltre associato alla calcolosi biliare. La patogenesi della litiasi biliare intraepatica e della VBP è abbastanza complessa ed è probabilmente dovuta alla combinazione di stasi biliare, infezioni biliari, malnutrizione e infezioni parassitarie (8, 9).

La calcolosi della cistifellea è caratterizzata da una alta frequenza (più del 70%) di casi asintomatici e ha una bassa mortalità (10). L'aumento della frequenza dei casi asintomatici è stato riconducibile alla facile disponibilità dell'ecografia epatica.

La sintomatologia della calcolosi biliare può variare estremamente varia: da lievi disturbi dispeptici alla colangite acuta suppurativa potenzialmente letale. Nella maggior parte dei casi sintomatici, essa si manifesta con dolore prevalentemente in ipocondrio destro associato o meno a febbre, nausea e vomito della durata da poche ore ad alcuni giorni.

La colecistectomia laparoscopica (CL) è attualmente il trattamento di scelta per i pazienti sintomatici affetti da litiasi della colecisti. La CL in elezione ha pressoché completamente sostituito la colecistectomia a cielo aperto, offrendo rapido recupero, meno dolore e ridotta degenza ospedaliera. La CL ha bassa morbilità e mortalità quasi nulla.

Le cure alternative per la litiasi della colecisti come gli acidi biliari e la Litotrixxia Extracorporea ad Onde d'urto (ESWL) sono obsolete (11, 12).

La CL è indicata anche nei pazienti asintomatici, ma con particolari condizioni come: colecisti "a porcellana", calcoli maggiori di 3 cm o presenza di polipi della cistifellea (13-15). Nonostante le chiare indicazioni, c'è evidenza di un aumento ingiustificato della procedura per i pazienti asintomatici e senza una delle suddette condizioni (16).

L'introduzione della Colangio-Pancreatografia Retrograda Endoscopica (CPRE) con sfinterotomia biliare nel 1974 ha aperto una nuova era nel trattamento non chirurgico della litiasi della VBP. Questo approccio è attualmente il cardine nella gestione di questo tipo di calcoli.

I calcoli più piccoli di 1 cm con via biliare anatomicamente normale sono considerati "di routine", perché nel più del 85% possono essere trattati con

sfinterotomia endoscopica biliare ed estrazione con le classiche tecniche di cestello e/o palloncino (17).

Approssimativamente da 10% al 15% dei pazienti con questo tipo di patologia hanno calcoli che non possono essere estratti con sfinterotomia biliare standard e cestello/palloncino; questi calcoli sono generalmente più grandi di 1 cm, impattati e/o siti prossimalmente a stenosi della VBP oppure associati a diverticoli duodenali che rendono difficile la sfinterotomia biliare (18).

Nei casi di calcolosi difficile della VBP, possono essere applicate tecniche supplementari come: litotrissia meccanica intrabiliare, litotrissia elettroidraulica, litotrissia laser, la ESWL, coledoscopia con litotrissia intraduttale, colangioscopia per-orale diretta e dilatazione della sfinterotomia con pallone (fino a 20 mm).

L'approccio chirurgico nella litiasi della VBP in elezione è raro.

I pazienti con sospetta calcolosi del coledoco devono essere indirizzati alla CPRE sulla base di una valutazione gastroenterologica clinico-biochimica e strumentale (ecografia addominale); i pazienti che sulla base di questo screening risultino a rischio intermedio-alto di calcolosi del coledoco dovrebbero essere valutati con ecoendoscopia bilio-pancreatica che permette di selezionare per la sfinterotomia con minima invasività solo i pazienti che effettivamente hanno calcolosi del coledoco. L'ecoendoscopia ha dimostrato un' accuratezza diagnostica per identificare la calcolosi coledocica attorno al 95% (19,20) evitando un numero considerevole di procedure diagnostiche invasive, cioè CPRE non necessarie. Questo decisivo vantaggio biologico è ottenuto senza costi addizionali, consentendo anzi un risparmio economico (20).

La CPRE viene utilizzata con le medesime tecniche anche per la litiasi intraepatica, prima di un eventuale intervento chirurgico. I pazienti affetti da litiasi intraepatica e candidati a questo tipo di trattamento devono essere accuratamente scelti e studiati prima di qualsiasi manovra endoscopica. La chirurgia rimane tuttora il trattamento di scelta qualora l'approccio endoscopico risulti infruttuoso.

Calcolosi biliare

Prevalenza: calcolosi della colecisti: 13-25%

Incidenza : 0.67%/anno; 0.81% nel sesso femminile; 0.66% sesso maschile; aumenta con l'età. Calcolosi del coledoco e intraepatica: bassa incidenza

Livello di assistenza: ricovero, anche in urgenza per calcolosi coledocica con ittero e/o colangite, o per colecistite acuta; per eseguire colecistectomia laparoscopica nella calcolosi coledocica sintomatica e/o CPRE con sfinterotomia biliare per calcolosi della via biliare principale

Epatopatie autoimmuni ed immunomediate

Epatite autoimmune

Come implicito nella definizione, l'epatite autoimmune (AIH) è caratterizzata da un danno epatocitario infiammatorio suscettibile di evoluzione in fibrosi ed insufficienza epatica ed accompagnato da anomalie immunologiche caratteristiche. Dalle originariamente enfatizzate descrizioni di "epatite lupoide" presentantisi in giovani donne con disturbi endocrini ed ipergammaglobulinemia (1), studi epidemiologici moderni (peraltro confinati a popolazioni di stretta origine anglosassone) hanno mostrato un picco di presentazione di AIH in donne tra 40 e 60 anni (2).

Classificazione serologica AIH di tipo 1 è caratterizzata dalla positività per l'anticorpo anti-muscolo liscio (SMA) e/o anti-nucleo (ANA) ed è la più diffusa; AIH di tipo 2, presenta positività per il liver-kidney microsome (LKM); AIH di tipo 3 è accompagnata da anticorpi contro i solubili liver antigens (3).

Epidemiologia In termini generali, i pazienti di AIH di tipo 1 sono al 70% femmine di età disparate. La prevalenza, nelle aree occidentali/occidentalizzate, si aggira su 1:5.000-1:10.000. Nell'esperienza di un singolo centro italiano (4), di 86 pazienti iniziali, 68% si presentavano con un pattern cronico, 26% con una malattia acuta, mentre il rimanente 6% era asintomatico. In una nostra recente revisione di 511 diagnosi biotipiche, la AIH figurava nell'1.7% (5). L'AIH di tipo 2, come l'AIH di tipo 1, privilegia il sesso femminile ma esordisce spesso in età pediatrica.

Storia naturale Non trattata, la AIH presenta percentuali di sopravvivenza, a 5 e 10 anni, di 50 e 10% rispettivamente. Circa 30% degli adulti presenta cirrosi istologica alla diagnosi; la spettanza di vita – se trattata - è calcolata intorno a 80-93% a 10 anni (3 - 6).

Malattie associate o overlap syndromes La probabile presenza di circuiti immunopatogenetici a valenza multipla in AIH costituisce il legame bench-to-bedside per spiegare le associazioni poli-patologiche di AIH. Fino al 16% dei pazienti AIH può sviluppare una IBD; mentre IBD può essere presente nel 75% dei pazienti con colangite sclerosante (PSC) (7). Il legame tra AIH e PSC è ulteriormente dimostrato dagli studi pediatrici (8): 50% dei bambini seguiti al King's College per AIH mostrava dati radiologici o istologici compatibili con PSC. Vi è la attuale percezione che PSC possa essere preceduta da AIH in molti pazienti, derivandone la raccomandazione di ricercare anomalie biliari specie nei pazienti con AIH resistente alla terapia immunosoppressiva, in modo da decidere tempestivamente di introdurre l'acido biliare sintetico in terapia.

Terapia Le basi terapeutiche di AIH sono state stabilite negli anni 70 (9). Induzione con prednisone 50-60 mg/die per 7-15 giorni; quindi scalare di 5-10 mg la settimana, accompagnato da sovrapposizione ad azatioprina 100 mg/die. Ci si attende una percentuale di remissione da questo regime di circa 80%. La ricaduta dopo sospensione della terapia di mantenimento è alta, e quasi del 100% nella AIH tipo 2.

Con il regime immunosoppressivo convenzionale l'80-90% dei soggetti affetti da AIH è controllabile ambulatorialmente. L'elevato impatto di effetti collaterali degli steroidi e degli immunosoppressori richiede un monitoraggio frequente e accurato. Il mancato o l'inadeguato controllo della patologia può portare all'evoluzione in cirrosi, quindi all'aggravamento dei pazienti, ed a un maggiore assorbimento di risorse assistenziali. A dispetto di tutte le misure, un 10% di questi pazienti richiederà il trapianto come salvavita (10). Si calcola che i pazienti AIH rendono conto del 5% circa delle richieste di trapianto. L'indicazione si pone davanti ad un MELD >16; le sopravvivenze a 1 e 5 anni sono di 90-80%. Le ricadute si attendono in una percentuale di 17-42% a 5 anni, e vanno distinte dai casi di AIH de-novo.

Epatite autoimmune

Prevalenza: AIH tipo 1, 1/5.000-10.000 (aree occidentali)

Sesso: 70% femmine di età disparate; anche AIH tipo 2 prevale nel sesso femminile (esordio pediatrico)

Livello di assistenza: per la diagnosi e terapia di induzione: ricovero ospedaliero; controllo ambulatoriale a lungo termine per regime immunosoppressivo

Cirrosi biliare primitiva

La cirrosi biliare primitiva (CBP) è una epatopatia autoimmune ad impronta colestatica che colpisce prevalentemente il sesso femminile, caratterizzata dalla distruzione immunomediata dei dotti epatici interlobulari e settali. Essa viene spesso diagnosticata in fase completamente asintomatica per il riscontro occasionale di indici di colestasi aumentati. Se la malattia progredisce si possono sviluppare astenia e prurito – spesso invalidanti- e tutte le complicazioni della cirrosi (1,5).

Classificazione serologica La CBP è caratterizzata dalla positività per l'anticorpo anti-mitocondrio (AMA) presente in oltre il 90% dei soggetti affetti, per il restante 10% la diagnosi si basa oltre che sulle lesioni istologiche tipiche, sull'eventuale riscontro in circolo di anticorpi anti-nucleo (ANA) e/o IgM elevate (2,3).

Epidemiologia La CBP colpisce prevalentemente soggetti di sesso femminile (95%) di età compresa fra i 30 e i 65 anni, mentre non sono mai stati segnalati casi di pertinenza pediatrica (4).

Sebbene non siano disponibili dati italiani di incidenza e prevalenza appare chiaro che:

- incidenza e prevalenza della malattia sono aumentate nell'ultimo ventennio di 5-7 volte

- UK: incidenza 0,6/100.000 abitanti/anno (1976) => 3,2/100.000 abitanti/anno (1994)
- UK: prevalenza 5,4/100.000 abitanti (1976) => 34,5 /100.000 abitanti (1994)
- i paesi dell'area mediterranea presentano prevalenze circa 5 volte inferiori (6,2/100.000 abitanti)
- esiste per la CBP , come di altre patologie autoimmuni, una deriva da nord al sud dell' Europa, rendendola una patologia di non inusuale riscontro anche in Italia

Storia naturale La storia naturale è lenta, si stima che il tempo che intercorre fra la diagnosi di CBP in fase iniziale e la morte correlata alla malattia si collochi fra i 35 e i 40 anni. La mortalità è correlata allo scompenso epatico, più raramente allo sviluppo di epatocarcinoma, che, proprio per la prevalenza della CBP nel sesso femminile, risulta meno frequente rispetto a quanto osservabile nelle epatopatie virus-indotte o da accumulo. Un progressivo incremento della bilirubina prelude allo scompenso epatico. Il sanguinamento da varici esofagee può essere un evento precoce e spesso si verifica anche in assenza di una compromissione funzionale epatica, per questa ragione la mortalità correlata al sanguinamento è nelle CBP inferiore a quanto osservato nelle altre epatopatie (5, 6) .

Malattie associate o overlap syndromes Come per l'AIH, la probabile presenza di circuiti immunopatogenetici a valenza multipla, costituisce il legame per spiegare le associazioni poli-patologiche della CBP. La malattia si associa frequentemente ad altre patologie a sfondo autoimmune: Sicca Syndrome (32-70%), Fibrosi Polmonare (29-39%), CREST syndrome (30-35%), Sclerosi Sistemica (7-12%), Artrite Reumatoide (10%), Tiroidite Autoimmune (10%), Malattia Celiaca (6%) (1,6). L'osteoporosi, a ragione della prevalenza nel sesso femminile, rappresenta una complicanza frequente della CBP (15-52%): in età postmenopausale essa è fortemente condizionata dai fattori che normalmente la condizionano in tale fascia

di età , in età premenopausale la sua insorgenza è condizionata dalla severità della CBP (7,8).

Terapia Non essendone nota la causa, non esiste una terapia eziologica in grado di arrestarne la progressione, esiste tuttavia la possibilità attraverso l'impiego di acido Ursodesossicolico (UDCA) di ridurre il danno determinato dai sali biliari che si accumulano a livello intraepatico. Sebbene non risolutiva, la terapia con UDCA è in grado di rallentare la già lenta progressione della malattia e di ridurre la mortalità. Si è stimato che, quando l'UDCA induce una riduzione dei livelli di fosfatasi alcalina superiore al 40% rispetto ai livelli basali, la sopravvivenza dei pazienti a 14 anni è comparabile a quella dei soggetti sani (9). L'UDCA è virtualmente privo di effetti collaterali e viene assunto a domicilio, richiedendo i pazienti visite di controllo semestrali o annuali.

La terapia dell'osteoporosi richiede i presidi impiegati nelle altre forme di osteoporosi (supplementazioni di Calcio e Vitamina D ± Bifosfonati) (7). Il prurito può essere controllato con l'impiego di Colestiramina , che chela i sali biliari, o Rifampicina, che ne incrementa il metabolismo. Non esiste una terapia codificata per il trattamento dell'astenia.

Nonostante l'impiego di UDCA una quota di pazienti evolve verso la cirrosi, le sue complicanze e l'insufficienza epatica con maggiore assorbimento di risorse assistenziali e necessità di ricoveri ripetuti. L'indicazione al trapianto viene posta quando siano presenti segni clinici di scompenso, i livelli di bilirubina superino stabilmente i 5mg/dl, i livelli di albumina scendano al di sotto di 2,8 gr/dl , in presenza di prurito intrattabile o di fratture patologiche ricorrenti (6). Nonostante la relativa rarità della CBP (prevalenza circa 100 volte inferiore rispetto a quella dell'HCV) , insieme alla colangite sclerosante primitiva, rappresenta in Europa l'indicazione per il trapianto di fegato nell'11% dei casi (cirrosi e HCV e HBV combinate: 70%) (10). Non essendovi il rischio di reinfezione, i dati di sopravvivenza sono particolarmente favorevoli (90% a 5 anni). Esiste un rischio di recidiva istologica di malattia, ma privo di significato clinico (11).

Cirrosi biliare primitiva

Prevalenza e incidenza sono aumentate 5-7 volte. Nei paesi di area mediterranea la prevalenza è 6,2/100.000 abitanti.

CBP interessa prevalentemente il sesso femminile (95%) in età compresa tra 30 e 65 anni.

Malattie associate: sono molto frequenti (fino al 70% dei casi)

Livello di assistenza: per la diagnosi, Day Hospital; controllo ambulatoriale a lungo termine; ricovero ospedaliero per le complicanze

Colangite sclerosante primitiva

La colangite sclerosante primitiva (CSP) è una epatopatia immunomediata ad impronta colestatica caratterizzata dalla fibrosi oblitterante dei dotti biliari intra- ed extra-epatici. Essa può essere occasionalmente diagnosticata in fase asintomatica per il riscontro di indici di colestasi aumentati, ma più spesso in relazione ad episodi di colangite acuta. Progredendo, la malattia sviluppa tutte le complicanze della cirrosi e si associa ad una elevata incidenza di colangiocarcinoma (1-2)

Diagnosi Sebbene gli anticorpi anti-citoplasma dei neutrofili siano presenti in circa il 65% dei soggetti affetti da CSP, tali anticorpi sono scarsamente specifici dal momento che si riscontrano frequentemente anche in soggetti affetti da epatite autoimmune (55%). La diagnosi di CSP si basa sulla morfologia dell'albero biliare che alla colangiografia magnetica appare alterato per la presenza di stenosi e dilatazioni (3). Circa il 10% dei pazienti affetti da CSP, non presenta modificazioni a carico dei dotti biliari maggiori, ma solo un coinvolgimento microscopico dei dotti interlobulari e settali, tale forma di CSP viene definita CSP dei piccoli dotti (4). E' cruciale estrapolare fra i soggetti che presentano un quadro radiologico di CSP, quelli in cui sono riconoscibili momenti eziopatogenetici potenzialmente trattabili, in particolare la Colangite Autoimmune IgG4 associata, che frequentemente si associa alla pancreatite autoimmune e che risponde alla terapia steroidea (5).

Epidemiologia La CSP colpisce prevalentemente il sesso maschile (Maschi/femmine: 2/1), di età compresa fra 1 e i 90 anni (età media di insorgenza 40 anni) (6).

Non sono disponibili dati italiani di incidenza e prevalenza, ma la malattia in Europa ha una incidenza e prevalenza di circa 10 volte inferiore a quella della Cirrosi Biliare Primitiva.

- incidenza : Spagna 0,07/100.000 abitanti/anno, USA 0,9, UK 0,91, Norvegia 1,31
- prevalenza: Galles 12,7/100.000, Norvegia 8,5, USA 20,9
- esiste per la CSP , come per l'AIH, la CBP e altre patologie autoimmuni, una deriva da nord al sud dell' Europa, rendendola una patologia di non inusuale riscontro anche in Italia

Storia naturale Rispetto alla Cirrosi Biliare Primitiva la CSP ha una storia naturale più breve e complessa. La sopravvivenza media è stimata in 9,6-11,9 anni ed è condizionata dalla insorgenza di colangiti, colangiocarcinoma e cancro del colon-retto (CRC). Come per la CBP, un progressivo incremento della bilirubina prelude allo scempenso epatico (7-8).

Malattie associate o overlap syndromes Il 30-90% dei soggetti affetti da CSP è affetto da Malattie Infiammatorie Intestinali (prevalentemente Colite Ulcerosa (UC), meno frequentemente Malattia di Crohn con interessamento colico). Di converso il 2,4-7,5% dei soggetti affetti da UC è affetto da CSP, con prevalente – se non esclusivo – coinvolgimento dei piccoli dotti biliari. A fronte di un rischio di CRC del 16% nella UC, il rischio di CRC nella UC associata a CSP aumenta di circa 3 volte (45%) (9-10).

La CSP predispone ad episodi di colangite acuta infettiva ricorrente (33%) (11), colangiocarcinoma (rischio long-life: 10-30%), la cui diagnosi in fase precoce è difficile, per la difficoltà di discriminare radiologicamente la stenosi neoplastica dalla stenosi infiammatoria, e la cui prognosi è estremamente infausta (12-13).

Terapia Non esiste un trattamento medico codificato per la CSP, l'UDCA, il cui impiego potrebbe trovare un rationale nella riduzione del danno epatico indotto

dall'accumulo di sali biliari, non è in grado di modificare la storia naturale della malattia. Nondimeno l'impiego di UDCA sembra ridurre di circa 4 volte l'incidenza di CRC nei soggetti affetti da UC e CSP. Gli steroidi sono dotati di efficacia marginale e solo quando la CSP presenta le stimate di overlap con l'epatite autoimmune, viceversa l'instillazione endobiliare di steroidi è gravata da un incremento del rischio di colangite. Altri farmaci immunosoppressori (Micotenolo, Etanercept, Metotrexate, Ciclosporina, FK506, Tacrolimus), antifibrotici (Colchicina, Penicillamina) o stimolatori del metabolismo dei sali biliari (Fibrati) si sono dimostrati inefficaci o marginalmente capaci di migliorare il profilo biochimico della malattia (14).

Quando non complicata la malattia non necessita di ricovero ospedaliero, che invece si rende necessario per il trattamento endoscopico o percutaneo delle stenosi biliari dominanti o per la terapia degli episodi di colangite: globalmente le necessità di ospedalizzazione della CSP sono nettamente superiori rispetto a quelle delle altre epatopatie autoimmuni (AIH, CBP).

L'indicazione al trapianto di fegato si pone quando compaiono le manifestazioni cliniche della cirrosi, ma, indipendentemente da queste, l'indicazione può essere posta in caso di colangiti acute ricorrenti refrattarie alla terapia e di prurito intrattabile. Sebbene inferiore a quella della CBP, la sopravvivenza a 5 anni è buona (78-85%), a 10 anni la sopravvivenza si può ridurre fino al 58% per rischio di recidiva di malattia (15-16).

Colangite sclerosante primitiva

Prevalenza e incidenza: 10 volte inferiori a quelli di CBP (non esistono dati italiani)

Distribuzione per sesso ed età: rapporto M/F 2/1; età media di insorgenza 40 anni

Malattie associate: Il 30-90% dei pazienti con CSP è affetto da malattie infiammatorie intestinali (prevalentemente colite ulcerosa); 2,4-7,5% dei soggetti con colite ulcerosa è affetto da CSP

Il rischio di cancro del colon retto nei pazienti affetti da colite ulcerosa associata a CSP aumenta di circa 3 volte (45%) rispetto al rischio dei pazienti affetti dalla sola colite ulcerosa (16%)

Morbilità: colangite acuta infettiva ricorrente (33% dei casi); colangiocarcinoma (10-30%)

Sopravvivenza: è condizionata dalla insorgenza di colangiti

Livello di assistenza: diagnosi in Day Hospital/ricovero ordinario; follow-up ambulatoriale a lungo termine; ricovero, anche in urgenza, per CSP complicata

Emocromatosi ereditaria

Il ferro è un elemento essenziale per la sopravvivenza cellulare essendo implicato in diversi processi cellulari, quali la respirazione mitocondriale, il legame dell'ossigeno con la mioglobina e con l'emoglobina. L'eccesso di ferro è tuttavia tossico per l'organismo e l'elevato assorbimento di questo metallo a livello della mucosa gastrointestinale porta ad un suo eccessivo deposito nelle cellule parenchimali del fegato, del cuore, del pancreas e di altri organi. Tale sovraccarico è osservabile con l'aumento del valore di saturazione della transferrina (proteina di trasporto del ferro nel sangue) e del livello di ferritina (riserva organica del ferro a livello epatico) nel siero. Dal sovraccarico marziale deriva un danno cellulare e tissutale, fibrosi e insufficienza funzionale, fino ad arrivare a cirrosi epatica (con suscettibilità all'epatocarcinoma che si manifesta con un'incidenza comparabile a quella di cirrosi di altra eziologia), diabete, cardiopatia, ipogonadismo, artrite e iperpigmentazione cutanea.

Ad oggi sono noti quattro tipi di emocromatosi ereditaria (Tabella 1), di cui tre a trasmissione autosomica recessiva ed uno dominante.

Delle quattro forme citate, quella epidemiologicamente più rilevante (circa il 90% dei casi) in occidente è il tipo I, autosomica recessiva, caratterizzata dalla presenza di una doppia mutazione a carico del gene HFE (C282Y +/+) con sostituzione di una cisteina con una tirosina in posizione 282. Questa condizione può derivare o da un matrimonio tra un omozigote ed un eterozigote oppure

dall'unione di due eterozigoti (forma pseudodominante). E' di grande interesse clinico considerare che l'espressione fenotipica della malattia è variabile in altre parole vi possono essere soggetti omozigoti che non sviluppano la malattia.

Di converso l'espressione clinica della malattia viene anticipata e/o aggravata dalla presenza di cofattori quali l'abuso alcolico, la presenza di tratto talassemico, la sindrome metabolica e la concomitante infezione virale da virus epatitici. Una seconda mutazione descritta nel tipo I è la H63D che coinvolge un gene minore con sostituzione di una istidina con l'acido aspartico in posizione 63 (H63D) ed infine la S65C con sostituzione della serina con una cisteina in posizione 65. In Italia, queste mutazioni sono presenti solo nel 65% dei pazienti, con marcate differenze a seconda dell'origine geografica dei soggetti e con un'incidenza più bassa nel Sud (30%), a dimostrazione di una marcata eterogeneità genetica della malattia nel nostro Paese.

La mutazione H63D, sempre in omozigosi, porta al caratteristico fenotipo dell'emocromatosi solo nel 5% dei casi e con un sovraccarico di ferro meno pronunciato.

Altre mutazioni di HFE sono rare o presenti in aree geografiche specifiche, sono riscontrate spesso solo in un singolo paziente o in una singola famiglia e nella maggioranza dei casi sono associate in eterozigosi con la mutazione C282Y.

L'emocromatosi è un'affezione relativamente comune nella popolazione caucasica, la cui frequenza nelle popolazioni di origine nord europea varia da 1 a 3 casi su 1000 individui.

Diagnosi L'individuazione della malattia è fondamentale esistendo un trattamento terapeutico efficace in grado di impedire lo sviluppo delle complicanze cliniche e conferire una normale aspettativa di vita.

La malattia nella forma fenotipicamente completamente espressa è divenuta sempre più rara e la diagnosi viene posta precocemente o addirittura prima di ogni possibile manifestazione clinica. Questo anticipo diagnostico è legato alla diffusione degli esami di laboratorio che comprendono la sideremia e la transferrina e allo screening genetico dei familiari di primo grado dei probandi. Oltre agli esami routinari epatici l'esame più importante è rappresentato dalla

misurazione della sideremia e della transferrinemia per ottenere la percentuale di saturazione della transferrina, che si ottiene dal rapporto sideremia/ transferrinemia per 1.42. Il valore normale è inferiore al 45%; ove superiore si procede al dosaggio della ferritinemia (valori normali : 200 µg/L (donne), < 350 µg/L (uomini)) che riflette l'entità dei depositi ferrici.

In presenza di una saturazione della transferrina e di una ferritina elevate si procede alla determinazione del genotipo.

La biopsia epatica va riservata ai soggetti che abbiano un aumento delle transaminasi e una ferritina superiore a 1000 ng/mL essendo dimostrata l'assenza di danno epatico per valori di ferritina inferiori. La disponibilità del frustolo epatico permette di misurare con precisione la concentrazione epatica di ferro (*HIC hepatic iron concentration*) significativamente correlata alla entità dei depositi marziali totali corporei e di valutare il grado di danno parenchimale epatico.

In presenza di una espressione fenotipica di emocromatosi e in assenza di una mutazione C282Y si dovrà procedere alla ricerca di altre mutazioni , molto più rare (HJV; *hemojuvelin*; HAMP, *hepcidin antimicrobial peptide*, che presiede alla sintesi dell'epcidina; TfR2 che regola l'uptake del ferro e regola la sintesi di epcidina ed infine SLC40A1 che regola il rilascio del ferro dai macrofagi e dagli enterociti), riservata a centri di riferimento terziari.

Trattamento Per rimuovere l'eccesso di ferro e/o prevenirne l'accumulo la terapia consolidata è rappresentata dai salassi considerando che ad una rimozione di 400-500 mL di sangue intero corrisponde una rimozione di 200-250 mg di ferro. Nei malati più severi è possibile usare l'eritrocitoferesi che permette di reinfondere il plasma al paziente.

Di efficacia largamente inferiore e da utilizzare solo in casi rari selezionati l'uso dei chelanti orali. La prognosi della malattia dipende dallo stadio in cui essa viene diagnosticata. I pazienti identificati in fase precirrotica e trattati adeguatamente hanno una normale aspettativa di vita. La presenza di cirrosi alla diagnosi rappresenta un fattore prognostico negativo perché l'incidenza di epatocarcinoma è paragonabile a cirrosi di altra eziologia, anche qualora si sia ottenuta la deplezione marziale con i salassi. La presenza di cofattori come l'infezione da

HBV/HCV , l'abuso alcolico cronico e l'età superiore a 55 anni aumentato il rischio di sviluppo di epatocarcinoma nei pazienti con cirrosi alla diagnosi.

Tabella 1 Genetica dell'emocromatosi classificazione secondo OMIM (Online Mendelian Inheritance in Man database)

	Emocromatosi HFE	Emocromatosi Giovanile		Emocromatosi TfR2-correlata	Emocromatosi Fp-correlata
	Tipo 1	Tipo 2a	Tipo 2b	Tipo 3	Tipo 4
OMIM					
Gene (cr.loc.)	<i>HFE</i> (6p21.3)	<i>HJV</i> (1q21)	<i>HAMP</i> (19q13.1)	<i>TfR2</i> (7q22)	<i>SLC40A1</i> (2q32)
Prodotto	HFE	emojuvelina epcidina		TfR2	Ferroportina
Eredità	Aut. Rec.	Aut. Rec.		Aut. Rec.	Aut. Dom.

rcannizzaro 11/6/11 11:46
Formatted: Portuguese (Brazil)

Emocromatosi ereditaria

Prevalenza: 1-3 casi/1000 abitanti (popolazioni di origine nord europea)

Sopravvivenza: se diagnosi in fase precirrotica e trattamento adeguato: normale aspettativa di vita

Livello di assistenza: ambulatoriale o Day Hospital se biopsia epatica per la diagnosi; follow-up clinico-strumentale a lungo termine

Cirrosi epatica

La cirrosi del fegato è la più comune causa di insufficienza epatica ed è il risultato di ripetuti o prolungati episodi di danno e necrosi epatocellulare. La cirrosi rappresenta lo stadio terminale di alterazione morfo-funzionale diffusa del fegato e riconosce una molteplicità di eziologie: virale (infezione cronica da HBV ed HCV), tossica (abuso cronico di alcool), metabolica (emocromatosi, malattia di Wilson, deficit di α 1-antitripsina, etc.), immunologica (epatite cronica autoimmune, cirrosi biliare primitiva, colangite sclerosante). Con qualsiasi eziologia, il danno ripetuto o persistente risulta in un processo di permanente alterazione della architettura epatica, caratterizzato da anomala rigenerazione nodulare degli epatociti associato a fibrosi (1).

Epidemiologia In Italia, dati ISTAT indicano più di 21.000 decessi annui a causa di cirrosi o di carcinoma epatocellulare associato a cirrosi (anno 2002), con un trend in lieve decremento. Il nostro paese presenta valori di mortalità per cirrosi epatica tra i più elevati nell'Europa occidentale (secondi solo alla Germania), che si attestano su una cifra media di 20 decessi ogni centomila abitanti all'anno, vale a dire circa 55 decessi al giorno su base nazionale.

La cirrosi è una malattia subdola. Si stima, per esempio, che nella maggioranza dei soggetti infettati da HCV sia necessario un intervallo temporale superiore ai 20-30 anni prima che si manifestino le complicanze cliniche della cirrosi.

Mortalità Si rileva inoltre che la mortalità per cirrosi epatica incide in maniera preponderante nella fascia di età giovanile-adulta (25-60 anni), rispetto alle malattie croniche più comuni che colpiscono altri organi e mostrano una netta prevalenza nelle età più avanzate (i.e., enfisema polmonare, scompenso cardiaco congestizio, cardiopatia ischemica, insufficienza renale cronica, etc.). La mortalità per cirrosi epatica in Italia è pressoché doppia negli uomini rispetto alle donne (2). La sopravvivenza a 3 anni dalla diagnosi nei pazienti cirrotici stratificati per classe di Child-Pugh (3) appare essere del 85% nella classe A (compenso della malattia epatica), del 54% nella classe B e del 42% nella classe C (in genere associata alla presenza di ascite, ittero ed encefalopatia porto-sistemica) (4).

Storia naturale Una revisione sistematica della letteratura sugli studi di storia naturale della cirrosi ha riportato la frequenza di progressione dei pazienti dallo stadio di compenso (assenza di ascite, encefalopatia, ittero, e sanguinamento da varici esofago-gastriche – classe A di Child-Pugh) a quello di scompenso epatico (4). Tale transizione avverrebbe nel 5-7% dei pazienti per anno. In particolare i pazienti con varici ma senza ascite né sanguinamento, avrebbero un passaggio agli stadi successivi del 10% per anno. I pazienti con ascite con o senza varici ma che non abbiano mai sanguinato avrebbero una mortalità ad un anno del 20%. Infine i pazienti con emorragia da varici con o senza ascite avrebbero una mortalità del 57% ad un anno (4).

Non va inoltre dimenticato che lo sviluppo di carcinoma epatocellulare (HCC) è la prima causa di morbilità nelle cirrosi virus-correlate (20% nel totale dei cirrotici post-virali e con massima incidenza nei casi di infezione mista HCV/HBV) e rappresenta la principale causa di morte in tale coorte di pazienti (dal 54 al 70% in tutti i pazienti cirrotici post-virali) (5).

Presentazione clinica Per quanto riguarda le situazioni cliniche di emergenza od acuzie che possono presentarsi nel paziente con cirrosi epatica, queste si limitano fondamentalmente alla comparsa di encefalopatia porto-sistemica (in modo acuto o ricorrente) ed al sanguinamento da rottura delle varici esofago-gastriche.

L'encefalopatia è presente nel 12% dei pazienti che presentano un primo scompenso ascitico ed è osservata nel 62% dei pazienti ricoverati per un episodio di emorragia digestiva da rottura di varici (6). Nel complesso, la sopravvivenza di pazienti cirrotici con encefalopatia in atto (non necessariamente al primo episodio) è risultata del 68% a un anno e del 43% a tre anni (4). Per quanto riguarda la frequenza delle varici nei pazienti con cirrosi epatica, al momento della diagnosi di cirrosi sono presenti varici esofago-gastriche in 60% dei pazienti scompensati e 30% di quelli compensati. Dal 20 al 40% dei cirrotici non trattati farmacologicamente sanguinano da varici entro i primi due anni di osservazione. L'emorragia digestiva rappresenta direttamente almeno un quinto delle cause di morte in pazienti cirrotici e la mortalità acuta (entro 30-45 giorni) dopo un

sanguinamento varicoso si è ridotta in questi ultimi anni dal 50% a circa il 20-25% (7).

In genere, il cronico deterioramento della funzione epatica nel paziente cirrotico si manifesta con insorgenza di ittero e/o progressione di sub-clinica ritenzione renale di sodio ed acqua in accumulo manifesto di ascite (8). Essendo l'iperbilirubinemia un dato considerato nel calcolo stesso dello score di Child-Pugh, si faccia riferimento alle frequenze di scompenso della malattia cirrotica compensata che si sono fornite poc'anzi. Tali numeri corrispondono a grandi linee, per quanto detto, con la storia naturale della comparsa di ascite: almeno il 50% dei pazienti affetti da cirrosi va incontro a questa complicanza durante la propria vita. La comparsa di ascite nel cirrotico è, ovviamente, un segno prognostico negativo: infatti la sopravvivenza media si riduce approssimativamente da circa 10 anni a 2-4 anni (4).

Terapia Per quanto attiene il management del paziente affetto da cirrosi epatica, quanto segue prescinde da considerazioni circa il trattamento dell'agente eziologico della epatopatia o circa il timing di candidatura al trapianto epatico, argomenti oggetto di altri capitoli.

Il paziente cirrotico compensato o con ascite viene seguito in sede ambulatoriale o con periodiche ammissioni al Day Hospital ospedaliero nel caso di effettuazione di paracentesi evacuativa. A tutt'oggi non si è dimostrato clinicamente efficace in trials controllati alcun tipo di trattamento della progressione della fibrosi intraepatica in pazienti con cirrosi compensata, prescindendo dagli effetti del trattamento dell'agente eziologico (per es. il trattamento di infezione cronica da HBV). I β -bloccanti non selettivi (propranololo, nadololo) sono i soli farmaci raccomandati come monoterapia per la profilassi primaria della emorragia digestiva in pazienti con varici esofagee a rischio, in quanto riducono del 25% la frequenza di tale sanguinamento (9). Ancora controverso, principalmente per il potenziale pesante impatto economico sul sistema sanitario, è il sistematico ricorso alla legatura endoscopica profilattica di varici esofagee ad alto rischio di sanguinamento (10). Il management del paziente ascitico ambulatoriale, soggetto a periodica monitoraggio dei valori di creatinina ed elettroliti plasmatici, vede tuttora il

proprio cardine nella dieta iposodica (20-40 mEq di sodio consentito pro/die) e nella terapia diuretica con farmaci anti-aldosteronici e diuretici dell'ansa. La comparsa di refrattarietà e/o intolleranza ai massimi dosaggi diuretici consentiti (i.e., 400 mg/die di anti-aldosteronico e 100 mg/die di furosemide) impone il ricorso periodico a paracentesi evacuative con contemporanea riespansione volemica con albumina e.v. (11). Il trattamento della encefalopatia porto-sistemica cronica o ricorrente, infine, è basato sulla somministrazione combinata di lattulosio e rifamixina p.o., così come sulla attenta cura per il mantenimento di un accettabile equilibrio idroelettrolitico (12). Accanto alla gestione terapeutica citata, necessita ricordare che il paziente cirrotico con varici esofagee necessita di una gastroscopia a cadenza annuale e di ecografia addominale semestrale.

Il ricovero ospedaliero è invece necessario in pazienti con sanguinamento digestivo (i.e., rottura di varici esofago-gastriche) e con complicanze del versamento ascitico (i.e., sindrome epatorenale di tipo I e peritonite batterica spontanea) (9, 11). Il sanguinamento varicoso è controllato nell'80-90% dei casi con la combinazione di banding endoscopico associato a farmaci ipotensivi portalì come gli analoghi della vasopressina o della somatostatina. (13). La sindrome epatorenale vera o rapidamente progressiva o anche detta di tipo I può invece regredire con il trattamento combinato dei fattori precipitanti (per lo più di tipo infettivo) associato all'uso di glipressina e.v. (14). Anche il trattamento della peritonite batterica spontanea con brevi cicli di antibiotici ad ampio spettro (e.g., cefotassime, ciprofloxacina) permette la regressione di questo grave ma subdolo quadro clinico che ancora nel recente passato era gravato da elevatissima mortalità a breve termine fra i pazienti con cirrosi epatica scompensata (14).

Cirrosi epatica

Prevalenza/incidenza: 21.000 decessi/anno per cirrosi o HCC in Italia; la mortalità incide in maniera preponderante tra i 25 e 60 anni.

Sopravvivenza a tre anni nei cirrotici stratificati secondo la classe di Child-Pugh: nei pazienti in Child A sopravvivenza a tre anni pari a 85%; al 54% in classe B; al 42% in classe C.

Lo sviluppo di HCC è la principale causa di morbidità e morte nei cirrotici postvirali. Dal 20 al 40% dei cirrotici non trattati farmacologicamente sanguina da varici entro i primi due anni di osservazione.

Livello di assistenza: Ricovero in emergenza/urgenza: encefalopatia; sanguinamento da varici. Ricovero ordinario per cirrosi scompensata, o per complicanze del versamento ascitico. Il cirrotico compensato o con ascite viene seguito ambulatorialmente con periodiche ammissioni al day hospital
Follow-up periodico clinico-ecografico ambulatoriale per diagnosi precoce di HCC

Trapianto di fegato

Il trapianto di fegato e' una procedura terapeutica ormai consolidata per il trattamento dell'insufficienza epatica sia acuta che cronica di qualunque eziologia. Il miglioramento delle tecniche chirurgiche e delle modalita' di preservazione dell'organo insieme alla disponibilita' di farmaci immunosoppressori in grado di controllare efficacemente il rigetto ha portato negli anni all'ampliamento delle indicazioni per questo intervento e parallelamente all'incremento del numero dei trapianti. D'altra parte cio' ha portato a far crescere la discrepanza tra il numero di pazienti che vengono riferiti per trapianto e il numero di donatori disponibili. Questa tendenza, comune a tutti i paesi industrializzati, e' particolarmente evidente in Italia, soprattutto a causa della rilevanza epidemiologica della malattia di fegato con un rapporto procedure/pazienti in lista pari a circa 0,67 (1) .

Il Trapianto di Fegato in Italia

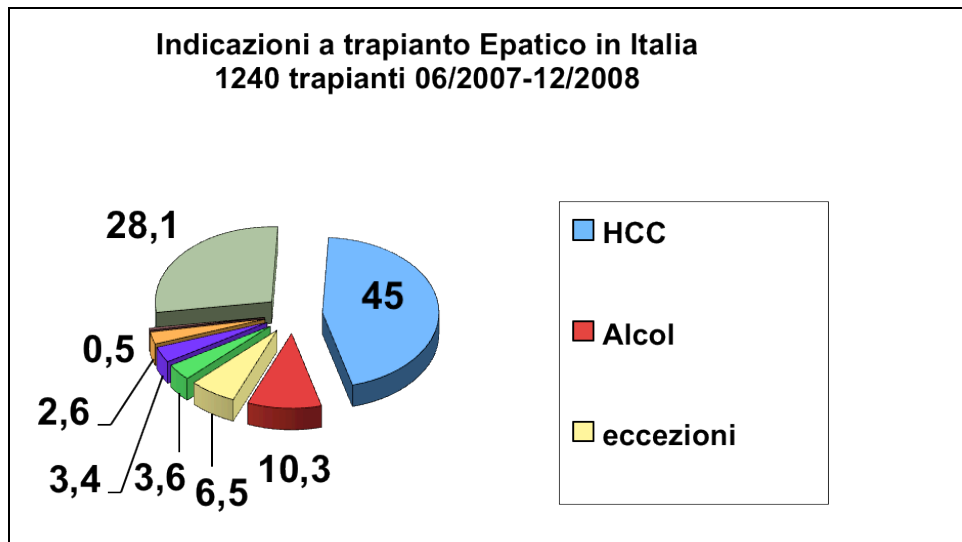
Il sistema trapianto di fegato in Italia e' costantemente coordinato e monitorato dal Centro Nazionale Trapianti sul cui sito (<http://www.trapianti.salute.gov.it>) sono disponibili i dati sulla qualita' ed i risultati delle procedure di trapianto epatico effettuate in Italia.

Facendo riferimento all'ultimo documento disponibile relativo agli anni 2000-2007, si evince come in questi anni siano stati effettuati in Italia 7416 trapianti di fegato da cadavere con un numero di procedure stabilmente intorno a 1000/anno a partire dal 2004. Il ricorso alla tecnica di trapianto epatico da donatore vivente in Italia e' contenuto e, negli anni 2000-2008 sono stati effettuati complessivamente 225 trapianti da donatore vivente, mentre i casi di trapianto con tecnica split (sia per adulti che pediatrici) sono stati 720.

Le indicazioni a trapianto di fegato in Italia sono riportate nella Figura 1 e fanno riferimento alla recente Survey Nazionale condotta dalla Associazione Italiana Studio Fegato e dal Centro Nazionale Trapianti (progetto "Liver Match") e che ha analizzato, in maniera prospettica, i dati di 1240 trapianti consecutivi di fegato eseguiti in Italia tra il Giugno 2007 ed il Dicembre 2008. I dati indicano che la

patologia piu' frequentemente curata con il trapianto in Italia e' la cirrosi ad eziologia virale e, soprattutto da HCV.

Figura 1



La figura mostra anche come il 45% dei pazienti con cirrosi ha indicazione al trapianto per epatocarcinoma. Cio' determina un notevole impegno gestionale ed assistenziale per il trattamento della neoplasia in attesa del trapianto.

I dati del "Liver Match" indicano chiaramente che la tipologia assolutamente prevalente di patologia epatica curata con il trapianto in Italia e' quella cronica; solo il 2,6% dei casi trapianti vengono effettuati per epatite fulminante (prevalentemente ad eziologia virale) mentre il tasso di ritrapianto (prevalentemente in urgenza) e' contenuto al 7.5% (2).

I Livelli di assistenza nel trapianto di fegato

Per comprendere il livello e regime di assistenza richiesti al gastroenterologo per una corretta gestione del complesso iter medico connesso al trapianto di fegato si deve fare riferimento ai diversi momenti assistenziali richiesti prima e dopo il trapianto.

Fase pre-trapianto: gli aspetti fondamentali di questa fase sono:

- valutazione della natura e severita' della malattia epatica (scores prognostici di Child-Pugh, Meld, Na-Meld, Mayo Risk);
- valutazione ed analisi dell'impatto delle frequenti comorbidita' sull'outcome dell'intervento e sul follow up successivo;
- valutazione del supporto sociale e familiare del paziente;
- valutazione dell'astinenza da sostanze voluttuarie e compliance ai regimi terapeutici.

Esperita la corretta valutazione del paziente e confermata la eleggibilita' a trapianto e quindi l'immissione in lista nella riunione collegiale con il chirurgo e l'anestesista, inizia il delicato periodo del mantenimento in lista:

Fase del mantenimento in lista: In Italia il tempo medio di attesa in lista e' di circa 2 anni e, quindi, in questa fase, estremamente lunga per un paziente affetto da una malattia cronica in fase progressiva e terminale, e' necessario effettuare:

- regolare monitoraggio dei parametri generali ed epatici;
- monitoraggio dello stato virologico ed infettivologico;
- follow-up cardiorespiratorio;
- attenta valutazione metabolica e supporto nutrizionale.

Ruolo fondamentale in questa fase e' la pronta gestione di ogni complicanza che possa determinare un ostacolo alla buona riuscita del trapianto (3). Da un punto di vista assistenziale, mentre per il regolare monitoraggio periodico e' sufficiente un accesso outpatients ogni 15-30 gg, il Centro di Gastroenterologia direttamente connesso al Centro Trapianti di Fegato deve necessariamente avere nelle proprie disponibilita' una serie di servizi e offerte sanitarie per l'accesso inpatients h 24:

- pronta gestione della emorragia digestiva (disponibilita' di endoscopia d'urgenza, diagnostica ed operativa);
- collegamento continuo con la radiologia d'urgenza per procedure di radiologia interventistica (chemioembolizzazione, posizionamento di shunt vascolari e TIPS);
- servizio di ecografia operativa per la frequente necessita' di trattare i pazienti con epatocarcinoma con termoablazione;

- collaborazioni attive con la radiologia toracica (drenaggio di versamenti pleurici);
- servizio di accessi vascolari per impianto di cateteri venosi centrali;
- servizio di valutazione e supporto nutrizionale.

Fase post-trapianto: Dopo l'intervento e la degenza in terapia intensiva cui attengono molteplici e delicate problematiche che sono tuttavia parte integrante dell'atto chirurgico- trapiantologico, il paziente trapiantato si avvia alla fase del follow up post-trapianto del medio e lungo termine. Il paziente trapiantato di fegato, durante il primo anno dopo l'intervento viene generalmente gestito centralmente in seno alla struttura trapiantologica di riferimento per:

- management del tubo di Kehr;
- induzione e stabilizzazione della terapia immunosoppressiva;
- management e profilassi delle complicanze infettive e della terapia antivirale (immunoprofilassi e terapia dell'epatite HBV);
- management delle complicanze biliari.

Una volta uscito da questa fase "acuta" inizia, per un paziente con outcome non complicato, il periodo del follow up long-term. In questa fase l'attenzione e' rivolta soprattutto alla prevenzione e cura degli effetti tossici della terapia immunosoppressiva essendo le patologie connesse al danno cardiovascolare, renale e metabolico ed al rischio di neoplasia de-novo i fattori con maggiore impatto negativo sulla sopravvivenza long-term del paziente trapiantato (4).

Un grande impegno e' inoltre richiesto, in funzione della particolare rilevanza epidemiologica dell'epatite HCV nelle liste d'attesa a livello nazionale, dal monitoraggio e cura della recidiva della epatite HCV post-trapianto.

MALATTIE DEL PANCREAS

Pancreatite acuta, biliare e non

La pancreatite acuta è una infiammazione del pancreas caratterizzata clinicamente da dolore addominale associato ad innalzamento degli indici pancreatici nel siero (1). L'incidenza della pancreatite acuta è variabile nei vari reports pubblicati e varia da 5 a 35/100.000 (2).

Le caratteristiche epidemiologiche e cliniche dei pazienti ricoverati in Italia per pancreatite acuta derivanti da uno studio coordinato dall'Associazione Italiana Studio Pancreas, inerente 1.173 pazienti in 56 Centri (3) sono descritte nella Tab. 1.

Diagnosi Le amilasi seriche sono il test più utilizzato per la diagnosi di pancreatite anche se la loro specificità non è altissima in quanto aumentano anche in altre condizioni patologiche. Le lipasi seriche aumentano più precocemente delle lipasi sono maggiormente specifiche e hanno una più elevata sensibilità (85%). I livelli di amilasi e lipasi non correlano comunque con la gravità della malattia (4).

L'ecografia ha scarsa importanza nella diagnosi di pancreatite acuta a causa dell'incompleto esame del pancreas dovuto alla presenza di gas intestinale (5). La TAC è la tecnica di immagine più importante per stabilire la diagnosi di pancreatite, per evidenziarne eventuali complicanze addominali e per valutarne la severità. La TAC in assenza di controindicazioni va sempre eseguita con contrasto per identificare l'eventuale presenza di aree di necrosi e va eseguita non prima di 72 ore dall'inizio dei sintomi. La MRI è più operatore dipendente, ma consente, utilizzando anche in questo caso i mezzi di contrasto, di ottenere le stesse informazioni della TAC. Oltre a ciò la MRCP permette di evidenziare il dotto pancreatico e biliare meglio della TAC con una sensibilità per la presenza di eventuale coledocolitiasi simile a quella della ERCP (6).

E' importante definire la severità della pancreatite in quanto ciò permette di identificare i pazienti ad aumentato rischio di morbilità e mortalità prevedendo per

questi ultimi un'assistenza più intensiva. La severità della pancreatite acuta può essere valutata attraverso fattori clinici, laboratoristici e radiologici, alcuni valutabili al momento dell'ingresso altri dopo 48-72 ore o più tardi. In letteratura vengono proposti molti sistemi per valutare la gravità della pancreatite (Ranson, Glasgow, Apache II, SIRS, etc.), nessuno dei quali però ha dimostrato un'alta sensibilità. Le linee guida dell'AGA (7) che seguiamo nella nostra pratica clinica raccomandano l'utilizzo del sistema Apache II con cutoff superiore a 8 per definire la pancreatite grave e inviare il paziente in unità di cure intensive. Le stesse linee guida considerano un importante parametro di gravità clinica il reperto di valori di proteina C-reattiva con livelli superiori a 150 mg/l a 48 ore.

Per la determinazione dell'eziologia della pancreatite acuta rimane fondamentale la raccolta della storia clinica del paziente, dei tests di laboratorio e delle indagini strumentali. Va sottolineato come circa il 70% delle pancreatiti acute ricoverate nei nostri ospedali siano di origine biliare, e come di conseguenza debba essere dimostrata l'eziologia non biliare dell'evento. E' quindi estremamente importante indagare la presenza di abuso alcolico, l'assunzione di farmaci pancreolesivi, la coesistenza di malattie autoimmuni o di familiarità oltre a ricercare nel siero l'ipertrigliceridemia e l'ipercalcemia. Nella nostra pratica clinica nei pazienti con sospetto di pancreatite biliare sostenuto o dall'esame ecografico o da un particolare setting degli esami di laboratorio (l'aumento delle ALT superiore a 150 ha un valore predittivo positivo del 95% per eziologia biliare (8) eseguiamo sempre una MRCP o una ecoendoscopia, indagini estremamente sensibili anche per la presenza di piccoli calcoli della via biliare principale.

Nel 30% dei casi tuttavia non è possibile identificare l'eziologia della pancreatite e non esiste consenso su quale sia l'approccio ottimale in questi pazienti per identificarne la causa. Tenendo conto della bassa probabilità della recidiva di pancreatite in questo sottogruppo di pazienti (9) non è necessario eseguire ulteriori accertamenti in soggetti giovani o comunque con bassissimo rischio di eziologia maligna. I tests più invasivi quali ERCP con analisi microscopica della bile e manometria dello sfintere di Oddi, vanno riservati gli accertamenti da fare dopo il secondo episodio e dopo approfondita discussione con il paziente. Anche

l'esecuzione dei tests genetici va riservata a pazienti con familiarità o con esordio dei sintomi in giovane età (< 35 anni) (10).

Terapia Il trattamento della pancreatite acuta è differenziato in base alla severità della malattia. La terapia della pancreatite acuta lieve prevede un trattamento di supporto per alcuni giorni con digiuno, somministrazione di liquidi, correzione di eventuali alterazioni elettrolitiche e metaboliche ed il controllo del dolore. Il trattamento del dolore richiede l'uso di oppioidi in vena quali meperidina o fentanyl (11). In questi pazienti non è ritenuta necessaria una nutrizione suppletiva, essendo possibile già iniziare una dieta leggera alla scomparsa del dolore dopo sospensione degli oppioidi.

Nella pancreatite severa è necessario un monitoraggio intensivo, preferibilmente condotto in ambiente di cure intensive. A causa del grande sequestro di liquidi, ove la condizione cardiaca lo permetta devono essere somministrati liquidi fino a 250-300 cc/h per 48 ore. La nutrizione enterale va iniziata precocemente (72 ore) in quanto tale presidio si è dimostrato efficace nel ridurre la mortalità, le infezioni e la necessità di ricorrere alla chirurgia in maniera significativamente superiore alla nutrizione parenterale (12).

Nonostante il verificarsi di infezioni pancreatiche sia la causa principale di morbilità e mortalità nella pancreatite necrotizzante, l'utilizzo profilattico degli antibiotici è tutt'ora controverso. Esso viene infatti raccomandato dalle linee guida dell'AGA per pazienti con necrosi superiore al 30% (7), mentre non viene consigliato dalle linee guida dell'AGG (13). In base comunque ai numerosi studi italiani e anche alla luce di una recente metanalisi (14), che ha dimostrato una riduzione degli episodi settici e della mortalità, è secondo noi raccomandabile l'utilizzo del Imipemen o Meropenem per almeno due settimane nei pazienti con necrosi superiore al 30%. In caso di necrosi infetta diagnosticata mediante cultura dell'aspirato ottenuto con aspirazione percutanea TAC guidata, vi è indicazione ad eseguire necrosectomia con approccio mini invasivo o chirurgico (15).

Ci sono evidenze sperimentali che la rimozione dei calcoli coledocici migliora la severità della pancreatite acuta biliare (16) e vi è condivisione in letteratura che l'ERCP dovrebbe essere eseguita entro 24 ore nei pazienti con concomitante

colangite e entro 72 ore nei pazienti con ittero e presenza di ostruzione della via biliare principale, mentre non c'è invece evidenza dell'utilità di eseguire ERCP in urgenza nei pazienti con pancreatite lieve. Una recente metanalisi di 5 studi prospettici randomizzati includenti 702 pazienti ha evidenziato che l'ERCP precoce riduce le complicanze, ma non la mortalità solo nei pazienti con pancreatite acuta severa e non ha alcun beneficio nei pazienti con pancreatite lieve (17).

Nei pazienti con pancreatite acuta biliare con calcolosi colecistica, la colecistectomia dovrebbe essere eseguita prima della dimissione ospedaliera essendo stato evidenziato come il 30% dei pazienti con pancreatite acuta biliare a cui non era stata rimossa la colecisti ha presentato episodio di recidiva di pancreatite acuta, colecistite o colangite nei 4 mesi successivi il ricovero (18).

Tabella 1 Caratteristiche epidemiologiche e cliniche dei pazienti con pancreatite acuta in Italia (3)

M:F	50.5% : 49.5%
Età	63 ± 18.2 anni
Pancreatite lieve	85.8%
Pancreatite severa	14.2%
Eziologia: biliare:	69.3%
alcolica:	6.6%
altri:	7.1%
Non eziologia:	17.1%
Mortalità:	0.4% in lieve; 19.1% in severa

Pancreatite acuta

Incidenza 5-35 casi/100.000 abitanti/anno

Livello di assistenza: ricovero ospedaliero, anche in regime di emergenza/urgenza

Pancreatite cronica

La pancreatite cronica (PC) è una patologia infiammatoria del pancreas, caratterizzata istologicamente dalla presenza di una fibrosi ed infiammazione cronica del tessuto pancreatico. La pancreatite cronica è stata considerata fino a qualche tempo fa, specie nei Paesi Occidentali, “una” malattia la cui eziologia è nella maggior parte dei casi secondaria ad abuso alcolico. Attualmente il ruolo dell'alcol quale fattore unico eziologico è fortemente ridimensionato, anche se l'alcol rappresenta ancora un fattore patogenetico importante insieme al fumo di sigaretta in termini di progressione della malattia, formazione di calcificazioni pancreatiche, e più in generale di prognosi del paziente. La diffusione negli ultimi anni di moderne tecniche di imaging (Tomografia Computerizzata, Risonanza Magnetica, Ecoendoscopia), ha permesso inoltre l'identificazione di differenti forme di malattia, diverse per patogenesi, presentazione clinica e quindi gestione terapeutica, quali la pancreatite autoimmune, la pancreatite paraduodenale e la pancreatite associata a mutazioni geniche. Inoltre, meccanismi di tipo ostruttivo sulla papilla di Vater (funzionali, infiammatori o neoplastici), o sul sistema duttale pancreatico in genere (anomalie anatomiche, stenosi cicatriziali post-pancreatite acuta necrotizzante) possono determinare l'insorgenza della pancreatite cronica.

Epidemiologia La PC esordisce generalmente tra la quarta e quinta decade d'età, colpisce prevalentemente il sesso maschile con un rapporto M/F di 3:1. L'incidenza stimata è intorno a 10-15 nuovi casi/100.000 abitanti per anno, ma non esistono dati epidemiologici per la popolazione italiana. I fattori di rischio sono rappresentati dall'abuso di bevande alcoliche e dal fumo di sigaretta. Secondo recenti studi, l'abuso alcolico è presente in circa il 40% dei pazienti affetti da pancreatite cronica. Forme particolari di PC sono la pancreatite paraduodenale (o distrofia cistica della parete duodenale), la pancreatite autoimmune e la pancreatite associata a mutazioni geniche.

La forma di pancreatite paraduodenale è ben caratterizzabile epidemiologicamente: si tratta nella quasi totalità dei casi di pazienti maschi, di giovane-media età, forti bevitori e fumatori. Non esistono dati di prevalenza di tale

forma perchè in passato non distinta dalla forma classica di pancreatite cronica associata ad abuso alcolico. I pazienti riferiscono generalmente una sintomatologia dolorosa addominale importante che richiede una terapia antidolorifica continuativa e frequenti accessi ospedalieri.

La pancreatite autoimmune è una forma di pancreatite secondaria ad una aggressione immunitaria cellulo-mediata diretta contro le strutture pancreatiche, duttali o, secondo recenti evidenze, più probabilmente acinari (3, 4). La marcata infiammazione ghiandolare determinerebbe il rilascio di citochine infiammatorie che causerebbero una fibrosi pancreatica, che può essere anche massiva (5). La pancreatite autoimmune, nella sua forma focale, entra in diagnosi differenziale con il cancro del pancreas (4). Numerosi studi chirurgici dimostrano infatti che il 5-10% delle masse sottoposte a demolizione, nel sospetto di una neoplasia pancreatica o periampollare, sono di natura infiammatoria, e la maggior parte di questi sono verosimilmente affetti da pancreatite autoimmune. In Italia, tale forma di pancreatite colpisce in prevalenza i maschi, con età media intorno ai 50 anni, non si associa ad abuso alcolico e circa la metà dei pazienti è affetto da una concomitante patologia autoimmune clinicamente significativa, generalmente del tratto gastroenterico. La sintomatologia dolorosa è molto lieve, non necessita di terapia antidolorifica. I pazienti necessitano di ricovero ospedaliero in caso di comparsa di ittero che è presente all'esordio in circa la metà dei casi. Circa il 30% dei pazienti ha una recidiva di malattia, che richiede un nuovo ricovero ospedaliero ed rappresenta una indicazione al trattamento con immunosoppressori.

La pancreatite cronica associata a mutazioni geniche (rappresenta in Italia circa il 15% di tutte le forme di pancreatite cronica. Un esordio in età giovanile, soprattutto se nelle prime decadi di età, è fortemente suggestivo per una forma genetica di malattia caratterizzata da una eguale distribuzione per sesso, dalla mancanza di fattori di rischio noti e dalla concomitante presenza della malattia in altri membri della famiglia.

Le mutazioni si trovano soprattutto nel gene della fibrosi cistica (CFTR) (8, 9), nel gene codificante per il tripsinogeno cationico (PRSS1) (10) e di quello codificante per l'inibitore pancreatico secretorio della tripsina (SPINK1) (11). Questa forma

colpisce esordisce generalmente in età più precoce rispetto alla forma classica di pancreatite cronica (2-3 decadi di vita), in uguale misura tra maschi e femmine, non si associa ad abuso alcolico e, soprattutto, il rischio di neoplasia pancreaticca dopo 30 anni di malattia è aumentato di circa 60 volte rispetto alla popolazione generale. Clinicamente i pazienti hanno episodi ricorrenti di pancreatite che necessitano soprattutto nella prima decade di ricovero ospedaliero.

Oltre queste forme definite di pancreatite cronica, altre forme di pancreatite cronica sulle quali non c'è ancora accordo classificativo, sono rappresentate da quelle associate ad anomalie anatomiche, a neoplasie periampollari o pancreatiche a lenta crescita, a stenosi cicatriziali del sistema duttale pancreatico secondarie a pancreatite acuta necrotizzante, a disfunzioni dello sfintere di Oddi di tipo organico. L'epidemiologia di queste forme non è ancora definita. Le implicazioni sono soprattutto di tipo chirurgico (per le forme associate a neoplasia) od endoscopiche (per quelle legate ad anomalie anatomiche o duttali secondarie a necrosi pancreaticca o disfunzioni dello sfintere di Oddi).

Pancreatite cronica

Incidenza: 10-15 /100.000 abitanti per anno; rapporto M/F di 3:1

Livello di assistenza: follow-up clinico strumentale ambulatoriale a lungo termine; ricovero ospedaliero, anche in regime di emergenza/urgenza, se riacutizzazioni o per trattamento complicanze

TUMORI DELL'APPARATO DIGERENTE

Negli ultimi 20 anni l'oncologia gastroenterologica ha visto un enorme sviluppo, testimoniato da un numero di lavori su riviste scientifiche in continuo aumento.

L'interesse dei gastroenterologi si è sviluppato in tutti gli ambiti coinvolti:

dall'epidemiologia alla prevenzione, dai meccanismi patogenetici, in particolare per quanto riguarda la biologia molecolare, alla diagnostica, per giungere infine alla terapia. Dal punto di vista clinico tutto ciò ha portato ad importanti ricadute, valgono ad esempio lo screening genetico del cancro del colon eredo-familiare o quello del cancro del colon nella popolazione a rischio intermedio, la determinazione del ruolo dell'*Helicobacter Pylori* nella carcinogenesi gastrica, l'interferone e la vaccinazione anti-HBV per il cancro del fegato ed altri. Nuovi trattamenti sono ora disponibili e vengono utilizzati in neoplasie quali ad esempio l'epatocarcinoma e nuovi approcci terapeutici sono in valutazione in neoplasie quali il tumore del pancreas. La terapia del carcinoma gastrico avanzato è ancora un problema aperto mentre si sono ottenuti dati solidi sull'efficacia del trattamento in adiuvante del cancro del colon e la neoadiuvante del retto e dell'esofago.

Il coinvolgimento diretto del Gastroenterologo in queste patologie è dimostrato dal fatto che quasi metà dei pazienti ricoverati nelle Divisioni di Gastroenterologia lo sono per motivi direttamente o indirettamente collegati a patologia oncologica dell'apparato digerente e questa rappresenta la prima causa di morte per neoplasia in Italia, sia nel sesso maschile che in quello femminile.

La gestione del paziente oncologico anche dopo la diagnosi, avviene ormai in modo sistematico in un contesto multidisciplinare. Questo deve vedere riconosciute alcune specifiche competenze, per quanto attiene ad esempio alle problematiche chirurgiche, radioterapiche e alle chemioterapie complesse, ma deve anche trovare il gastroenterologo coinvolto direttamente, in collaborazione con gli oncologi, nelle chemioterapie più semplici in particolare, come già avviene, nella gestione delle terapie a bersaglio molecolare.

Il Gastroenterologo spesso è il primo a vedere il paziente con tumore per la

valutazione di sintomi quali dolore addominale, perdita di peso, ittero, emorragia digestive, etc., imposta l'iter diagnostico con l'endoscopia, con l'ecografia e con gli esami radiologici, determina l'estensione e lo stage della neoplasia e collabora al trattamento appropriato.

Il Gastroenterologo sviluppa programmi di screening e diagnosi precoce, e in quest'ambito sviluppa ed utilizza gli indicatori di qualità.

Il Gastroenterologo identifica i gruppi ad alto rischio per Storia Familiare, Sindromi Ereditarie, Patologie croniche (IBD, CAG, Barrett...), Infezioni croniche (HP, HBV, HCV...) e valuta e introduce nuovi marcatori neoplastici e innovazioni tecnologiche. Ad esempio in endoscopia gastrointestinale la magnificazione, la cromoendoscopia, Narrow Band Imaging e nuove tecnologie nella palliazione.

Un ruolo fondamentale nello staging dei tumori dell'apparato digerente ha l'esecuzione dell'ecoendoscopia +/-FNA (Fine Needle Aspiration Biopsy eseguita in ecoendoscopia) che insieme alle tecniche radiologiche (TAC, RM) rappresenta il gold standard diagnostico.

Per quanto riguarda infine la terapia il Gastroenterologo affronta in modo multidisciplinare le neoplasie dell'Esophago, dello Stomaco, del Pancreas e del Colon-retto mentre affronta in prima persona il percorso terapeutico di Tumori Neuroendocrini, GIST ed Epatocarcinoma

Tumore dell'esofago

Frequenza Nel periodo 2003-2005 i tumori dell'esofago hanno rappresentato nella popolazione maschile l'1% di tutti i cancri incidenti, esclusi gli epitelomi della cute, e l'1,9% di tutti i decessi per cancro, mentre nella popolazione femminile lo 0,4% dei tumori diagnosticati e lo 0,9% dei decessi per cancro.

Trend recenti. Per gli uomini il trend discendente dell'incidenza delineatosi nei primi anni novanta prosegue negli anni recenti. (APC - 1,9). La dinamica della mortalità è simile, con un APC relativo al periodo recente di -2,5. Per le donne i trend di

incidenza e mortalità degli ultimi 20 anni sono stati lievemente, ma significativamente decrescenti, mentre quelli recenti sono stabili.

Incidenza Nell'area AIRTUM, tra il 2003 e il 2005, il tasso d'incidenza grezzo annuo è stato di 6,7 casi ogni 100.000 uomini e 2,2 casi ogni 100.000 donne. Il 1 gennaio del 2006 la prevalenza è stata maggiore nel Nord Est con 12 casi su 100.000, dell' 8 su 100.000 nel Nord Ovest, del 5 nel Centro e del 3 nel Sud, con 3737 pazienti con neoplasia dell'esofago.

Mortalità. In Italia nel 2006 il cancro dell'esofago ha causato 1.309 decessi tra gli uomini e 427 decessi tra le donne (dati Istat). Nel periodo 1998-2005, l'invecchiamento della popolazione maschile ha reso la riduzione del tasso grezzo d'incidenza più contenuta (e non significativa) rispetto a quanto evidenziato nei tassi standardizzati. Se la distribuzione per età della popolazione femminile fosse rimasta la stessa del 1998, avremmo osservato una riduzione di -0,8% annuo ma questa riduzione non si è osservata perché 'nascosta' dall'invecchiamento. Il trend in riduzione di incidenza e mortalità che osserviamo nel sesso maschile è evidente al Centro e al Nord, ma non nelle aree meridionali.

Fattori di rischio Variazioni geografico-culturali sono evidenti, suggerendo l'importanza di influenze ambientali nello sviluppo di questa condizione. In Cina, India, e dell'Asia centrale è predominante il carcinoma squamoso, l'incidenza dell'adenocarcinoma sembra essere più elevata nei paesi sviluppati. Circa l'80% dei pazienti con carcinoma squamoso ha una storia di significativo consumo di alcol, con un effetto sinergico dimostrato tra il consumo di alcol e il fumo. Dalla metà degli anni novanta, l'adenocarcinoma nel mondo occidentale supera per incidenza il carcinoma squamoso per modifiche nei maggiori fattori di rischio che sono il reflusso gastro-esofageo, l'esofago di Barrett, l'obesità e il fumo.

Ruolo del Gastroenterologo In termini di prevenzione primaria, il Gastroenterologo tratta la malattia da reflusso, raccomanda la riduzione dell'abitudine al consumo di alcol e fumo e il controllo del peso corporeo. La prevenzione secondaria può essere condotta dal gastroenterologo sottoponendo i pazienti ad alto rischio per neoplasia dell'esofago ad adeguato programma di screening per l'individuazione delle lesioni preneoplastiche (displasia su Esofago di

Barrett). Nello screening e nella diagnosi il ruolo dello specialista gastroenterologo è determinante: al di là della normale esofagogastroduodenoscopia alla quale si applicano le tecniche di analisi spettroscopica (*light technology*) e le tecniche di imaging superficiale (*surface imaging*), metodiche che permettono di aumentare l'accuratezza della diagnosi endoscopica e suggeriscono l'istologia di una lesione in situ prima della biopsia (*biopsie ottiche*). Inoltre i Gastroenterologo con l'ecoendoscopia (EUS+ FNA) effettua uno staging accurato nelle neoplasie localmente avanzate al fine di poter avviare i pazienti a schemi di chemio-radioterapia neoadiuvante che si sono dimostrati utili nel controllo locale della malattia anche se non è ancora dimostrata l'efficacia in termini di sopravvivenza a lungo termine. Gli studi recenti hanno dimostrato inoltre l'efficacia dei trattamenti locali endoscopici (mucosectomia, dissezione sottomucosa) nel trattamento delle forme più precoci e l'efficacia del trattamento palliativo con stent nelle forme più avanzate non suscettibili di trattamento chemio radioterapico.

Tumore dello Stomaco

Epidemiologia: i dati di prevalenza al 1° gennaio 2006 mostrano che in Italia 69.225 persone (37.952 maschi e 31.273 femmine) hanno avuto nel corso della vita una diagnosi di tumore dello stomaco. Ciò significa 136 persone (152 maschi e 121 femmine) per 100.000 abitanti. I tassi di prevalenza sono più alti nell'Italia centrale e settentrionale, particolarmente in Romagna (oltre 300 persone per 100.000), in Umbria (circa 250), nell'area di Firenze e Prato (poco meno di 200), e in quella di Parma (tra 150 e 200). Nei Registri dell'Italia meridionale, la prevalenza di cancro dello stomaco è poco al di sopra delle 50 persone per 100.000, un livello che è approssimativamente da 2 a 5 volte più basso. Nei Registri dell'Italia centrale e Nord-orientale, la popolazione di 75 anni e oltre mostra una prevalenza che è circa 10 volte più alta che nella popolazione di 45-59 anni.

Confronti con gli indicatori di incidenza e sopravvivenza: i dati di prevalenza sono in accordo con i dati d'incidenza e sopravvivenza. Le aree dell'Italia centrale e Nord-orientale con la più alta prevalenza coincidono – con ottima approssimazione

– con le aree dove i tassi d'incidenza sono più alti. E' interessante considerare che la Romagna (specialmente nella popolazione femminile) e l'Umbria (leggermente distanziata) sono anche aree in cui si raggiungono livelli di sopravvivenza a 5 anni relativamente più elevati. Il profilo per età della prevalenza è in accordo con le tendenze dell'incidenza per coorte di nascita.

Eziologia: il fattore di rischio più importante è l'infezione da *Helicobacter pylori*, soprattutto per il cancro gastrico distale. Fattori dell'ospite (sesso maschile, fumo, storia familiare) e ambientali modulano gli effetti dell'infezione nel determinarne l'esito, con possibili meccanismi interattivi e conseguenti concentrazioni del rischio (gruppi ad alto rischio). Alti consumi di verdura e frutta diminuiscono il rischio di tumore dello stomaco, cibi salati, affumicati o mal conservati sono associati a un aumento del rischio.

Possibili iniziative: Il controllo dell'infezione con mezzi indiretti (miglioramento delle condizioni sanitarie e igieniche generali e degli standard di vita) o con interventi diretti (immunizzazione o terapia di eradicazione) offre un'interessante prospettiva per la prevenzione. Alcune correzioni alimentari (aumento dei consumi di vegetali e la riduzione del consumo di cibi salati e affumicati) costituiscono uno strumento preventivo potenzialmente importante.

Ruolo del Gastroenterologo In termini di prevenzione primaria, il gastroenterologo sottopone alla terapia di eradicazione i soggetti affetti da infezione da *Helicobacter Pylori*. La prevenzione secondaria può essere condotta dal gastroenterologo sottoponendo i pazienti ad alto rischio per cancro gastrico quali i familiari, soggetti con gastrite cronica atrofico-metaplastica diffusa, con adenomi gastrici e ulcera gastrica ad adeguato programma di screening per l'individuazione delle lesioni preneoplastiche (displasia). Nello screening e nella diagnosi il ruolo dello specialista gastroenterologo è determinante: al di là della normale gastroscopia, metodica ormai routinariamente nelle mani del gastroenterologo, l'applicazione delle metodiche di colorazione (NBI, et al.) di magnificazione, di endomicroscopia etc. permette una elevata accuratezza della diagnosi. L'ecoendoscopia (EUS) è il gold standard per la stadiazione delle forme localmente avanzate da avviare a chemioterapia adiuvante. Le tecniche di terapia

endoscopia (mucosectomia e dissezione sottomucosa), sempre nelle mani del gastroenterologo endoscopista, sono efficaci nelle forme precoci.

Tumori del tenue

L'evoluzione delle tecniche diagnostiche, sempre più sofisticate, ha recentemente proposto con nuove prospettive le neoplasie del tenue, in passato spesso considerate un rilievo occasionale. Tra i tumori del tenue prevalgono tumori endocrini, tumori stromali e linfomi mentre gli adenocarcinomi sono per lo più localizzati nella zona dell'ampolla di Vater.

In ambito gastroenterologico le metodiche diagnostiche hanno cambiato l'approccio: l'enteroscopia con capsula, l'enteroscopia device-assisted, l'entero-TC e l'entero-RMN. L'EUS-FNA rimane la metodica essenziale per la diagnosi e la stadiazione locale nei GIST.

L'utilizzo razionale e combinato di queste metodiche permette al gastroenterologo un percorso diagnostico efficace e breve. Nei linfomi l'approccio multidisciplinare ha fatto registrare notevoli progressi in particolare con l'utilizzo del rituximab, che viene prescritto anche in ambito gastroenterologico.

Tumore del Colon-retto

Epidemiologia: i dati di prevalenza al 1° gennaio 2006 mostrano che in Italia 297.000 persone (151.660 maschi e 145.027 femmine) hanno avuto nel corso della vita una diagnosi di tumore del colon-retto. Ciò significa 564 persone ogni 100.000 abitanti. La prevalenza per tumore del colon-retto è più che doppia nei maschi di 75 anni e oltre (3.564/100.000) rispetto ai soggetti di 60-74 anni (1.594/100.000) e quasi 10 volte maggiore rispetto ai soggetti di 45-59 anni (335/100.000). Per quanto riguarda le sedi specifiche, sono stati stimati 202.000 pazienti con tumore del colon e 96.000 del retto. Il rapporto maschi-femmine è complessivamente 1,1 con una lieve variabilità all'aumentare dell'età: il rapporto

passa da 1 in età 0-44 a 1,6 in età 75+. La distribuzione geografica mostra al Centro-nord una prevalenza quasi doppia (600/100.000) rispetto al Sud (317/100.000). In 5 Registri tumori (Genova, Ferrara, Romagna, Firenze-Prato e Umbria) è stata registrata una prevalenza di oltre 700/100.000 mentre i valori più bassi sono stati registrati a Salerno (300/100.000) e Napoli (200/100.000).

Confronti con gli indicatori di incidenza e sopravvivenza: i tassi di incidenza, lievemente in aumento negli uomini, sono stabili nelle donne. D'altro canto, i tassi di sopravvivenza relativa a 5 anni, pur in aumento, mostrano una forte eterogeneità geografica con valori più elevati nelle aree del Centro-nord. Questo pattern, insieme a tassi di mortalità decrescenti, supporta l'ipotesi di un forte impatto sull'incidenza e sulla prevalenza dell'aumentata intensità diagnostica dei tumori del colon-retto, anche in epoca pre-screening.

Eziologia: diversi fattori di rischio sono chiamati in causa nell'eziologia dei tumori del colon-retto: tra questi ben documentati sono lo stile di vita e la familiarità. Molti studi hanno dimostrato che un aumentato apporto di carni rosse e insaccati è associato a un maggior rischio di questi tumori e l'evitare il fumo e l'eccesso di alcol, prevenire il sovrappeso e una costante attività fisica sono associati a una marcata riduzione del rischio.

Anche la familiarità è stata bene documentata: circa un terzo dei tumori del colon-retto mostra una componente familiare e il 2-5% una componente ereditaria.

Possibili iniziative: il colon-retto rappresenta una delle tre sedi per le quali si raccomanda un programma di screening (con periodicità biennale tra i 50 e i 69 anni di età). In Italia, nel 2008, erano 87 i programmi di screening attivati (rispetto ai 18 del 2004) ma persiste una notevole eterogeneità geografica. La copertura effettiva è del 60% al Nord e del 5% al Sud. Inoltre, sulla base di una consolidata esperienza sullo studio delle forme familiari, in alcune aree con una buona partecipazione ai programmi di prevenzione si è deciso di estendere lo screening anche ai familiari di I grado. Campagne di prevenzione primaria atte a correggere stili di vita e promuovere attività fisica sono in atto in molte regioni italiane. Data la storia naturale di questa neoplasia, una estensione dello screening a livello

nazionale e una promozione della *compliance*, dovrebbero favorire una riduzione dell'incidenza dei tumori del colon-retto.

Ruolo del Gastroenterologo In termini di prevenzione primaria, le raccomandazioni utili a ridurre l'impatto dei tumori del colon sono relative alla riduzione dell'abitudine al fumo, al consumo di superalcolici oltre che al controllo del peso. La prevenzione secondaria è condotta dal gastroenterologo con lo screening con sangue occulto nelle feci o con la rettosigmoidoscopia/colonscopia. Dati interessanti sono stati presentati sull'utilizzo della colonscopia virtuale con TAC, con la capsula endoscopica. Il gastroenterologo interviene sottoponendo i pazienti ad alto rischio per adenocarcinoma del colon familiare, i pazienti con malattie infiammatorie croniche intestinali e con storia personale di adenomi e cancro colo-rettale ad adeguato programma di screening con colonscopia, eventualmente con tecniche di imaging superficiale (*surface imaging*). Un ruolo precipuo del gastroenterologo è l'individuazione di sindromi genetiche quali poliposi familiare e HPNCC. Nello screening e nella diagnosi e nella stadiazione il ruolo dello specialista gastroenterologo è determinante: oltre alla colonscopia, l'ecoendoscopia (EUS) è efficace nella stadiazione del cancro del retto per avviare i pazienti con lesioni localmente avanzate a trattamenti con chemio-radioterapia adiuvante, risultata associata in modo indipendente ad un migliore outcome e ad una diminuzione significativa delle recidive locali. Gli studi recenti hanno dimostrato inoltre l'efficacia dei trattamenti locali endoscopici (mucosectomia, dissezione sottomucosa) nel trattamento delle forme più precoci e l'efficacia del trattamento palliativo con stent nelle forme più avanzate non suscettibili di trattamento chemio radioterapico.

Tumori del Fegato

Epidemiologia: i dati di prevalenza al 1° gennaio 2006 mostrano che in Italia 21.416 persone (14.781 maschi e 6.635 femmine) hanno avuto nel corso della vita una diagnosi di tumore del fegato. Ciò significa 37 persone (53 maschi e 22 femmine) ogni 100.000 abitanti. Non emerge un chiaro gradiente geografico

nazionale, piuttosto una notevole variabilità geografica: si passa dagli 80 e 67 casi ogni 100.000 abitanti rispettivamente a Parma e Napoli ai 20 casi ogni 100.000 residenti a Latina, Ragusa e in Romagna. Il maggior numero di casi prevalenti si registra oltre i 75 anni al Nord e al Centro e tra i 60-74 anni al Sud; tale differenza potrebbe essere determinata dalla diffusione, in alcune aree del Sud, di infezioni virali in età più anticipata. L'età media alla presentazione del tumore è in progressivo aumento.

Confronti con gli indicatori di incidenza e sopravvivenza: in Italia, i tassi di prevalenza si sovrappongono abbastanza fedelmente ai tassi di incidenza. I tumori primitivi del fegato sono al 5° posto tra le cause di morte per tumore e la principale causa di morte nella cirrosi. La sopravvivenza a 5 anni per questi tumori è del 10% e le differenze geografiche sono contenute.

Eziologia: I fattori di rischio dei tumori primitivi del fegato sono noti e in grado di spiegare oltre il 70% dei casi. La cirrosi e, più in generale, la malattia cronica di fegato rappresenta il naturale background per l'HCC (associazione HCC/cirrosi > 90%) ed è quindi il più importante fattore di rischio con una incidenza del 3-7%/anno. In larga misura riflettono la prevalenza dell'infezione da virus dell'epatite C (HCV) nella popolazione. Nel Sud Italia, oltre 2/3 dei casi di tumore primario del fegato sono attribuibili all'HCV. La stessa percentuale è del 50% circa al Nord. D'altra parte, le campagne di vaccinazione contro l'HBV, nei nati dal 1978 in poi, devono ancora mostrare completamente il loro effetto. Infine, nelle aree del Nord Italia, un terzo dei tumori primitivi del fegato è legato all'eccessivo consumo di bevande alcoliche, ancora molto alto rispetto ad altre aree.

Possibili iniziative La prevenzione primaria mira ad abbattere i fattori di rischio (vaccinazione contro HBV, riduzione consumo alcolico, controllo dell'obesità e del diabete, ecc) e ad arrestare la progressione a cirrosi. La prevenzione secondaria ha come obiettivo la diagnosi precoce dell'HCC mediante programmi di screening-sorveglianza. Questi programmi sono cost-effective se offerti a popolazioni realmente a rischio. La sorveglianza è raccomandata per la cirrosi virale e alcoolica, l'emocromatosi, e la biliare primitiva. L'ecografia ogni 6-12 mesi si è dimostrata in grado di migliorare la sopravvivenza a 5 anni aumentando la quota di

tumori scoperti in fase precoce e, di conseguenza il numero di casi trattabili con terapie potenzialmente curative. Tuttavia, In Italia ancora più del 60% dei casi giunge all'osservazione al di fuori di programmi di sorveglianza, per complicanze acute o cachessia neoplastica e va quindi implementata la ricerca nella popolazione delle epatopatie ed in particolare di quelle dismetaboliche, in drastico aumento, e della cirrosi "sommersa" e l'attuazione estensiva dello screening-sorveglianza ecografica

Ruolo del gastroenterologo . L'approccio diagnostico-terapeutico del paziente con HCC ha assunto una complessità rilevante. Nella gestione clinica del paziente il gastroenterologo ha un ruolo determinante. Linee guida internazionali sono a disposizione e rappresentano lo *standard of care* per l'approccio al tumore. Compito del gastroenterologo è applicare ed eventualmente implementare l'utilizzo di tali raccomandazioni attraverso la costituzione e attuazione di percorsi diagnostico terapeutici multidisciplinari.

Nell'itinerario di diagnosi e stadiazione, particolare difficoltà propone la corretta definizione della natura delle piccole lesioni (< 2cm) che insorgono in cirrosi. In quest'ambito, oltre alla necessaria competenza radiologica ed anatomopatologica, il gastroenterologo, che ormai utilizza l'ecografia in prima persona nella maggior parte dei casi, è chiamato a eseguire il campionamento istologico. Altro compito del gastroenterologo è la corretta stadiazione della neoplasia. Il sistema stadiativo multidimensionale BCLC è il più utilizzato e stratifica i pazienti in base al grado di gravità della cirrosi (Child), all'estensione del tumore (TNM) e ai sintomi specifici (ECOG) e propone una allocazione terapeutica stadio-dipendente .

Nella terapia ed il follow-up, il gastroenterologo è protagonista delle scelte e gestisce in prima persona il follow-up dei pazienti. La complessità della terapia dell'HCC è notevolmente aumentata negli ultimi anni sia per l'ampio ventaglio delle offerte che per la continua evoluzione tecnologico-strumentale. Per l'HCC in stadio precoce, sono disponibili terapie cosiddette curative (OLT, resezione, terapia ablativa) con sopravvivenze a 5 anni del 50-70%. In Italia, la terapia ablativa percutanea (PEI, RF) viene sempre più frequentemente eseguita dal gastroenterologo-epatologo. Per i tumori in stadio intermedio la

chemioembolizzazione (TACE) è l'approccio di prima scelta. Nelle forme avanzate, un tempo ritenute non trattabili, viene oggi proposta la terapia oncologica con farmaci biologici. Il Sorafenib, un inibitore multichinasico antiangiogenetico, è oggi lo *standard of care* per questi pazienti. Si comprende quindi come la corretta scelta terapeutica e la valutazione dei risultati abbia raggiunto una complessità clinica rilevante. Inoltre, viene sempre più spesso richiesto un approccio terapeutico personalizzato, con terapie multimodali sequenziali. Da qui la necessità di costituire team multidisciplinari specialistici (gastroenterologo-epatologo, oncologo, chirurgo, radiologo interventista, anatomopatologo con esperienza di settore) e riferire i pazienti in realtà sanitarie ove questi team siano operativi. Al gastroenterologo spetta il compito di coordinare il team e stimolarne la continua crescita funzionale e culturale.

Colangiocarcinoma

Frequenza La prevalenza del CCA è eterogeneamente distribuita a seconda dei differenti gruppi etnici e delle aree geografiche. Distinguendo tra forme intra- (IH-CCA) ed extraepatiche (EH-CCA), negli Stati Uniti sono state riportate incidenze rispettivamente di 0.95 e 0.82/100.000.

Trend recenti Recenti studi dimostrano che la mortalità sta progressivamente aumentando negli ultimi 30 anni nel mondo per quanto riguarda la forma IH-CCA, mentre è stabile o in lieve riduzione la mortalità per il EH-CCA. In Europa questo trend è maggiore nei Paesi Occidentali rispetto a quelli dell'Europa Orientale. In Italia i dati riguardanti sia l'incidenza che la mortalità hanno dimostrato un trend simile con un incremento della mortalità di 40 volte dal 1980 al 2003. Tali dati potrebbero essere addirittura sottostimati se si considera che una percentuale sino al 40% dei tumori primitivi epatici è costituita da IH-CCA, non correttamente diagnosticato.

Eziologia Il fattore di rischio più importante nei Paesi Occidentali è rappresentata dalla Colangite Sclerosante Primitiva (CSP). Il rischio di sviluppare CCA è aumentata o nei pazienti affetti da CSP che presentano anche una concomitante

malattia infiammatoria cronica. Più recentemente l'infezione da HCV sembrerebbe conferire un rischio aumentato.

Ruolo del Gastroenterologo I CCA sono spesso silenti, in particolare in fase precoce. Gli EH-CCA possono manifestarsi in tempi più precoci con ittero indolente. Tale sintomo, che può presentarsi anche insieme con calo ponderale, dolore addominale, nausea, vomito e febbre viene sottoposto all'attenzione del gastroenterologo che ha quindi il compito di condurre l'iter della diagnosi. Tra gli strumenti di cui si avvale, oltre all'ecografia che fa ormai parte del bagaglio tecnico/culturale del gastroenterologo, e che consente l'esecuzione delle biopsie eco guidate, l'ecoendoscopia con FNAB trova un'importanza crescente non solo per la diagnosi ma anche per la stadiazione. L'ERCP, sempre metodica del gastroenterologo-endoscopista, oltre ad essere utile per la diagnosi e la stadiazione, viene utilizzata anche da un punto di vista di terapia palliativa permettendo il posizionamento di un drenaggio biliare. Nella maggior parte dei casi il tumore viene diagnosticato in fase avanzata con necessità di una terapia antalgica e di supporto, ed i pazienti sono di solito ricoverati in strutture gastroenterologiche per la loro gestione.

Nei gruppi di pazienti più a rischio, e cioè nei pazienti affetti da CSP e CSP-IBD è indicato eseguire dei programmi di sorveglianza. Il trattamento dell'infezione potrebbe rappresentare una strategia di prevenzione primaria. L'identificazione di fattori di rischio potrebbe consentire di mettere in atto strumenti preventivi importanti.

Tumore del Pancreas

Epidemiologia: i dati di prevalenza al 1° gennaio 2006 mostrano che nelle aree coperte dai Registri tumori italiani 2.893 persone (1409 maschi e 1484 femmine) hanno avuto nel corso della vita una diagnosi di tumore del pancreas ovvero circa 18 persone ogni 100.000 abitanti. Nettamente più alta è la stima per l'intera nazione per cui sono 9.636 i casi prevalenti. In poco più della metà dei casi (11/100.000), la diagnosi di neoplasia maligna del pancreas è stata posta da non

oltre due anni. I valori della prevalenza nei due sessi appaiono sovrapponibili, mentre la distribuzione geografica per età e macro-aree evidenzia un maggior numero di malati al Nord ($\geq 20/100.000$) rispetto al Centro (16/100.000) e al Sud Italia (12/100.000). Questa eterogeneità è maggiormente evidente sopra i 75 anni: infatti i malati di tumore del pancreas anziani sono circa il 50% in più nel Nord rispetto al Centro-Sud.

Confronti con altri indicatori di incidenza e sopravvivenza: coerentemente con quelle di prevalenza, le misure di incidenza evidenziano come nel Nord Italia il rischio di ammalarsi e morire di cancro pancreatico sia maggiore rispetto al Sud. I trend di incidenza mostrano un incremento costante nel sesso maschile (variazione percentuale annua APC: Italia +0.3; Nord +0.8), diversamente nel sesso femminile, dopo un iniziale incremento con APC: +2,1, ha fatto seguito dall'anno 2002 una diminuzione con APC: -0.2. La sopravvivenza relativa a 5 anni è del 5% nei maschi e del 6% nelle femmine. La prevalenza misurata al 1° gennaio 1993 era di 9,7 persone ogni 100.000 abitanti, quindi di circa la metà rispetto a questa analisi. Le misure di incidenza e sopravvivenza consentono di concludere che il raddoppio della prevalenza è essenzialmente legato a un aumento del numero di nuovi casi di un tumore ad alta letalità.

Eziologia: la letteratura recente continua a segnalare il rischio di sviluppare un tumore del pancreas associato al fumo di sigarette sia esso attivo o passivo. Seppure meno marcata, l'associazione è presente anche con il consumo di alcolici, in particolare è stata di recente evidenziato il rischio correlato all'assunzione di superalcolici nel sesso maschile.

Una forte associazione positiva dei tumori del pancreas è emersa anche con il sovrappeso e nelle donne, con un alto rapporto vita-fianchi. Oltre a questi anche una dieta ricca di acidi grassi saturi è risultata correlata ad un aumento di incidenza del tumore del pancreas. Soggetti che presentano varianti dei locus genomici dei gruppi sanguigni ABO (in particolare i gruppi non 0) sembrano avere un maggior rischio di sviluppare un tumore del pancreas. Storie familiari positive per tumore della prostata e tumore del pancreas sono associate a maggiore rischio di sviluppare un cancro pancreatico.

Ruolo del gastroenterologo Differentemente da altri tumori, la maggior parte dei casi prevalenti di tumore del pancreas include i malati recenti ancora bisognosi di cure il cui fabbisogno diagnostico-terapeutico rappresenta un carico sanitario notevole. In termini di prevenzione primaria, le raccomandazioni utili a ridurre l'impatto dei tumori del pancreas sono relative alla riduzione dell'abitudine al fumo, al consumo di superalcolici e ad una alimentazione ricca di grassi saturi oltre che al controllo del peso corporeo. Come descritto da un recente studio italiano la prevenzione secondaria può essere condotta dal gastroenterologo sottoponendo i pazienti ad alto rischio per adenocarcinoma pancreatico familiare ad adeguato programma di screening per l'individuazione delle lesioni preneoplastiche (PanIN 3, cistoadenoma mucinoso, IPMNs, cancro in fase early). Nello screening e nella diagnosi il ruolo dello specialista gastroenterologo è determinante: al di là della normale ecografia, metodica ormai routinariamente nelle mani del gastroenterologo per quanto attiene alla patologia addominale, l'ecoendoscopia (EUS) in questi pazienti è risultata associata in modo indipendente ad un migliore outcome nei casi di tumore ad estensione locoregionale in quanto permette la diagnosi precoce e gioca un ruolo determinante nella valutazione della cura. La ERCP è un'altra metodica di pertinenza gastroenterologica, che è utile sia nella fase diagnostica in quanto individua la presenza di alterazioni dei dotti pancreatici che pongono il sospetto di lesione tumorale, sia in fase palliativa dato che, grazie alla stessa, è possibile effettuare il posizionamento di stent a livello di ostruzioni da compressioni tumorali e risolvere, ovviamente per tempi limitati, il problema ittero e prurito, come trattamento palliativo.

Tumori dell'apparato digerente

Tumore dell'esofago

Prevalenza: nel periodo 2003-2005 i tumori dell'esofago hanno rappresentato 1,9% di tutti i decessi per cancro negli uomini; 0,9% nelle donne

Incidenza (area AIRTUM periodo 2003-2005): 6,7 casi/100.000 uomini/anno; 2,2 casi 100.000 donne/anno

Mortalità: nel 2006 in Italia 1309 decessi tra gli uomini; 427, nelle donne.

Ruolo del gastroenterologo: prevenzione primaria: modifica abitudini di vita;
prevenzione secondaria: programma di screening nei soggetti a rischio

Tumore dello stomaco

Prevalenza: nel 2006 62.225 soggetti hanno avuto una diagnosi di tumore dello stomaco ; rapporto M/F 1,2

Ruolo del gastroenterologo: prevenzione primaria: eradicazione HP;
prevenzione secondaria: programma di screening per i soggetti ad alto rischio

Tumori del tenue

Ruolo del gastroenterologo: impiego di tecniche sofisticate per la diagnosi

Tumore del colon-retto

Prevalenza: 564 /100.000 (nei maschi >75 anni:3.564/100.000; tra i 60-74 anni 1.594/100.000); M/F 1,1; distribuzione geografica: Centro-nord prevalenza 600/100.000, al Sud 317/100.000

Fattori di rischio: stile di vita , familiarità

Screening: 87 programmi nel 2008, copertura effettiva 60% al Nord e 5% al Sud

Ruolo del gastroenterologo: prevenzione primaria, abolizione del fumo, di superalcolici, controllo del peso;

prevenzione secondaria: screening con sangue occulto nelle feci e con la rettosigmoidoscopia/colonscopia;

diagnosi e nella stadiazione : colonscopia, ecoendoscopia (per stadiazione del cancro del retto);

terapia: trattamenti locali endoscopici (mucosectomia, dissezione sottomucosa) nel trattamento delle forme più precoci; palliazione con stent nelle forme più avanzate non suscettibili di trattamento chemio-radioterapico

HCC

Prevalenza: 37 / 100.000

Incidenza: 3-7%/anno in cirrosi

Ruolo del gastroenterologo: prevenzione primaria: abbattere i fattori di rischio (vaccinazione contro HBV, riduzione consumo alcolico, controllo dell'obesità e del diabete, ecc) , arrestare la progressione a cirrosi;

prevenzione secondaria : diagnosi precoce dell'HCC mediante programmi di screening-sorveglianza per le popolazioni a rischio;

diagnosi; stadiazione; scelte terapeutiche

Colangiocarcinoma

Incidenza: 0.82-0.95/100000, in Italia incremento della mortalità di 40 volte dal 1980 al 2003

Ruolo del gastroenterologo: diagnosi, stadiazione, palliazione (ERC), sorveglianza gruppi a rischio (CSP e CSP-IBD)

Tumore del pancreas

Prevalenza: 18/100.000 abitanti

Sopravvivenza relativa a 5 anni è del 5%

Ruolo del gastroenterologo : prevenzione primaria (abolizione fumo, controllo peso corporeo) ;

prevenzione secondaria pazienti ad alto rischio per adenocarcinoma pancreatico familiare;

diagnosi, stadiazione (ecografia, EUS), palliazione (ERCP)

NUTRIZIONE

La nutrizione rappresenta uno dei momenti fondamentali della vita e della salute di un individuo. Una dieta equilibrata consente un perfetto equilibrio tra metabolismi, attraverso un corretto ed adeguato assorbimento di vitamine, enzimi e metalli, funzioni di assorbimento e smaltimento di sostanze nutritive (proteine, amidi, grassi, ecc) e, in ultima analisi anche del peso corporeo.

A parte il grande obeso, che in genere viene visto in un ambulatorio di obesologia o di endocrinologia. Il soggetto **sovrappeso/obeso** si rivolge generalmente al gastroenterologo per valutare una o più complicanze di questa patologia, quali reflusso gastro-esofageo, aumento delle transaminasi in assenza di marcatori di virus dell'epatite, esofago di Barrett, gastrite erosiva, ecc. Un altro gruppo di questi pazienti si rivolge invece al cardiologo per il prevalere di patologie da insufficienza cardiaca o ipertensione.

L'OMS stima che l'Italia abbia tra il 5 ed il 10 % di soggetti con Body Mass Index (BMI) > 30, cioè obesi. Studi longitudinali effettuati negli ultimi 10 anni hanno mostrato come in tutti i paesi industrializzati vi sia un sostanziale incremento dei soggetti obesi. In Italia si stima che l'incremento sia attorno al 2%, ma mancano sufficienti dati sui bambini ed adolescenti in cui pare che il fenomeno sia di gran lunga più rilevante a causa di modificazioni più sostanziali di abitudini alimentari. Tale incremento di incidenza del fenomeno va di pari passo con l'incremento delle patologie correlate all'obesità in precedenza citate ed è presente non solamente nei soggetti obesi (BMI>30) ma anche nei soggetti sovrappeso.

Numerosi studi hanno dimostrato che il sovrappeso/obesità peggiora sostanzialmente qualità di vita e funzionamento psicosociale in diversi fattori (benessere generale, salute fisica, funzioni sociali e lavorative, senso di energia e vitalità, salute mentale complessiva) ed è fattore decisivo anche per la "quantità" di vita che è ridotta a causa di accidenti vascolari che sono più frequenti che nella popolazione normopeso.

Un discorso diverso è quello delle **malnutrizioni**. Queste si possono realizzare per diete non adeguate da un punto di vista nutrizionale, sia per abitudini facenti parte di un contesto sociale (cinesi che pasteggiano spesso con solo riso), sia per convinzione che alcuni alimenti “fanno male” o non sono graditi per cui alcuni nutrienti vengono del tutto eliminati, sia per motivi iatrogeni (resezioni intestinali), sia per carenze enzimatiche che, se non corrette, non consentono o consentono solo in parte l’assunzione di alcuni alimenti (vedi deficit di lattasi o nella malattia celiaca).

In questi casi il gastroenterologo/nutrizionista deve valutare l’apporto nutrizionale in termini quali-quantitativi e modificare composizione e quantità in modo da riportare il paziente al giusto peso ed al giusto assorbimento di tutti i nutrienti. In particolare deve orientare il paziente al consumo di cibi a basso indice glicemico (paste essiccate a bassa temperatura, pane integrale non derivante da ricostruzione di farina e crusca) evitando altresì paste industriali (essiccate a 90 gradi) che elevando la glicemia postprandiale continuano a peggiorare il circolo vizioso cibo-insulina-sovrappeso.

Un altro importante aspetto della valutazione dell’apporto alimentare è dato dalla valutazione dello psicologo clinico che valuta i disturbi del comportamento alimentare sia quelli compulsivi negli eccessi alimentari sia quelli di privazione e astinenza dal cibo.

Ruolo del gastroenterologo Si trova in un punto nevralgico della storia del paziente sovrappeso/obeso e di quella del paziente malnutrito e, anche attraverso la collaborazione con professionalità specifiche e strettamente collegate (dietista, obesologo, psicologo clinico, ecc), rappresenta il sostanziale punto di riferimento per questi pazienti, sia per una corretta diagnosi ed informazione del paziente, sia per un ancor più importante follow-up.

LA PATOLOGIA ALCOL CORRELATA IN GASTROENTEROLOGIA

L'alcol rappresenta in Europa il terzo fattore di rischio per disabilità e mortalità con costi sociali tangibili ed intangibili che nel 2006 sono stati stimati in 395 miliardi di euro (1).

L'etanolo è una sostanza tossica, potenzialmente cancerogena e può dare dipendenza (2).

Per "unità alcolica" (UA) si intende un bicchiere di vino da 125 ml a 12°, un bicchiere di aperitivo da 80 ml a 18°, una lattina di birra da 33 cl a 5° o un bicchiere di superalcolico da 40 ml a 40°. La quantità di alcol contenuta in una singola UA è di 12 g (3).

Dal punto di vista internistico è stata abolita la parola abuso dalla Organizzazione Mondiale della Sanità e le patologie alcol correlate possono coinvolgere sia l'alcolista che il bevitore sociale (3). Sono noti, infatti, numerosi polimorfismi genetici che predispongono all'insorgenza di problematiche internistiche anche a dosaggi considerati moderati (4, 5). Inoltre, l'uso di alcol potenzia notevolmente l'evoluzione di alcune patologie croniche (per es. epatopatie virali o di altra natura) (2). Un consumo considerato a "basso rischio" può essere indicato entro il limite di 14 UA settimanali per l'uomo e di 7 UA settimanali per la donna, da consumarsi durante i pasti e da parte di soggetti sani che non presentino alcuna controindicazione organica (patologie croniche, familiarità per cancro). Sino a 16 anni si consiglia l'astensione totale.

Recentemente l'Istituto Superiore di Sanità ha previsto rischio 0 con un consumo di 5 g/die fra i 35 ed i 65 anni (3).

Ogni anno in Italia decedono per uso di alcol circa 25.000 persone, con la necessità di circa 165 ricoveri ogni 100.000 abitanti/anno per cause totalmente attribuibili all'alcol (6, 7).

La valutazione in rapporto all'età evidenzia un numero rilevante di ricoveri nell'età maggiormente produttiva fra i 35 ed i 55 anni.

Il 50% di tali ricoveri è di pertinenza gastroenterologica (33% per cirrosi epatica).

Il 20% circa dei ricoveri ospedalieri ed il 10% dei ricoveri in terapia intensiva e' alcol correlato (traumatismi, cirrosi correlate al trapianto, ecc) (8, 9).

L'azione tossica dell'etanolo e del suo metabolita acetaldeide e' ben nota da tempo.

A livello gastroenterologico il consumo di alcol favorisce una serie di alterazioni ben note: ipertrofia delle parotidi, stomatite, glossite, reflusso gastro-esofageo, alterazioni della secrezione cloro-peptica, gastropatia emorragico-erosiva, ritardato svuotamento gastrico, malassorbimento, ridotto transito (2).

Circa il 10% dei forti bevitori (> 80 g/die per 6-12 anni) sviluppa pancreatite cronica severa. Lo sviluppo di tale quadro morboso e' condizionato fortemente dall'assetto genetico e dall'uso concomitante di fumo di sigaretta (2, 10).

Oltre il 20% delle epatopatie e' alcol correlato (11). Studi osservazionali hanno dimostrato un incrementato rischio di cirrosi con l'uso di oltre 10 g/die per la donna e di circa 20 g/die per l'uomo (12). La cascata di eventi e' caratterizzata da steatosi epatica (60-100% dei casi, reversibile in caso di astensione), il 20-40% puo' evolvere a steatoepatite, dall'8 al 20% vi e' evoluzione in fibrosi direttamente da un quadro di steatosi, il 20-40% di steatoepatiti puo' evolvere in cirrosi ed un 4-5% in epatocarcinoma. In relazione all'assetto genetico ed ai fattori di rischio e comorbidita' associate (epatiti virali, diabete mellito, dismetabolismi, ecc) tali passaggi possono verificarsi fra i 5 ed i 40 anni (2, 13, 14). E' bene ricordare come si possa sviluppare, anche in assenza di un quadro istologico di cirrosi, epatite alcolica acuta severa con una mortalita' a 28 giorni particolarmente elevata (sino al 50% in caso di Maddrey discriminant function > 32) (2, 15).

Circa il 35% di trapianti di fegato e' direttamente o indirettamente correlato all'uso di alcol (2).

Un aspetto da sottolineare e' l'influenza dell'alcol sulla risposta alla terapia antivirale (PEG-IFN e Ribavirina) in corso di epatite HCV correlata. In passate esperienze e' stata dimostrata una maggiore percentuale di risposte sostenute in soggetti astemi. L'alcol favorisce la replicazione virale anche in corso di trattamento interferonico. E' stato ipotizzato come vi possa essere un azione diretta dell'etanolo nell'inibire l'azione antivirale dell'Interferone: si verrebbe a

creare una inibizione della fosforilazione della tiroxina Stat 1 con conseguente inibizione del legame dell'IFN con il suo recettore (2). Recentemente Anand et al. (16) hanno dimostrato come nei soggetti con recente uso di alcol e che sono riusciti a concludere il ciclo di terapia vi sia una percentuale di risposta virologica sostenuta sovrapponibile al gruppo di controllo. E' opportuno ed etico, quindi, offrire al paziente in astensione e senza problematiche psichiatriche la terapia antivirale in associazione ad un supporto multidisciplinare per il mantenimento dell'astensione.

Piu' recentemente l'Agenzia Internazionale per la Ricerca sul Cancro ha inserito il "consumo di bevande alcoliche" nel Gruppo 1 delle sostanze cancerogene. La correlazione e' stata evidenziata con queste neoplasie: cavita' orale, esofago, faringe, laringe, fegato, colon-retto e mammella (17, 18, 19). Relativamente allo stomaco i dati presenti in letteratura sono ad oggi ancora contrastanti. La neoplasia pancreaticca e' favorita da elevate quantita' di alcol e l'uso di tabacco rappresenta il fattore eziologico predominante.

Il 3.6% di tutti i cancri sono attribuibili al consumo di alcol. Nella zona europea centro-est tale percentuale sale sino al 10% (20).

Numerosi meccanismi di cancerogenesi sono stati considerati: azione locale diretta di etanolo ed acetaldeide, conversione di pre-cancerogeni in cancerogeni attraverso l'attivazione del citocromo P450 (sostanze presenti nella dieta e nel fumo di sigaretta), squilibri nutrizionali (in particolare alterazioni dei gruppi metili), interazione con i retinoidi, alterazioni del sistema immunitario, angiogenesi, mutazioni e polimorfismi genetici dell' alcol deidrogenasi, dell' aldeide deidrogenasi, e del citocromo P450 (CYP2E1). Per quanto concerne l'azione diretta, e' stata ben dimostrata, attraverso il test delle comete, la frammentazione del DNA in linfociti periferici (19, 21, 22).

Non e' possibile ad oggi stabilire un dosaggio sicuro, per cui l'uso di bevande alcoliche rimane un comportamento genericamente a rischio (23, 24).

Tuttavia, per quanto concerne il rapporto alcol/ cancro, l'European Code Against Cancer considera a basso rischio il consumo di una UA alcolica/die per la donna e

due per l'uomo (25). In caso di familiarita' per cancro od in presenza di condizioni o lesioni precancerose e' consigliata l'astensione.

Patologie alcol correlate in Italia:

25.000 decessi/anno per uso di alcol

165 ricoveri/100.000 abitanti/anno per cause totalmente attribuibili all'alcol

Il 50% di tali ricoveri e' di pertinenza gastroenterologica (33% per cirrosi epatica)

Il 35% di trapianti di fegato e' direttamente o indirettamente correlato all'uso di alcol

Ruolo del gastroenterologo: promozione di corretto stile di vita, con astensione dall'uso di alcol; diagnosi, trattamento delle patologie alcol correlate e delle loro complicanze

Le malattie infiammatorie intestinali

Le **malattie infiammatorie intestinali** (IBD: da “inflammatory bowel disease”) comprendono la malattia di Crohn (MC), la colite ulcerosa (CU) e la malattia infiammatoria non classificata (un tempo nota come colite indeterminata) (1).

L'incidenza delle IBD in età pediatrica (cioè in una fascia da 0 a 18 anni) si aggira intorno a 10 casi nuovi x 100.000 x anno, mentre i dati di prevalenza per la MC e per la CU indicano valori di 43 e 28 per 100.000, rispettivamente (2)

La mortalità nei pazienti con IBD è soprattutto la conseguenza di complicanze della malattia. La percentuale di mortalità nei trials con biologici indicano una percentuale di mortalità intorno all'1% (3).

Le IBD possono presentarsi in forma *cronica* nel 65% dei casi (dolori addominali ricorrenti, dimagrimento, rettorragia, diarrea sintomi extraintestinali, febbre, anemia), in forma di *infiammazione intestinale acuta* (30%) e di *complicanze* (quali stenosi, perforazione, fistole perianali) nel 5% (4).

Riguardo i livelli di assistenza, questi si riferiscono soprattutto alla programmazione di una terapia medica di attacco e di mantenimento della remissione, la scelta della terapia chirurgica, la riabilitazione nutrizionale che nell'età pediatrica ha una rilevanza straordinaria, alla luce anche del ritardo di crescita che caratterizza le IBD del bambino (5).

La *ospedalizzazione* è richiesta nelle seguenti condizioni (5):

- paziente con episodio di infiammazione acuta severa, tale da richiedere terapia farmacologica per via sistemica e monitoraggio dei parametri vitali
- insorgenza di complicanze legate alla malattia (megacolon tossico, occlusione, sanguinamento intestinale importante, ascessi e fistole perianali complesse)
- degenza post-chirurgica
- inizio della terapia biologica o della terapia nutrizionale esclusiva (alimentazione parenterale o per sondino naso-gastrico)

L'effettuazione delle *indagini strumentali diagnostiche* (per immagini o endoscopiche) può essere gestita in regime di day hospital o ambulatoriale (6)
La *terapia biologica* per via endovenosa può essere eseguita in regime di day hospital o ambulatoriale, mentre quella per via sottocutanea può essere effettuata a domicilio.

Dopo una fase iniziale di programmazione, la terapia nutrizionale (sia parenterale totale che per sondino naso-gastrico) può essere eseguita a domicilio (7)

La malattia celiaca

La malattia celiaca è un'enteropatia cronica immunomediata che colpisce soggetti geneticamente predisposti in seguito all'ingestione del glutine, proteina contenuta in alcuni cereali tra cui il grano, l'orzo e la segale (1).

La prevalenza si attesta intorno all'1% della popolazione generale (rapporto femmine:maschi=2:1), senza significative differenze geografiche, ma si calcola che 5 persone affette su 6 rimangono ancora non riconosciute (2); non si registra una particolare distribuzione per fasce d'età, tanto nei bambini quanto negli adulti (3). Attualmente in Italia non ci sono dati certi riferibili all'incidenza di malattia, anche se le diagnosi sono in costante aumento.

Dal punto di vista clinico si distinguono una forma tipica (scarso accrescimento, diarrea cronica, gonfiore addominale, dolori addominali ricorrenti) ed una atipica (principalmente con anemia sideropenica, osteopenia/osteoporosi, dermatite erpetiforme) (4).

Ad eccezione delle ormai rarissime "crisi celiache" - forma estrema e grave di malassorbimento - la malattia celiaca non si presenta mai come un'urgenza (5).

A causa dell'eterogeneità della sintomatologia, la diagnosi purtroppo non è sempre immediata. Nel sospetto di malattia celiaca, è necessario effettuare il dosaggio delle IgA sieriche, degli anticorpi anti-transglutaminasi IgA e degli anti-endomisio (6); in casi selezionati, soprattutto in età inferiore ai due anni, utili possono essere anche i nuovi anticorpi antigliadina deamidata (IgG e IgA). Tuttavia, gold standard

diagnostico rimane l'esofagogastroduodenoscopia con biopsie multiple duodenali (7); tale procedura è di solito effettuata in un centro di riferimento regionale per la malattia celiaca, condotta in regime di Day Hospital e preferibilmente in anestesia generale.

Successivamente alla diagnosi di malattia celiaca, è necessario eseguire una densitometria ossea (spondili lombari L1-L4) al fine di valutare un eventuale difetto di mineralizzazione ossea (8).

Attualmente l'unica terapia sicura e del tutto efficace è l'esclusione del glutine dalla dieta.

Il follow-up prevede un primo controllo ambulatoriale dopo i 3 mesi dalla diagnosi; a 6 mesi dalla diagnosi, oltre alla visita medica con intervista dietetica accurata presso un centro di riferimento, si valutano gli esami bioumorali comprensivi di emocromo completo, ferritina, glicemia, funzionalità tiroidea, autoimmunità tiroidea e anti-transglutaminasi. In seguito, viene raccomandato ai pazienti di tornare annualmente a controllo ambulatoriale specialistico per valutare la compliance alla dieta e l'eventuale comparsa di patologie associate e/o complicanze.

Il dolore addominale ricorrente

Il dolore addominale ricorrente (DAR) è un disturbo molto comune nei bambini tra i 4 e i 14 anni, con un'incidenza del 10%-20% (1). Sono colpite soprattutto bambine di età compresa tra gli 8 e i 10 anni.

E' definito come tre o più episodi di dolore addominale sufficientemente severo da interferire con le normali attività del bambino e che si ripete per un periodo più lungo di tre mesi (2). Si tratta di un disturbo cronico, che, nel 90%-95% dei casi, è provocato da una causa funzionale.

Il DAR è tra le più frequenti motivazioni di visite ambulatoriali (> 25% delle consulenze di gastroenterologia pediatrica riguarda pazienti con dolore addominale ricorrente) ed è associato ad un elevato numero di assenze scolastiche.

I livelli di assistenza sono focalizzati sulla diagnosi differenziale tra dolore di natura funzionale e dolore di natura organica (infiammatoria, infettiva, alterazioni strutturali, allergia alimentare, disordine metabolico)

La diagnostica, il follow-up e la gestione terapeutica del DAR sono attività di tipo ambulatoriali; l'*ospedalizzazione* può essere richiesta solo in presenza di sintomi di allarme (anemia, perdita di peso, rettorragia, aumento degli indici di flogosi, dolori notturni o invalidanti, segni extraintestinali) per i quali è necessaria un'accurata diagnosi differenziale con indagini laboratoristiche e strumentali.

Nel DAR di tipo funzionale la terapia medica non è in genere indicata, ma al bisogno possono essere utilizzati farmaci rilassanti la muscolatura viscerale, aggiustamenti della dieta e probiotici. Il supporto psicologico può essere necessario nelle forme più gravi (3).

La malattia da reflusso gastroesofageo

Il reflusso gastro-esofageo (RGE), cioè la risalita in esofago del materiale acido proveniente dallo stomaco, si presenta fisiologicamente nei primi mesi di vita, mentre in alcuni può dare sintomi a carico dell'apparato gastrointestinale o respiratorio.

Le manifestazioni cliniche della malattia da RGE più comuni sono: rigurgito, irritabilità, inarcamento del tronco, soffocamento, vomito, rifiuto di alimentarsi, pirosi, dolore toracico o addominale e sintomi extraintestinali quali tosse, asma, otiti ricorrenti, laringiti e polmoniti.

Nei primi 3 mesi di vita rigurgito e vomito ricorrente, in assenza di malattia da RGE, si verificano nel 50% dei lattanti, nel 67% dei lattanti intorno al 4° mese di vita, nel 5% sulla fine del primo anno: nella maggioranza dei pazienti la sintomatologia si risolve spontaneamente entro il compimento del secondo anno (1).

Generalmente l'anamnesi e l'esame obiettivo permettono di identificare una MRGE con sintomatologia tipica, mentre nei casi con sintomi extraintestinali è possibile formulare diagnosi certa solo attraverso pH-impedenzometria o pH-metria, effettuate anche ambulatorialmente o in regime di day hospital. Per indagare le

complicanze è necessario ricorrere ad indagini strumentali quali Rx digerente con bario o esofagogastroduodenoscopia, le quali possono essere effettuate in regime di day-hospital (2).

La *ospedalizzazione* è richiesta soprattutto nelle seguenti condizioni:

- gestione del lattante con episodi critici (apnea, cianosi, episodi simil-convulsivi)
- gestione del paziente con malattia da RGE e handicap neuro-motorio
- trattamento di complicanze quali stenosi peptica, emorragie, aspirazione

La terapia conservativa si avvale di misure dietetiche come ispessimento della formula e normalizzazione del volume e della frequenza di alimentazione. Le classi farmacologiche utilizzate sono gli inibitori del recettore dell'istamina (H₂RA), gli inibitori di pompa protonica (IPP) e i farmaci barriera (acido alginico) (3).

La stipsi cronica

La stipsi non è una malattia, ma un segno o un sintomo, generalmente definibile come ridotta frequenza evacuativa, o passaggio doloroso di feci attraverso il colon, o ingombro fecale rettale anche in presenza di una frequenza evacuativa normale. La stipsi cronica è un'entità clinica molto comune nel bambino con una prevalenza compresa tra lo 0.3% e l'8% nella popolazione pediatrica generale.

Il 3-5% delle visite ambulatoriali pediatriche e il 25-30% delle visite di gastroenterologia pediatrica sono dovute a tale problema (1-2).

Nel 90-95% dei casi la stipsi cronica viene definita idiopatica o funzionale e soltanto nel 5% dei casi è presente un problema organico (alterazioni anatomiche dell'ano, malformazioni delle strutture neuromuscolari intestinali quale il morbo di Hirschsprung, malattie endocrine e metaboliche, malattie neurologiche e neuromuscolari, effetti collaterali da farmaci, intolleranza alle proteine del latte vaccino).

Diversamente dalla stipsi di natura organica, quella funzionale tende a manifestarsi dopo il periodo neonatale (3).

La stipsi funzionale insorge in una delle seguenti situazioni (3) :

- Passaggio da latte materno a latte in formula o dopo lo svezzamento
- In età prescolare dopo un episodio di defecazione dolorosa
- All'inizio della scolarizzazione quando il bambino si rifiuta di defecare a scuola

In genere in regime di day hospital o ambulatoriale è possibile distinguere la stipsi funzionale da quella organica sulla base dell'anamnesi e dell'esame obiettivo.

Solo in caso di presenza di fattori di rischio per patologia organica o in caso di mancata risposta alla terapia convenzionale è opportuno praticare indagini sierologiche (funzionalità tiroidea, sierologia per malattia celiaca, elettroliti sierici) e, successivamente, strumentali (manometria anorettale e biopsia rettale) (4).

Il regime di assistenza della stipsi funzionale viene effettuato a domicilio e comprende (4-5-6) :

- educazione, con demistificazione del problema e alleanza terapeutica.
- eliminazione dell'ingombro fecale per os (polietilenglicole) o per via rettale (clisteri evacuativi).
- prevenzione del riaccumulo di feci, attraverso l'uso di rammollitori fecali (polietilenglicole più efficace rispetto a lattulosio e lattitolo), associati ad un adeguato toilet training.
- sospensione della terapia dopo il raggiungimento di una normale e consolidata frequenza evacuativa (1 evacuazione /die).

Epatologia pediatrica

Le epatopatie del bambino riconoscono molteplici cause: infezioni, malattie genetico-metaboliche, patologie autoimmuni, patologie biliari, disordini nutrizionali, celiachia, tossicità da farmaci, tumori, patologie sistemiche (connettiviti, endocrinopatie, ipossia, sepsi, neoplasie).

I quadri clinici delle epatopatie variano da situazioni asintomatiche o paucisintomatiche, in cui l'epatopatia si manifesta esclusivamente con alterazioni laboratoristiche (ipertransaminasemia), a quadri clinici gravi che possono condurre all'insufficienza epatica. Nel primo caso l'approfondimento diagnostico mediante esami di laboratorio e/o indagini strumentali (ecografia, risonanza magnetica,

biopsia epatica) può essere gestito in regime ambulatoriale o di day hospital. In caso di insufficienza epatica acuta o di complicanze quali ittero, ascite, encefalopatia, emorragie digestive è necessario il ricovero in strutture specialistiche. Inoltre, quando si instaura un danno epatico irreversibile non suscettibile di terapia medica è necessario riferirsi ad un centro trapianti.

In **età neonatale** le epatopatie si presentano usualmente con un quadro colestatico (ittero, urine ipercromiche, feci ipo-acoliche). **La colestasi neonatale** ha un'incidenza di 1/2500 nati vivi ed esordisce più frequentemente entro il primo trimestre di vita (1). Ogni ittero che si protrae oltre le 2 settimane di vita è un ittero patologico e necessita di un approfondimento diagnostico mirato.

Tra le forme di **colestasi intraepatica**, di competenza medica, vi sono: infezioni, in particolare quelle perinatali (TORCH, lue) e le infezioni delle vie urinarie (E.Coli); malattie metaboliche (galattosemia, intolleranza ereditaria al fruttosio, tirosinemia, difetti di sintesi degli acidi biliari, malattie mitocondriali, emocromatosi neonatale, glicogenosi); malattie genetiche (deficit di α_1 -antitripsina, sindrome di Alagille, colestasi familiari progressive, fibrosi cistica); cromosomopatie (Sindrome di Down, Sindrome di Turner, trisomie 13 e 18); endocrinopatie (ipopituitarismo, ipotiroidismo, iposurrenalismo); nutrizione parenterale totale; farmacotossicità; colestasi post-asfittica. La forma più comune di colestasi extraepatica è l'atresia delle vie biliari (AVB) (incidenza 1/12000 nati vivi) che rappresenta la più comune indicazione all'epatotrapianto in età pediatrica. Questi pazienti devono essere monitorati strettamente *in regime di ricovero* perché a *rischio di ipertensione portale e colangiti*. Il trattamento si basa sull'intervento di portoenteroanastomosi secondo Kasai, che se effettuato prima dei 60 giorni di vita può ripristinare il flusso biliare. L'epatotrapianto è l'unica procedura che può consentire una sopravvivenza normale di questi pazienti (2). Oltre all'AVB, tra le forme extraepatiche c'è la cisti del coledoco che solo nel 10% dei casi si presenta con la classica triade: ittero, dolore e massa palpabile. La diagnosi è ecografia e la prognosi è favorevole dopo trattamento chirurgico.

In età pediatrica le **epatiti virali** sono di solito asintomatiche e *non richiedono ospedalizzazione*. I quadri clinici sono sfumati e raramente portano all'insufficienza epatica. Tuttavia, il tasso di cronicizzazione delle epatiti è più elevato in età pediatrica con aumento del rischio di morbidità e mortalità a lungo termine per cirrosi, insufficienza epatica e carcinoma epatocellulare.

Dopo l'introduzione della vaccinazione di massa, il tasso di prevalenza dell'infezione da HBV nelle aree endemiche si aggira intorno al 2%-20%; la trasmissione verticale è responsabile del 50% delle infezioni croniche (3). Anche per l'infezione da HCV la modalità di trasmissione più frequente in età pediatrica è quella verticale (incidenza del 5% nei figli di madre HCV +), dopo l'attivazione del controllo delle trasfusioni nel 1992. I trattamenti farmacologici attualmente disponibili consentono una completa clearance virale in una buona percentuale dei casi, nell'epatite da virus C (70-80% nei genotipi diversi da 1; 30-40% nel genotipo 1); mentre nell'epatite B raramente si verifica la siero conversione (4). I bambini trattati, generalmente mai prima del completamento dello sviluppo puberale, sono monitorati in regime di Day Hospital o ambulatoriale sia per verificare la risposta alla terapia sia per vigilare sugli effetti collaterali dei farmaci

Tra le patologie metaboliche in cui prevale il coinvolgimento epatico, vi è la **malattia di Wilson** (incidenza: 1/250.000; prevalenza di 1/30.000 nati vivi). Solitamente non si manifesta nei primi 3 anni di vita e può esordire come epatite fulminante (2-3% dei casi) con necessità di epatotraspianto. I pazienti possono essere trattati con farmaci (chelanti del rame, sali di zinco) per tutta la vita. I pazienti non trattati muoiono per complicanze ematologiche, renali, neurologiche, epatiche (5).

Attualmente, considerato l'incremento del sovrappeso e dell'obesità nei Paesi Occidentali, una delle più comuni cause di epatopatia cronica è la malattia epatica grassa non alcolica (NAFLD, da non alcoholic fatty liver disease). Tra gli obesi la prevalenza della steatosi è di circa il 40%. La diagnosi si basa sul riscontro ecografico di steatosi e sull'esclusione delle altre cause di epatopatia. Il trattamento è dietetico e va effettuato a lungo termine per evitare l'evoluzione

verso la cirrosi e le complicanze legate alla sindrome metabolica. I bambini affetti da NAFLD necessitano di un follow-up in regime ambulatoriale (6).

In età pediatrica le **epatopatie autoimmuni** comprendono: l'epatite autoimmune (AIH) e la colangite sclerosante primitiva (PSC). Entrambe sono caratterizzate da una flogosi cronica del fegato che può avere un esordio subdolo o acuto per cui è necessaria l'ospedalizzazione. L'incidenza dell'AIH in età pediatrica è del 10% (F:M=9:1). La prognosi è sconosciuta; in alcuni casi, tali pazienti evolvono verso l'insufficienza epatica in cui l'unica terapia è rappresentata dall'epatotrapianto (7). Fondamentale è la precocità della diagnosi per iniziare la terapia immunosoppressiva senza la quale i pazienti evolvono rapidamente verso la cirrosi. La PSC è diagnosticata attraverso la combinazione di dati clinici, laboratoristici (iper-gammaglobulinemia, positività degli autoanticorpi) e di imaging (ColangioRM) ed eventualmente istologici. L'incidenza in età pediatrica è circa il 20% di quella negli adulti (0.23/100000). Per la PSC non esiste una terapia standardizzata; si utilizzano farmaci immunosoppressori e l'acido ursodesossicolico ma l'epatotrapianto rappresenta l'unica opzione nei casi che evolvono verso l'insufficienza epatica. La sopravvivenza libera da epatotrapianto è approssimativamente di 12 anni (8).

Gastroenterologia pediatrica

Malattie infiammatorie intestinali

prevalenza : 43 (Crohn) e 28 (CU) per 100.000

incidenza: 10/100.000/anno

mortalità' 1%

Livello di assistenza: ospedalizzazione se:

paziente con episodio di infiammazione acuta severa;

insorgenza di complicanze legate alla malattia (megacolon tossico, occlusione, sanguinamento intestinale importante, ascessi e fistole perianali complesse)

degenza post-chirurgica;

inizio della terapia biologica o della terapia nutrizionale esclusiva

Celiachia

prevalenza 1%

Livello di Assistenza: gold standard diagnostico EGDS con biopsie multiple duodenali, in un centro di riferimento, in regime di Day Hospital, preferibilmente in anestesia generale.

Follow-up ambulatoriale

Dolore addominale ricorrente

Incidenza 10%-20% / ann0; soprattutto bambine di età compresa tra gli 8 e i 10 anni.

25% delle consulenze di gastroenterologia pediatrica riguarda pazienti con dolore addominale ricorrente

Livello di assistenza: diagnosi, follow-up, terapia del DAR sono ambulatoriali; ospedalizzazione solo se sintomi di allarme

MRGE

Livello di assistenza: Diagnosi: anamnesi e l'esame obiettivo per MRGE con sintomatologia tipica;

nei casi con sintomi extraintestinali : pH-impedenzometria o pH-metria, anche ambulatoriali o in regime di day hospital;

Per le complicanze: indagini strumentali quali Rx digerente con bario o EGDS, in regime di day-hospital;

ospedalizzazione è richiesta soprattutto nelle seguenti condizioni:

gestione del lattante con episodi critici (apnea, cianosi, episodi simil-convulsivi);

gestione del paziente con malattia da RGE e handicap neuro-motorio;

trattamento di complicanze quali stenosi peptica, emorragie, aspirazione

Stipsi cronica

prevalenza 0.3-0.8% nella popolazione pediatrica generale

3-5% delle visite ambulatoriali pediatriche e il 25-30% delle visite di gastroenterologia pediatrica sono dovute a tale problema

Livello di assistenza: in regime di day hospital o ambulatoriale è possibile distinguere la stipsi funzionale da quella organica. Se fattori di rischio per patologia organica o in caso di mancata risposta alla terapia convenzionale : indagini sierologiche e strumentali. Il regime di assistenza della stipsi funzionale: domiciliare

Epatologia pediatrica

da situazioni asintomatiche o paucisintomatiche a quadri clinici gravi fino all'insufficienza epatica.

Livello di assistenza: approfondimento diagnostico (esami di laboratorio e/o indagini strumentali -ecografia, risonanza magnetica, biopsia epatica-) può essere gestito in regime ambulatoriale o di day hospital; ospedalizzazione in insufficienza epatica acuta o di complicanze quali ittero, ascite, encefalopatia, emorragie digestive; se danno epatico irreversibile non suscettibile di terapia medica: centro trapianti.

EMERGENZA - URGENZA

Le UUOO di Gastroenterologia ed Endoscopia digestiva trattano **emergenze/urgenze** che dal punto di vista **assistenziale** vengono gestite con **ricovero in regime di urgenza**, e che richiedono la combinazione di specialisti con training specifico adeguato:

- **emorragie gastrointestinali**
- **corpi estranei del tubo digerente**
- **colangite acuta**
- **pancreatite acuta, biliare e non**
- **malattie infiammatorie croniche intestinali complicate**
- **diverticolite acuta**
- **situazioni urgenti in pazienti con epatopatia**

Le emergenze/urgenze in gastroenterologia presentano un percorso complesso che combina aspetti gestionali clinici e strumentali, ed in particolare endoscopici.

L'organizzazione della gestione delle emergenze/urgenze in campo gastroenterologico, si deve porre pertanto i seguenti obiettivi:

- assicurare omogeneità e tempestività nella formulazione di diagnosi e l'esecuzione di eventuali procedure terapeutiche;
- ridurre il tasso di mortalità;
- ridurre gli interventi chirurgici;
- diminuire il consumo di emoderivati nei pazienti emorragici;
- definire i percorsi dei pazienti all'interno della Zona Territoriale.

Va quindi programmato:

- un percorso diagnostico-terapeutico per gli accertamenti clinico-strumentali d'urgenza, definendo le diverse tipologie e il numero delle U.U.O.O. che partecipano a tale percorso sulla base delle necessità e delle richieste;
- definizione di criteri di differenziazione fra esami di minore e maggiore complessità classificabili in primo e secondo livello;
- la determinazione delle sedi dove si svolgono e/o si dovrebbero svolgere tali

esami ed i punti di contatto con altre strutture diagnostiche e terapeutiche a seconda delle esigenze organizzative ed i fabbisogni locali;

- la definizione di protocolli comuni assistenziali;
- l'ottimizzazione dei rapporti tra cittadini, strutture organizzativo-assistenziali e Medici di Medicina Generale con modalità operative più efficaci ed innovative.

Le emorragie gastrointestinali

Le emorragie gastrointestinali sono un comune evento clinico caratterizzato nella maggior parte dei casi da ematemesi, melena o ematochezia. L'incidenza annua di ospedalizzazione per emorragia dal digerente superiore è di circa 100-130/100.000 (1) mentre è di 20-30/100.000 per emorragia dal digerente inferiore.

Mentre si assiste ad una riduzione dei ricoveri per emorragia dal tratto superiore vi è un progressivo ma continuo incremento delle emorragie dal digerente inferiore visto l'aumento dell'età media della popolazione ed il conseguente incremento delle patologie ad esso correlate quali le angiодisplasie ed i diverticoli.

L'approccio al paziente con sanguinamento digestivo prevede una valutazione sia della entità del sanguinamento che delle condizioni cliniche complessive al fine di stabilire la prima allocazione del paziente. Circa il 35% dei pazienti con emorragia del tratto superiore ed il 10% dei pazienti con emorragia del tratto inferiore si presentano con instabilità emodinamica e sanguinamento attivo e richiedono pertanto un trattamento in ambiente di cure intensive, necessitando di stabilizzazione emodinamica comprendente anche eventuali manovre rianimatorie. Per questi pazienti è indicato uno stretto monitoraggio dei parametri vitali: valori pressori, pulsiossimetria e l'ECG. La stabilità emodinamica è comunque auspicabile prima di eseguire indagini endoscopiche al fine di minimizzare le complicanze (2). Questi pazienti richiedono frequentemente trasfusioni di sangue che dovrebbero essere fatte per mantenere i valori di emoglobina sopra i 7-8 g nei pazienti adulti sani e sopra i 10 g nei pazienti ad alto rischio (anziani, importante comorbilità). Nei pazienti in terapia anticoagulante o con piastrine inferiori a 50.000

è consigliabile la correzione della coagulopatia con trasfusione di plasma fresco e di piastrine (3).

Emorragia da varici esofagee

L'emorragia da rottura delle varici esofagee complica la cirrosi nel 33-50% dei casi ed è la seconda causa di emorragia del digerente superiore nel nostro paese dopo le ulcere peptiche.

La mortalità del singolo episodio di rottura delle varici è del 20-30%. Solo il 10% della mortalità è determinata dalla impossibilità di un controllo della emorragia stessa o ad un precoce risanguinamento mentre nella maggior parte dei casi è da ascrivere alla comparsa di gravi complicanze indotte dalla emorragia quali infezioni, peritonite batterica spontanea, sindrome epato-renale, encefalopatia (4-5).

La prognosi di questi pazienti è influenzata pesantemente dal grado di insufficienza epatica e dalla frequente coesistenza di trombosi portale in circa il 10-15% e di epatocarcinoma in circa il 25% dei pazienti.

Pertanto il paziente richiede una gestione altamente qualificata sia per il trattamento della emorragia, che oggi si basa sull'uso precoce di farmaci vasoattivi (terlipressina e somatostatina) e terapia endoscopica (legatura, sclerosi con collanti), sia per la identificazione precoce ed il trattamento delle complicanze. (6).

La gastroscopia dovrebbe essere eseguita entro 12 ore in quanto oltre tale termine è risultata essere un fattore di rischio indipendente di mortalità intraospedaliera.

Accertata la rottura delle varici il paziente dovrebbe rimanere in unità di cura intensiva per 1-2 giorni e quindi essere trasferito in un reparto di gastroenterologia e la cura del paziente sanguinante con ipertensione portale deve essere intrapresa da staff medico comprendente nurse esperta nei pazienti cirrotici, gastroenterologo, radiologo interventista.

In caso di fallimento della terapia standard medico-endoscopica vi è indicazione ad un secondo tentativo di terapia endoscopica ma se il sanguinamento è grave, lo shunt porto-sistemico intraepatico per via trans giugulare (TIPS) è probabilmente la migliore soluzione (5).

Il paziente dimesso deve poi essere sottoposto ad un programma di eradicazione delle varici esofagee che richiede la esecuzione di ulteriori 2-3 sedute di legatura delle varici per via endoscopica da effettuarsi ogni 3-4 settimane; successivamente il paziente andrà controllato endoscopicamente circa ogni 6 mesi per diagnosticare ed eventualmente ritrattare varici recidive. Inoltre il paziente richiederà uno stretto controllo clinico e strumentale al fine sia della prevenzione dell'epatocarcinoma che della identificazione del corretto timing per trapianto epatico.

(7).

Risulta fondamentale l'integrazione ospedale – medico di famiglia che deve periodicamente rivalutare il trattamento del paziente.

Emorragia del tratto digestivo alto non da varici

Pur se si è assistito ad una riduzione della incidenza e del ricorso alla chirurgia delle emorragie del tratto digestivo alto da cause non varicose, la mortalità risulta invariata intorno a circa il 4%. Ciò è da correlarsi alla età sempre più avanzata dei pazienti che presentano importanti comorbidità ed all'uso sempre più diffuso dei farmaci antiinfiammatori, antiaggreganti piastrinici ed anticoagulanti. Da un recente studio multicentrico italiano (8) inerente 1.360 pazienti (67% maschi, età media 68 anni), emerge che le cause più frequenti di sanguinamento alto sono: ulcera duodenale: 37.8%; ulcera gastrica: 25.1%; erosioni gastroduodenali: 11.6%, esofagite: 6.4%, neoplasia: 4.4%; sindrome di Mallory-Weiss: 4.5%; lesione di Dieulafoy: 2.8%; altre lesioni vascolari: 2.6%, lesioni non identificate 4.8%.

E' importante per tutti i pazienti con emorragia digestiva stratificare sia il rischio clinico, sia di recidiva emorragica. Molti studi hanno valutato il ruolo efficace dei vari score proposti, i più utilizzati dei quali sono quelli di Rockall di Blatchford e di Forrest al fine di poter identificare i pazienti ad alto rischio da quelli che possono essere precocemente dimessi (8-9).

Il trattamento endovena con inibitori della pompa protonica (PPI) da iniziare prima dell'esame endoscopico è raccomandabile in quanto è stato dimostrato ridurre la incidenza di riscontro di lesioni attivamente sanguinanti o a rischio di risanguinamento e pertanto di ridurre la necessità di terapia endoscopica. Inoltre i PPI ad alte dosi per almeno 72 ore si sono dimostrati in grado di ridurre il

risanguinamento e la mortalità nei pazienti che hanno richiesto un trattamento endoscopico (10).

L'endoscopia del tratto digestivo superiore eseguita precocemente entro 24 ore è la modalità diagnostica di scelta essendo altamente sensibile sia nell'identificazione della lesione che della localizzazione. Il trattamento endoscopico è altamente efficace, ma va riservato a sottogruppi di pazienti con stimate endoscopiche ad alto rischio di sanguinamento quali lesioni attivamente sanguinanti, presenza di vaso visibile ed eventualmente di coagulo adeso (11).

Il trattamento endoscopico si basa su tecniche iniettive, termo coagulanti e meccaniche (clips) meglio se combinate tra di loro. In caso di risanguinamento è raccomandato un secondo tentativo di terapia endoscopica. Nel 5% dei pazienti il sanguinamento non è controllabile dalle tecniche endoscopiche e quindi vi è indicazione ad intervento chirurgico. Nei pazienti ad alto rischio deve essere considerato un intervento di radiologia interventistica con embolizzazione per via arteriosa prima della chirurgia. L'insieme delle misure sovraesposte comprendenti il ricovero in ambienti dedicati, associati ad un adeguato trattamento medico ed endoscopico ha dimostrato di poter ridurre in maniera significativa la mortalità a 30 giorni, correlata più alla condizione del paziente che al sanguinamento stesso (12).

Emorragia del tratto digestivo inferiore

Le emorragie del tratto inferiore dell'apparato digerente rappresentano dal 20 al 30% di tutte le emorragie gastrointestinali ed il più delle volte sono autolimitanti e comportano una mortalità tra il 2 ed il 4%. L'età media dei pazienti con emorragia bassa varia tra 63 e 77 anni. La percentuale di incidenza aumenta con l'aumentare dell'età, con un incremento del rischio > di 200 volte dai 20 agli 80 anni (13). Le più comuni cause di emorragia sono: la malattia diverticolare, le angiodisplasie, le malattie infiammatorie croniche intestinali, i polipi del colon, la colite ischemica o infettiva, le emorroidi e i tumori del colon. La natura dinamica di un sanguinamento severo è importante da valutare per impostare una strategia diagnostica-terapeutica. E' indispensabile acquisire al più presto sede e natura della lesione per intraprendere un corretto comportamento terapeutico. Dopo la stabilizzazione

emodinamica il successivo step diagnostico mira a stabilire la presunta sede di partenza del sanguinamento. Nel dubbio di un sanguinamento alto, l'esofagogastroduodenoscopia in urgenza è sempre da preferire. La colonscopia rappresenta il primo approccio diagnostico essendo una metodica sicura e dotata di elevata efficienza diagnostica anche in emergenza. Infatti, la sua esecuzione nelle fasi precoci può migliorare l'andamento diagnostico e/o terapeutico e ridurre la necessità di intervento chirurgico. Inoltre la colonscopia eseguita precocemente riduce la durata dell'ospedalizzazione e quindi i costi. La sua capacità di individuare la causa del sanguinamento è del 72-95% (14). Le attuali raccomandazioni consigliano un'accurata preparazione anche nel paziente emorragico poiché tale procedura facilita la visualizzazione endoscopica, migliora la resa diagnostica, nonché la sicurezza del procedimento riducendo i rischi di complicanze (15). Oltre al ruolo diagnostico la colonscopia riveste un importante ruolo terapeutico. Le tecniche di emostasi prevedono l'iniezione di adrenalina diluita, la coagulazione termica con o senza contatto e l'impiego di dispositivi meccanici quali clips o legature elastiche. L'uso di queste tecniche dipende dal sito e dalle caratteristiche della lesione sanguinante, dall'esperienza personale con tali dispositivi e dall'accesso al sito di sanguinamento. In caso di insuccesso dell'esame endoscopico o nella impossibilità di effettuarlo per le condizioni del paziente o per la entità della emorragia, attualmente l'indagine di secondo livello è da considerarsi la tomografia assiale computerizzata (TAC) in quanto, mediante le nuove tecnologie è in grado di evidenziare emorragie a bassi flussi (0,5-0,8 ml/min) con sensibilità e specificità di oltre l'85%. Nei casi di emorragia intermittente è utile eseguire una scintigrafia con emazie marcate, ma l'imaging nucleare localizza il sanguinamento solo in una zona dell'addome. Quando le scansioni sono positive entro 2 ore dall'iniezione degli eritrociti, la localizzazione è corretta nel 95-100% dei casi; tuttavia quando sono positivi dopo le 2 ore l'accuratezza scende al 57-67%. L'arteriografia viene oggi utilizzata quasi esclusivamente per eseguire trattamenti terapeutici con l'embolizzazione del vaso sanguinante. Questa tecnica va sempre presa in considerazione prima di indirizzare il paziente all'intervento chirurgico, in

quanto la chirurgia in questo setting di pazienti è gravata da una mortalità del 25-30%

Nei casi in cui la colonscopia e la gastroscopia risultassero negative per localizzare la fonte di sanguinamento è indicato eseguire uno studio del piccolo intestino con videocapsula o mediante enteroscopia.

Corpi estranei del tubo digerente

L'ingestione di corpi estranei (CE), se comprendiamo i boli alimentari, non è un evento raro. Si verifica soprattutto nei bambini (età critica da 1 a 5 anni) e negli adulti (anziani, edentuli, con patologie psichiatriche, con disturbi neurologici, detenuti, tossicodipendenti) (1, 3)

La maggior parte dei CE riesce a transitare spontaneamente attraverso il canale alimentare e viene espulsa con le feci; tuttavia una quota corrispondente al 10-20% rimane intrappolata nell'esofago o nello stomaco e richiede una rimozione endoscopica. Solo l'1% circa necessita di rimozione chirurgica. La mortalità è estremamente rara (2, 3, 4, 5)

La **prevalenza** di ingestione di CE nella realtà italiana varia in rapporto con l'età: circa il 35% delle ingestioni si verifica in età pediatrica. La prevalenza per sesso indica una lieve prevalenza maschile che è verosimilmente secondaria ad intenzione auto-dimostrativa di pazienti particolari (detenuti) (3)

La morfologia e le dimensioni dei CE sono estremamente variabili. Possiamo identificare tre gruppi o categorie:

- alimenti (boli carnei, ossi, cartilagini, lische di pesce)
- oggetti (protesi dentarie, giocattoli, utensili, monete, lamette, posate, ecc)
- contenitori tossici (batterie, oggetti di piombo, contenitori di sostanze stupefacenti)

La **presentazione clinica** tipica è l'insorgenza acuta di disfagia, dolore, scialorrea, odinofagia (6).

Non mancano casi oligosintomatici nei quali l'anamnesi deve essere particolarmente attenta e scrupolosa. Eventi fortunatamente più rari (perforazione, mediastinite, emorragia, migrazione extra luminale) o del tutto eccezionali (fistola

esofago-tracheale o esofago-vascolare) sono all'origine di quadri clinici drammatici (shock, crisi asfittiche, emorragia profusa) (7, 8, 9).

Nei bambini piccoli, stridore e dispnea possono verificarsi a causa della compressione tracheale (10)

Diagnosi e gestione clinica Il Pronto Soccorso (PS), nella quasi totalità dei casi rappresenta la prima sede di osservazione per un paziente con ingestione, certa o sospetta, di CE (11).

Qui infatti si compie la valutazione clinica mediante:

- anamnesi accurata che comprende un' attenta raccolta di tutti gli elementi utili all'individuazione della natura e delle dimensioni del corpo estraneo,
- valutazione dei sintomi e dei segni obiettivi,
- valutazione anestesiológica , importante per tutti i pazienti, indispensabile per i pazienti pediatrici
- valutazione radiologica,
- valutazione endoscopica.

L'esame endoscopico: localizzazione e rimozione del CE La decisione circa la necessità di una rimozione in urgenza dipende dalla tipologia del CE (vulnerante o non vulnerante) e dalla sede (esofago, stomaco, altre sedi).

Prima di procedere all'endoscopia occorre quindi conoscere tutto il possibile sul CE in questione e predisporre le migliori condizioni logistiche per la procedura.

Per alcuni tipi di CE la strategia d'approccio, e conseguentemente la tempistica di rimozione, hanno subito modifiche nel corso degli ultimi anni (12, 13, 14, 15, 16)

Batterie: le batterie di dimensioni maggiori se di tipo "corazzato" non rilasciano sostanze tossiche e pertanto vanno considerate come CE inerti; la loro rimozione endoscopica dipenderà dalla sede di stazionamento e dalla dimensione eventualmente critica per il transito (17, 18, 19)

Disk Batteries (DB): i componenti dell' DB sono mercurio, argento, zinco, manganese, cadmio, litio, ossido di zolfo, rame, ottone, acciaio. La lesività delle DB è determinata da due fattori fondamentali: attivazione locale di corrente e rottura con rilascio di metalli e sostanze caustiche con possibile tossicità locale e sistemica. La rimozione endoscopica in urgenza è indicata quando la batteria è in esofago o nella cavità gastrica; se la batteria è localizzata oltre il piloro non vi è indicazione all'estrazione: infatti l' 85% delle batterie, una volta passato il piloro, viene eliminato con le feci entro le 72 ore (20)

Magneti: la lesività dei corpi magnetici è dovuta alla forza di attrazione che si esplica attraverso le pareti dell'intestino. E' pertanto raccomandata la rimozione in urgenza in caso di ritenzione gastrica di magneti multipli (21)

CE contenenti piombo: a causa dell'ampia diffusione di oggetti non controllati secondo norme legali, sono state segnalate nella popolazione pediatrica situazioni cliniche severe da intossicazione di piombo (anemia emolitica, insufficienza epatica e renale, neurotossicità). Se l'oggetto non è endoscopicamente rimovibile deve essere monitorato radiologicamente e con controlli seriati della piombemia, in base alla quale verrà valutata l'opportunità di una terapia chelante. (22).

Le complicanze rilevate lungo il percorso diagnostico-terapeutico sono piuttosto variabili a seconda delle osservazioni, tuttavia globalmente scarse, con una prevalenza stimata tra lo 0.8% e il 4%. Parimenti la mortalità globale si attesta tra lo 0.05 e il 3.8% (quest'ultimo valore è riferito all'endoscopia rigida) (23)

Corpi estranei del tratto digerente inferiore

I corpi estranei possono essere inseriti volontariamente attraverso l'ano o giungono al tratto digestivo inferiore dopo ingestione.

In presenza di corpi smussi e se il paziente è asintomatico è ragionevole un'attesa non superiore ai 7 giorni. Superato tale limite si procederà all'estrazione. I corpi acuminati o taglienti devono essere rimossi subito e sempre dopo adeguata preparazione intestinale. La chirurgia è riservata all'insuccesso della manovre endoscopiche.

Colangite acuta

La colangite acuta è un'inflammazione delle vie biliari da infezione batterica che si verifica in seguito a processi ostruttivi dell'albero biliare, e che può dar luogo a sepsi.

La principale causa di colangite acuta è rappresentata dalla calcolosi del coledoco (1-2). In soggetti con litiasi sintomatica della colecisti calcoli del coledoco vengono riscontrati nel 10-20% dei casi (3-8). In questi pazienti il rischio di colangite acuta sintomatica è di circa lo 0,2% (9). La reale incidenza della colangite acuta risulta difficile da determinare in quanto gli studi su pazienti con litiasi biliare non tengono

conto di altre cause di colangite, come la calcolosi primitiva del coledoco, i tumori e le stenosi.

L'ostruzione neoplastica del coledoco è la seconda causa di colangite acuta. Nelle ostruzioni maligne la colangite acuta è rara, mentre compare inevitabilmente dopo l'esecuzione di procedure di colangiografia diretta come la colangiopancreatografia retrograda endoscopica (ERCP) o la colangiografia percutanea trans epatica (PTC) che non siano accompagnate da un efficace drenaggio biliare. Ulteriori cause di ostruzione biliare e di colangite acuta secondaria sono di natura fibrotica, conseguenti a processi infiammatori sostenuti da calcoli, traumi, lesioni postchirurgiche ed infine da pancreatite cronica e colangite sclerosante (10). La litiasi primitiva del coledoco quale causa di colangite acuta è rara nel mondo occidentale, più comune nei paesi del Sud-est asiatico e a Hong-Kong, ove le infezioni parassitarie delle vie biliari hanno diffusione epidemica (11). Infine alcune infezioni complicanti la malattia da HIV (cryptosporidium o microsporidium) possono predisporre alla colangite (12).

Sebbene la terapia antibiotica e le tecniche decompressive dell'albero biliare (ERCP, PTC) abbiano dimostrato una comprovata efficacia, studi recenti condotti su pazienti con colangite acuta riportano una mortalità superiore al 10% (13-14). La maggior parte delle infezioni sono sostenute da *Escherichia coli*, *Klebsiella* spp., *Enterobacter* spp. ed *Enterococcus* spp (1,2). Il germe anaerobico più comunemente isolato è il *Clostridium* spp. che si associa alle forme più severe di colangite acuta. Le emocolture sono positive in circa il 50% dei pazienti con colangite acuta, con un intervallo tra il 21 e il 71%.

Nei pazienti con colangite il quadro clinico può variare da forme lievi, particolarmente negli stadi iniziali, fino a forme fulminanti dominate da grave stato settico. La febbre e l'ittero sono presenti rispettivamente in più del 90% e del 60% nei pazienti con colangite e costituiscono i sintomi più comuni. La classica triade di Charcot, è presente dal 15 al 70% dei pazienti con colangite (15-16). Nei casi più severi si associano alla triade di Charcot segni di shock settico e alterazione dello stato mentale.

I criteri diagnostici per la colangite acuta sono: presenza della triade di Charcot oppure, in assenza di tutti gli elementi, presenza di almeno due elementi della triade di Charcot e in più l'evidenza bioumorale di risposta infiammatoria (ad es. leucocitosi, aumento della PCR e di altri indici di flogosi) e di alterazione degli enzimi epatici (transaminasi, fosfatasi alcalina, γ -glutamilttranspeptidasi), oltre a imaging ecografico e radiologico che dimostri una dilatazione delle vie biliari o una causa di ostruzione delle stesse. È stata inoltre definita la diagnosi di sospetta colangite acuta sulla base della presenza di due o più dei seguenti criteri: storia di malattie biliare, febbre o brividi, ittero e dolore localizzato al quadrante superiore destro dell'addome (18).

La **gestione clinica** del paziente con colangite acuta è complessa e richiede l'adozione di provvedimenti circa la terapia antibiotica, la diagnostica per immagini, e il drenaggio biliare.

La scelta della terapia antibiotica deve tener conto di vari fattori, tra cui la sensibilità agli antibiotici, la gravità della malattia, la presenza di insufficienza renale o epatica, la capacità di penetrazione degli agenti antibatterici nella bile. Nelle linee guida di Tokio si è stabilito che la colangite acuta ha un basso grado di severità se risponde alla terapia antibiotica di supporto, è moderata quando non si risolve con la terapia medica e non si associa ad altre disfunzioni d'organo, è severa se è presente almeno un segno di disfunzione d'organo (18).

Alla diagnostica per immagini (ultrasonografia (US), la tomografia assiale computerizzata (TAC) e la colangiopancreatografia con risonanza magnetica (MRCP) si richiede di identificare la presenza e l'eziologia dell'ostruzione biliare. L'ecoendoscopia (EUS) ha una sensibilità eccellente nell'identificare calcoli del coledoco (in particolare quelli aventi diametro <1 cm) (19).

Il trattamento della colangite acuta che deve avvenire in regime di ricovero ospedaliero nei reparti di Gastroenterologia, è basato sulla terapia antibiotica (20-21) e rianimatoria nelle forme più severe, nonché sulla effettuazione di un drenaggio biliare (22).

Le tecniche endoscopiche di decompressione biliare consistono nella sfinterotomia, nella rimozione dei calcoli, nel posizionamento di sonda naso-biliare

o stent, o la combinazione di queste, e costituiscono oggi la procedura di scelta del trattamento della colangite acuta (23). La PTC rappresenta un'alternativa all'ERCP qualora questa non sia disponibile o tecnicamente fattibile.

Il timing del drenaggio biliare è correlato alla gravità del quadro clinico. Nei casi che mostrano risposta clinica alla terapia antibiotica il drenaggio biliare può essere effettuato in semielezione entro le successive 72 ore (24-25). Nei pazienti con segni di colangite moderata la decompressione delle vie biliari dovrebbe essere eseguita nelle 24-48 ore, mentre nei pazienti con malattia severa le procedure di drenaggio rivestono carattere d'urgenza, ovvero eseguite a distanza di poche ore dall'ingresso del paziente in reparto. La Chirurgia dovrebbe essere sempre evitata. Un trial randomizzato controllato di notevole rilievo ha dimostrato che la terapia endoscopica è più sicura rispetto alla chirurgia nel trattamento della colangite acuta (24-25). L'ERCP è anche preferita alla PTC perché meno invasiva e più sicura, essendo quest'ultima gravata da numerose complicanze (emobilia, emorragia intraaddominale, sepsi, pneumotorace, idrotorace). L'approccio percutaneo è indicato nel trattamento delle stenosi ilari, particolarmente in assenza di un endoscopista esperto. La PTC può essere inoltre riservata ai casi di fallimento iniziale dell'ERCP o nei pazienti sottoposti a precedenti procedure chirurgiche quali le derivazioni bilio-digestive su ansa defunzionizzata. Infine l'approccio percutaneo è previsto con modalità d'urgenza nei casi in cui l'opacizzazione delle vie biliari in corso di ERCP non sia stata seguita da un efficace drenaggio. In tal modo si evita un aggravamento della sepsi secondaria all'infezione nei settori biliari non drenati.

La risposta del paziente con colangite acuta alla decompressione biliare può essere drammatica, caratterizzandosi con un rapido miglioramento dei valori pressori, nella maggior parte dei casi entro le 24 ore.

In conclusione lo sviluppo delle tecniche endoscopiche di drenaggio biliare hanno drammaticamente migliorato il trattamento della colangite acuta, riducendone significativamente la morbilità e la mortalità.

Pancreatite acuta

Il trattamento della pancreatite acuta (v. Capitolo dedicato del presente documento), differenziato in base alla severità della malattia, dovrebbe sempre essere valutato, impostato e seguito da un team gastroenterologico, in integrazione multidisciplinare in particolare con la Radiologia e la Chirurgia. In particolare è cruciale la valutazione clinica gastroenterologica delle prime 72 h dall'esordio poiché in questa fase devono essere impostate correttamente la gestione clinica, la terapia medica, l'impiego di diagnostica d'immagine e strumentale (ecografia addominale, ecoendoscopia, TAC addome) e l'effettuazione di colangiopancreatografia retrograda (ERCP). Vi è condivisione in letteratura che l'ERCP dovrebbe essere eseguita entro 24 ore nei pazienti con concomitante colangite e entro 72 ore nei pazienti con ittero e presenza di ostruzione della via biliare principale.

Malattie infiammatorie croniche intestinali complicate

Tali malattie (v. Capitolo dedicato del presente documento) sono caratterizzate da un decorso cronico con fasi di attività e fasi di remissione ma possono presentare complicazioni importanti con quadri clinici severi, gravati anche da mortalità: la colite ulcerosa severa complicata da megacolon tossico o emorragia, come la malattia di Crohn complicata richiedono la gestione specialistica gastroenterologica e l'integrazione multidisciplinare in particolare con la chirurgia e la radiologia.

Diverticolite acuta-emorragia diverticolare

Gli eventi acuti severi più frequenti della diverticolosi del colon (v. Capitolo dedicato del presente documento) sono la diverticolite e l'emorragia. La diverticolite compare nel 15%-20% dei pazienti e può complicarsi con perforazione, ascesso, fistole, peritonite diffusa.

I ricoveri per perforazione correlano con l'età triplicandosi nei pazienti ultraottantenni rispetto alla fascia di 60-69 anni. La perforazione diverticolare ha una incidenza, in aumento, di 16/100,000 ed è significativamente associata con

l'uso di FANS. I pazienti con perforazione presentano una mortalità elevata condizionata anche dalla gestione ospedaliera. Anche il sanguinamento (5%-15%), la cui incidenza aumenta notevolmente con l'età, è associato significativamente all'uso di FANS.

Situazioni urgenti in pazienti con epatopatia

Le epatopatie croniche e/o tossiche (v. capitoli dedicati del presente documento) che si complicano con insufficienza epatica acuta, e/o emorragie digestive richiedono il ricovero in strutture specialistiche gastroenterologiche; inoltre, quando l'insufficienza epatica è irreversibile e non suscettibile di terapia medica è necessario il riferimento ad un centro trapianti.

Per quanto riguarda le situazioni cliniche di emergenza od acuzie che possono presentarsi nel paziente con cirrosi epatica, queste consistono fondamentalmente nella comparsa di encefalopatia porto-sistemica (in modo acuto o ricorrente) ed al sanguinamento da rottura delle varici esofago-gastriche

L'epatite acuta alcolica può presentarsi con forme acute severe che insorgono in pazienti con fegato normale. L'evoluzione della malattia è solitamente rapida con prognosi infausta e mortalità a sei mesi variabile tra il 20 e il 50%.

PREVENZIONE

La *prevenzione primaria*, focalizzata all'adozione di interventi e comportamenti in grado di evitare o ridurre l'insorgenza e lo sviluppo di una malattia o di un evento sfavorevole, nelle patologie dell'apparato digerente è volta alla riduzione dell'abitudine al fumo, al consumo di superalcolici oltre che al controllo del peso.

La *prevenzione secondaria* si riferisce alla diagnosi precoce di una patologia, permettendo così di intervenire precocemente sulla stessa, ma non evitando o riducendone la comparsa. La precocità di intervento aumenta le opportunità terapeutiche, migliorandone la progressione e riducendo gli effetti negativi. Un esempio di prevenzione secondaria è la ricerca del sangue occulto nelle feci nell'ambito dello screening del cancro colo-rettale

La *prevenzione terziaria* si riferisce alla prevenzione degli esiti più complessi di una malattia. La prevenzione in questo caso è quella delle complicanze, delle probabilità di recidive e della morte.

Nell'ambito della prevenzione primaria la promozione della salute, pur essendo un concetto teorizzato in varie epoche storiche, è stato codificato nel 1986 dalla "Carta di Ottawa per la promozione della salute", che a distanza di più di vent'anni costituisce un importante quanto attuale documento di riferimento per lo sviluppo di politiche orientate alla salute.

La Carta di Ottawa, sottoscritta dagli Stati appartenenti all'Organizzazione Mondiale della Sanità (OMS), definisce la promozione della salute come "il processo che consente alle persone di esercitare un maggior controllo sulla propria salute e di migliorarla".

Questa definizione implica:

- la creazione di ambienti che consentano di offrire un adeguato supporto alle persone per il perseguimento della salute negli ambienti di vita e di lavoro, attraverso condizioni di maggiore sicurezza e gratificazione
- il rafforzamento dell'azione delle comunità che devono essere adeguatamente sostenute per poter operare autonome scelte per quanto riguarda i problemi relativi alla salute dei cittadini che vi appartengono

- il riorientamento dei servizi sanitari nella logica di renderli più adeguati ad interagire con gli altri settori, in modo tale da svolgere un'azione comune per la salute della comunità di riferimento.

I fattori socio-economici e gli stili di vita, contribuiscono per il 40-50%, lo stato e le condizioni dell'ambiente per il 20-33%, l'eredità genetica per un altro 20-30% e i servizi sanitari per il 10-15%.

A fronte di quanto su riportato gli studi sulla prevenzione delle malattie del tratto digestivo non sono così frequenti come ci si potrebbe aspettare. Solo cinque studi hanno affrontato questo argomento in ogni dettaglio e hanno riguardato la prevenzione dell'*Helicobacter Pylori*, la diarrea del viaggiatore e la morbidità e mortalità da FANS. Muller e Sonnenberg hanno puntualizzato l'effetto benefico dell'endoscopia nel ridurre la mortalità da cancro del colon-retto sottolineando il ruolo come procedura preventiva. Hulscher et al hanno discusso il ruolo degli interventi preventivi nella medicina di famiglia e il bisogno di maggiori ricerche per determinarne l'efficacia

Un ruolo importante nella prevenzione è stato l'adozione di programmi di vaccinazione di cui ricordiamo ad esempio la vaccinazione contro il virus B dell'epatite in atto dal 1978 e i cui effetti si vedono nella popolazione generale, interessanti risultati sono stati presentati nell'ambito della ricerca sulla vaccinazione contro l'*Helicobacter Pylori* che non ha ancora superato la fase di ricerca e di cui si auspica l'applicazione sulle popolazioni ad alto rischio.

I programmi di screening

L'attivazione di programmi di screening in particolare per il tumore del colon retto sta portando importanti risultati nella riduzione della morbidità e prevedibilmente della mortalità. Gli studi hanno mostrato anche l'importanza dello screening nell'esofago di Barrett, nell'*Helicobacter Pylori*, nella malattia da reflusso gastroesofageo e nella diarrea. Il problema principale in questi ambiti è il costo economico, la necessità di controlli di qualità e la disponibilità di metodiche di screening.

In quest'ambito la ricerca di test di screening, *semplici e cioè* facili da somministrare e utilizzabili dal personale sanitario non medico, *accettabili e cioè*

accettabili da parte dei soggetti asintomatici che vi sottopongono volontariamente, *accurati e cioè* devono dare una reale misura di ciò che cerchiamo, *poco costosi e cioè* il costo deve essere correlato al beneficio della diagnosi precoce, *precisi (ripetibile) e cioè* i risultati devono essere ripetibili, *sensibili e cioè* devono essere positivi nei soggetti affetti e *specifici e cioè* devono essere negativi nei soggetti non affetti, fa parte del lavoro del Gastroenterologo che deve delineare gruppi a rischio da seguire in follow-up

SCREENING DEL CANCRO COLO-RETTALE

Documento unitario FISMAD-GISCOR per la promozione dello screening coloretale in Italia

Ederle A, Senore C, Tomba F, Fasoli R, Sassatelli R, Di Piramo D, Riegler G, Ravelli P, Fantin A, Adamo S, Cottone M, Stroppa I, Scarpulla G, Cannizzaro R, Malesci A, Benazzato L, Monastra S, Buscarini E, Delle Fave G, Familiari L

Lo screening è un intervento sanitario che si propone di diagnosticare una malattia precocemente, cioè prima che compaiano sintomi o segni, in modo da ottenere la guarigione o una prognosi migliore.

Un programma di screening è un insieme complesso di attività che comprende, oltre al test, l'informazione-educazione della popolazione bersaglio, l'organizzazione che facilita l'accesso al test e, per le persone con il test positivo, la predisposizione e l'attivazione di protocolli diagnostici, terapeutici e di *follow up*.

Obiettivo di un programma di screening è offrire ad ogni persona che ne può beneficiare la possibilità di ricorrere ad un mezzo riconosciuto efficace per preservare o migliorare il suo stato di salute, evitando di nuocere, e rispettando il bene della comunità.

I requisiti essenziali di un programma di screening organizzato sono:

- la definizione chiara della popolazione bersaglio
- l'identificabilità dei soggetti da sottoporre a screening

- la disponibilità dei mezzi per assicurare copertura e adesione elevata.
- la disponibilità sul territorio di punti accessibili per l'esecuzione del test e di un centro per la sua interpretazione
- il sistema per la gestione dei test positivi (percorso diagnostico) e per fornire informazioni sui test di screening normali
- i mezzi adeguati per la diagnosi e il trattamento appropriati delle lesioni neoplastiche confermate e per il *follow up* dei soggetti trattati
- il sistema per il monitoraggio e il controllo della qualità di ciascuna fase dello screening, dall'invito al test fino al trattamento e al *follow up* dei casi *screen detected*

Per poter fare uno screening è necessario avere:

- la malattia adatta: malattia relativamente importante per prevalenza e gravità
 - una fase preclinica diagnosticabile
 - una diagnosi precoce vantaggiosa (<mortalità)
- il trattamento precoce efficace (guarigione, migliore qualità di vita).
- il test adatto: valido (sensibilità, specificità, VPP, VPN) semplice, poco costoso, accettabile.
- il programma adatto.

Infatti non è solo l'efficacia il parametro di scelta per un esame di screening, ma anche l'accettabilità, l'adesione, i bassi rischi, i costi che devono essere proporzionati alle risorse.

Le motivazioni dello screening colorettaie in Italia

Sulla base di quanto detto lo screening del cancro colorettaie è giustificato in quanto:

- la malattia è frequente e causa di elevata morbilità e mortalità
- i test usati permettono la diagnosi in fase iniziale, sono accurati, accettabili per il paziente, ed attuabili nella pratica
- è disponibile una terapia efficace per la malattia diagnosticata precocemente
- esistono prove che i rischi sono inferiori ai benefici.

In Italia il tasso standardizzato di incidenza del cancro coloretale è 80/100.000 abitanti, mentre il tasso di mortalità è 20/100.000 all'anno. Il cancro del colon si pone al secondo posto tra i tumori sia per incidenza che per mortalità sia nell'uomo che nella donna.

Un altro elemento che giustifica lo screening è che tale cancro si presenta in modo significativo solo dopo i 50 anni di età e quindi lo screening va iniziato sopra questa età.

La prognosi di questo tumore cambia molto in funzione dello stadio in cui viene diagnosticato: è importante quindi una diagnosi precoce.

Infine il cancro del colon si sviluppa quasi esclusivamente da adenomi, e tale "trasformazione" necessita in genere di un tempo superiore ai 10 anni.

L'obiettivo dello screening è trovare gli adenomi e asportarli prima che diventino cancri e diagnosticare i cancri in fase iniziale, curabile e guaribile.

Lo screening del carcinoma del colon-retto in Italia

La legislazione italiana incomincia a occuparsi dello screening del cancro del colon-retto nel piano sanitario nazionale nel 1994-96 considerandolo uno dei tre programmi di screening di documentata efficacia. Con il DPCM del 29/11/2001 viene inserito nei livelli essenziali di assistenza. La normativa che ha promosso il recente sviluppo di questo screening è la legge 138/2004 all'articolo 2 bis dove vengono stanziati anche importanti risorse per l'implementazione di questo screening. Viene inoltre istituita una commissione ministeriale che pone le basi scientifiche ed organizzative del suo sviluppo. L'Italia si pone oggi tra i paesi all'avanguardia con uno screening del cancro del colon che nel 2009 ha interessato il 50% della popolazione italiana tra i 50 e i 69 anni (popolazione di 14.483.000 individui / 1.425.616 screenati) con 98 programmi attivi. Lo screening viene eseguito soprattutto con la ricerca del sangue occulto nelle feci (SOF) mentre la rettosigmoidoscopia (RSS) di screening viene utilizzata attualmente solo in 2 province in Veneto e nella maggior parte del Piemonte. La media italiana di adesione all'invito per SOF è del 50%, mentre l'adesione all'invito per RSS è del 24,3%. Il SOF è positivo mediamente nel 5,6% di

casi nel primo passaggio e nel 4,2% nei passaggi successivi. . In Italia, nelle persone con SOF positivo, la *detection rate* delle colonscopie è del 2.4 per mille casi screenati per i carcinomi e dell'11.6 per 1000 casi screenati per gli adenomi avanzati; il valore predittivo positivo (VPP) ai primi esami è del 27% per gli adenomi avanzati e del 5,6 per i carcinomi.

L'adesione alla colonscopia (CS) nelle persone con SOF positivo è mediamente dell'82,5% e in tali colonscopie viene raggiunto il cieco nel 91,2% dei casi.

Il rapido sviluppo dello screening ha portato a notevoli carichi di lavoro specie endoscopico soprattutto nelle aree dove l'adesione è molto elevata come il Veneto. La carenza di endoscopisti, che devono essere esperti, può creare attese della CS superiori allo standard di 30 giorni. E' emersa, inoltre, la necessità di collaborazione e comune opinione tra tutti coloro che dello screening si occupano e cioè Epidemiologi, medici di Sanità Pubblica, Laboratoriisti, Gastroenterologi-Endoscopisti, Oncologi, Chirurghi, Anatomici Patologi. E' nato per questo a Verona nel 2004 il Gruppo Italiano Screening Colonrettale (GISCOR) che in questi anni si è adoperato attivamente a promuovere l'attività di screening in Italia e a supportarla con eventi e produzioni scientifiche.

E' ancora necessaria, comunque, una cooperazione attiva alla pianificazione delle necessità e delle finalità dello screening, una produzione scientifica omogenea e un rapporto con le istituzioni italiane coeso e supportato da evidenze scientifiche condivise al fine di evidenziare l'importanza e le proporzioni, in termini di lavoro e risorse, che lo screening colonrettale sta assumendo sempre di più nel nostro paese.

E' necessaria una direttiva unitaria nel rapportarsi con le istituzioni per non rallentare la crescita dei vari programmi di screening colonrettale in Italia, al fine di superare le disparità a livello nazionale tra regioni con validi e ben strutturati programmi di screening e regioni prive di adeguati programmi di screening o, in alcuni casi, sprovviste.

Sono, in particolare, emerse le difficoltà da parte dei vari centri di endoscopia sul territorio nazionale nel supportare un incremento di attività notevole senza un

adeguata disponibilità di risorse aggiuntive in termini di finanziamenti, fondi, organico e strumentazione.

E' necessario, inoltre, un rapporto con l'utenza chiaro e condiviso supportato da esperienze ed evidenze scientifiche comuni e la formazione di nuovi specialisti edotti sulle tematiche di medicina preventiva e adeguatamente preparati all'esercizio dell'endoscopia di screening.

OBIETTIVI

Le società scientifiche gastroenterologiche AIGO, SIED, SIGE congiuntamente al gruppo italiano per lo screening colonrettale GISCoR hanno deciso di collaborare per definire alcuni contenuti comuni relativi allo sviluppo dei programmi di prevenzione e diagnosi precoce dei tumori del colon-retto, ai relativi aspetti di comunicazione, alla valorizzazione dei professionisti coinvolti e alla garanzia di qualità.

Da questa collaborazione scientifica nasce tale progetto che si è proposto di porre le basi per la stesura di un documento unitario che costituisca una piattaforma sui principi generali dello screening colon-rettale al fine di giungere ad una comunione di conoscenze, metodi, intenti ed obiettivi.

STRUTTURA DEL PROGETTO

Il progetto di elaborazione di un documento scientifico unitario è nato a Verona nel novembre 2008 nel corso del Corso nazionale AIGO.

In tale occasione i rappresentanti delle tre società scientifiche gastroenterologiche insieme con il presidente e i delegati del GISCoR hanno posto le basi di un confronto scientifico sulla realtà dello screening coloretale in Italia che si sarebbe poi protratto per i mesi successivi.

Sono state costituite tre commissioni di lavoro su diverse tematiche inerenti lo screening coloretale. Ognuna di tali commissioni è risultata rigorosamente composta da membri di ciascuna società scientifica al fine di garantire e facilitare la formazione di un'opinione condivisa degli obiettivi e delle problematiche dello screening.

Le commissioni sono state così suddivise:

La prima commissione (Di Piramo D., Senore C., Stroppa I., Malesci A.) ha analizzato le seguenti tematiche:

- A) Strategie di screening del cancro colon-rettale e loro valutazione.
- B) La qualità dello screening
- C) I carichi di lavoro, le risorse (personale dedicato e attrezzature) e la valutazione e valorizzazione delle prestazioni.

La seconda commissione (Fasoli R., Scarpulla G., Riegler G., Cannizzaro R., Benazzato L.) si è occupata dei seguenti aspetti:

- A) Il rapporto con l'utente.
- B) La formazione e la ricerca.

La terza commissione (Sassatelli R., Fantin A., Ravelli P., Adamo S., Cottone M) ha valutato le seguenti criticità:

- A) RegISTRAZIONI dati e verifiche .
- B) Il rapporto con le Istituzioni.

Il progetto è stato, quindi, coordinato dal Dott. A. Ederle e dal Dott F. Tomba dell' U.O.A. di Gastroenterologia dell' ULSS 20.

Il lavoro è stato gestito separatamente da ciascuna commissione e, quindi, vi sono stati momenti di discussione collegiale tra le varie commissioni nel corso di eventi dedicati allo screening colorettales in diverse sedi congressuali nazionali (Congresso Nazionale GISCoR Termoli 2009 – Congresso Nazionale delle Malattie Digestive FISMAD Milano 2009)

In tali occasioni sono stati esposti i risultati preliminari di ciascuna commissione che sono stati discussi tra tutti i partecipanti al progetto e la comunità scientifica. Tale progetto ha poi prodotto tale documento che viene posto all'attenzione della comunità scientifica.

Strategie di screening del cancro colo-rettale e loro valutazione: obiettivi e strategie disponibili

Obiettivo dello screening

L'obiettivo primario dello screening del cancro colo-rettale (CCR) è quello di ridurre la mortalità per tale neoplasia attraverso una riduzione dell'incidenza di malattia avanzata sia grazie all'identificazione di lesioni neoplastiche quanto più possibile in stadio precoce, sia grazie all'asportazione delle lesioni pre-neoplastiche con elevata probabilità di progressione, con il minor carico di morbidità/effetti collaterali per le persone sottoposte a screening.

Nell'ultimo decennio si è assistito ad una notevole estensione dell'attività di screening oncologici in Italia come nel resto d'Europa.

Per quanto riguarda, in particolare, la prevenzione del cancro colo-rettale l'offerta di screening vede la proposta di programmi differenti, di diversa efficacia, che sono peraltro in grado di garantire l'equità, sia per quanto riguarda gli aspetti qualitativi che di distribuzione geografica.

Test disponibili

Esistono oggi varie alternative per i programmi di prevenzione del CCR nella fascia di età a maggior rischio. Queste, rientrano sostanzialmente in due categorie: test fecali ed esami strumentali. I primi comprendono la ricerca del sangue occulto fecale con tecniche e modalità diverse e test che determinano, a livello fecale, il DNA con eventuali mutazioni genetiche che possono associarsi a CCR. I secondi comprendono sigmoidoscopia, colonscopia, colon-Tac, più comunemente nota come colonscopia virtuale, e videocapsula endoscopica.

Tra queste opzioni, per lo screening di popolazione generale, i test che sono attualmente raccomandati nell'ambito di programmi di screening di popolazione sono il test per la ricerca del sangue occulto fecale (FOBT) e la sigmoidoscopia (FS), che dovrebbero essere offerti a tutte le persone tra 50 e 70 anni.

I test per la ricerca del sangue occulto fecale attualmente raccomandati sono quelli di tipo immunologico. Sono generalmente efficaci nell'identificazione del CCR in fase precoce e permettono anche di identificare una certa quota di adenomi in fase avanzata; il riscontro di adenomi iniziali è per lo più incidentale e non rappresenta, comunque, l'obiettivo dello screening effettuato con tali test. Per ottenere un effetto protettivo ottimale vanno ripetuti ad intervalli regolari.

La sigmoidoscopia è efficace nella determinazione della maggior parte delle lesioni adenomatose, anche iniziali, e del Cancro ColoRettale nel colon distale e permette di individuare circa un quarto delle lesioni prossimali. Il test offre una protezione di lunga durata: probabilmente un singolo test effettuato poco prima dei 60 anni potrebbe offrire una protezione sufficiente per tutta la vita

Sia per i soggetti che risultano positivi al FOBT, che per quelli che presentano alla sigmoidoscopia lesioni distali a rischio, si rende necessario completare lo studio del colon con una colonscopia di approfondimento.

FOBT e sigmoidoscopia possono essere applicati anche in combinazione al fine di aumentare l'adesione e la sensibilità. L'impiego di questo tipo di strategie può avere un impatto sul costo del programma, che va valutato in funzione del beneficio addizionale atteso. Inoltre, seppure in linea generale la disponibilità di strategie multiple con una possibilità di scelta da parte del soggetto potrebbe favorire una più elevata copertura della popolazione bersaglio.

L'impatto dell'adozione di questa politica di screening andrebbe valutato e richiede comunque l'adozione di strategie di comunicazione che evitino il rischio di accrescere l'incertezza dei soggetti invitati.

Criteri per la scelta e la valutazione delle strategie di screening

Sensibilità del test

Occorre distinguere tra sensibilità del test e sensibilità e, quindi, efficacia del programma . Infatti, la sensibilità del test è solo uno dei parametri da prendere in considerazione nella valutazione di una strategia di screening

L'impatto dello screening dipende, oltre che dalla sensibilità del test, dall'intervallo con cui il test viene somministrato, dalla fascia di età in cui viene proposto, dalla storia naturale della malattia. L'insieme di questi parametri determina la sensibilità del programma che costituisce il parametro di riferimento per la valutazione. Si può considerare l'esempio di un test che permetta di diagnosticare ad ogni passaggio metà delle lesioni avanzate, ma sia in grado di individuare al passaggio (o ai passaggi) successivi le stesse lesioni in uno stadio non ancora invasivo, o comunque curabili anche se già invasive: tale test sarebbe un buon test di

screening anche se poco sensibile su una singola esecuzione. Inoltre, test molto sensibili applicati in fasce di età in cui la prevalenza di lesioni è bassa possono avere un impatto trascurabile sulla mortalità, e certamente inferiore a test poco sensibili offerti nella fascia di età appropriata. Sulla base delle precedenti considerazioni, benché sia generalmente accettato che la colonscopia rappresenta la procedura più sensibile per l'esame del colon-retto, il suo impiego nello screening della popolazione a rischio intermedio non viene attualmente raccomandato. Il ruolo della colonscopia come test di screening appare inoltre limitato da considerazioni relative a costi, complicanze, accettabilità da parte della popolazione bersaglio.

Accettabilità del test

Un elemento significativo che può condizionare la scelta della strategia di screening prescelta è l'adesione al test che dipende da vari fattori che includono il livello culturale e di istruzione, la facilità di accesso alle strutture coinvolte, l'organizzazione anche logistica dello screening, la storia familiare di neoplasie colo-rettali, le raccomandazioni date dal medico di famiglia e, più in generale dai mezzi di comunicazione. Quest'ultimo aspetto assume importanza determinante quale strumento ed opportunità in un sistema complesso quale quello dello screening. Il processo di comunicazione, oltre ad informare i cittadini e i gruppi di associazionismo di ciò che effettivamente lo screening può dare e non dare, è in grado di condizionare fortemente il tasso di adesione. Il livello di adesione ad un intervento di screening influisce sul livello di efficienza raggiungibile nell'impiego delle risorse destinate alla somministrazione dei test sulla popolazione.

Organizzazione del programma

Esistono solide prove a sostegno della scelta di un programma organizzato (invito attivo della popolazione in una certa fascia di età) rispetto ad uno screening opportunistico. Lo screening organizzato risulta più efficace nel ridurre la mortalità, garantisce una maggiore equità di accesso e la presa in carico dei soggetti invitati anche per le fasi diagnostiche e di trattamento.

Raccomandazioni

L'efficacia dei programmi di screening è condizionata da vari fattori che alla base necessitano di una fattiva integrazione e coordinamento tra diverse professionalità (partnership) coinvolte e tra queste e la cittadinanza. Le strategie con le quali si organizza uno screening devono tenere conto della complessità di questa attività e devono favorire e promuovere la cooperazione di diverse strutture e il coinvolgimento delle diverse professionalità in tutte le fasi della progettazione e conduzione del programma.

Il programma di screening richiede che le società scientifiche di riferimento siano disponibili ad un confronto sulle strategie legate alla complessità della valutazione di impatto. Valutazioni/considerazioni che tengono conto solo della sensibilità del test (“obiettivo dello screening è visualizzare tutto il colon”, “la sigmoidoscopia equivale ad una mammografia su un solo seno”) sono quindi scorrette, inappropriate e generatrici di inutile confusione.

Qualità dello screening

Nello scenario italiano, dove lo screening del cancro coloretale rientra nei Livelli Essenziali di Assistenza (LEA), con programmi organizzati su base regionale, appare opportuno che le diverse realtà, spesso disomogenee, operino nell'ambito di un sistema di qualità con requisiti e standard comuni, che si riferiscano a criteri di efficacia, efficienza, equità, soddisfazione dell'utente.

Esistono indicazioni di riferimento a livello nazionale, regionale e di alcune società scientifiche; a livello europeo sono state prodotte linee guida per il monitoraggio e il QA dei programmi di screening dei tumori coloretali. In tali normative sono, altresì, spesso indicati i criteri di accreditamento istituzionale dei programmi, e delle relative strutture che li effettuano, e vengono suggeriti alcuni parametri di qualità per l'esecuzione del test sia di I° che di II° livello. Questi si riferiscono sia alla struttura e alle risorse (umane e tecnologiche) da utilizzare, che alle procedure di esecuzione del test (ad esempio, nel caso della colonscopia: aspetti legati alla sedazione, alla procedura endoscopica, ai flussi di informazioni con refertazione e

gestione dei dati, all'istologia, alla formazione e competenze, ai percorsi da seguire dopo l'esame).

Il monitoraggio dell'attività di screening deve riguardare tutte le fasi del programma: programmazione, consultazione, informazione, esecuzione dei test, esito (inclusi approfondimento e trattamento). Anche la raccolta, elaborazione e valutazione dei dati e la gestione dei flussi informativi tra operatori e tra operatori ed utenti devono rientrare in tale monitoraggio come pure la formazione del personale preposto.

Nello screening, un sistema di controllo della qualità, assume particolare importanza per le peculiarità stesse di tale attività, sia per i requisiti positivi (efficacia, delle procedure, raggiungimento degli obiettivi) che per i possibili effetti negativi. La presenza di test falsamente-negativi, sia al FOBT che alla sigmoidoscopia possono, infatti, generare una scorretta rassicurazione del soggetto con conseguente ritardo dei processi diagnostici abituali. Al contrario, test falsamente-positivi, soprattutto per quanto riguarda il FOBT, possono evocare allarmismo, preoccupazione, ricorso ad esami di approfondimento a volte superflui e causare, quale effetto secondario, aumento dei costi.

Registrazioni dati e verifiche

I programmi di screening organizzato si caratterizzano per il monitoraggio sistematico dell'attività, della qualità delle prestazioni erogate e degli esiti delle varie fasi del percorso dei soggetti coinvolti nel programma. Questo rappresenta uno dei caratteri distintivi dei programmi organizzati rispetto allo screening opportunistico, spontaneo.

Esistono solide prove a sostegno della scelta di un programma organizzato (invito attivo della popolazione in una certa fascia di età) rispetto a uno screening opportunistico, basato sull'accesso spontaneo delle persone che lo richiedono, eventualmente su suggerimento del loro medico.

Lo screening organizzato risulta più efficace nel ridurre la mortalità, garantisce una maggiore equità di accesso e la presa in carico dei soggetti invitati anche per le fasi diagnostiche e di trattamento. Si caratterizza inoltre per l'adozione di protocolli espliciti, per l'approccio multidisciplinare e per il monitoraggio sistematico e

continuativo degli indicatori di performance di tutte le fasi del percorso diagnostico e terapeutico. Queste caratteristiche favoriscono il perseguimento di livelli di qualità. Il programma deve mettere a disposizione degli operatori sistemi informativi che permettano l'inserimento dei dati relativi alle prestazioni di screening, e fornire sistematicamente e regolarmente agli operatori stessi le informazioni necessarie alla valutazione dell'attività del programma, del servizio e del singolo operatore, per favorire/rendere possibili attività di revisione tra pari, audit clinico, ecc.

Il programma riconosce che devono essere previste risorse specifiche per queste attività di quality assurance (tempo operatore dedicato a queste attività programmate conteggiato come attività lavorativa, ad esempio).

Gli operatori, e nel caso specifico gli endoscopisti, si impegnano a fornire in modo accurato e completo i dati necessari secondo il formato e le modalità previsti dal programma e a partecipare alle iniziative di audit e revisione dell'attività.

L'attività di screening e di conseguenza anche quella di revisione della qualità sono attività multidisciplinari/multiprofessionali: gli endoscopisti le svolgono in relazione/collaborazione con le altre figure coinvolte a diversi livelli nel programma.

L'esigenza di garantire equità di accesso a prestazioni di elevata qualità richiede che, anche nel caso in cui l'assistito scelga di sottoporsi, anche su suggerimento del proprio medico, a un test di prevenzione al di fuori di programmi organizzati (screening spontaneo), siano garantiti i requisiti di qualità richiesti nei programmi organizzati, in particolare in relazione a:

- identificazione di centri di esecuzione dei test che garantiscano livelli di qualità adeguati e documentati e che siano inseriti nella rete di monitoraggio regionale dei programmi di screening, anche per poter integrare le informazioni relative alla pratica spontanea di test di diagnosi precoce nella gestione dell'attività dei programmi organizzati (ad esempio, riprogrammando gli inviti).
- definizione di procedure per la presa in carico dei soggetti positivi al test di screening che includano protocolli per gli approfondimenti e l'eventuale trattamento.

Una considerazione deve essere fatta riguardo la possibilità di conoscere e di utilizzare i dati dello screening, che pur essendo per principio di proprietà degli organi istituzionali di Politica Sanitaria sia Nazionali che Regionali responsabili dello Screening (Ministero, Assessorati Regionali, ASL) devono essere accessibili anche alle Società Scientifiche di Gastroenterologia ed al GISCoR in quanto attori coinvolti nella realizzazione dei programmi territoriali di Screening.

I carichi di lavoro, le risorse e la valutazione e valorizzazione delle prestazioni

Il fatto che lo screening del tumore colo rettale sia incluso tra i livelli essenziali di assistenza implica che rappresenta un'attività istituzionale e, quindi, debbano essere garantite universalità ed equità di accesso e di proposta.

Nella definizione delle risorse necessarie devono essere considerati, oltre alla formazione del personale (vedi oltre), la strumentazione e il supporto organizzativo.

La gestione dei volumi di attività richiesti, i diversi livelli di complessità delle procedure nelle diverse fasi del percorso, l'esigenza di garantire e documentare livelli elevati di qualità, le caratteristiche della popolazione bersaglio (soggetti sani), comportano la necessità di ridefinire l'organizzazione, sia a livello del singolo servizio che a livello del programma (scala regionale) dell'offerta di screening. Questa riorganizzazione dovrebbe anche essere una opportunità per favorire iniziative miranti a promuovere una maggiore appropriatezza delle prestazioni endoscopiche.

E' importante quindi definire con chiarezza che il programma di screening deve essere costruito in modo da garantire che l'impatto sui servizi di Endoscopia sia sostenibile sia in termini organizzativi che economici.

L'attivazione di programmi di screening richiede una preliminare pianificazione che garantisca l'attuazione delle misure di carattere organizzativo e l'acquisizione delle risorse necessarie ad evitare un impatto negativo sulle prestazioni fornite ai pazienti sintomatici.

La valorizzazione delle prestazioni dovrebbe far riferimento ad un modello organizzativo che favorisca l'erogazione di prestazioni di buona qualità, mantenendo buoni livelli di efficienza.

Rapporto con l'utenza

La cultura della prevenzione dei tumori deve coinvolgere tutta la popolazione e tutti gli operatori sanitari.

Il rapporto con la cittadinanza (utenza) rappresenta una fase cruciale in ogni campagna di screening poiché racchiude tutti i processi di diffusione della conoscenza della malattia (epidemiologia, clinica e trattamento), che è il principale determinante nell'adesione ai programmi di prevenzione.

Nella fattispecie, una quanto più capillare distribuzione degli strumenti informativi può permettere - nell'ambito di uno screening di più recente introduzione e certamente più complesso degli altri, quale è lo screening del cancro del colon retto - di ambire a risultati di adesione al I livello (ricerca del sangue occulto fecale) altrimenti di difficile ottenimento.

E' peraltro necessario che ogni singolo strumento teso a informare e coinvolgere la popolazione interessata vada incontro a convalidazione e condivisione, per lo meno con l'ausilio di "opinion leader" a livello locale.

Anche nei passaggi successivi, come nei rapporti con la più ristretta popolazione di soggetti positivi al sangue occulto fecale o nella offerta di una linea telefonica dedicata attraverso la quale si possano gestire problemi inerenti la preparazione intestinale o il comportamento da tenere dopo le procedure endoscopiche, è fondamentale proseguire nel processo di diffusione della conoscenza e di coinvolgimento diretto degli utenti

Opuscoli informativi

Riteniamo opportuno che ciascun centro screening abbia a disposizione uno strumento cartaceo di informazione per l'utenza, diverso a seconda delle differenti risorse in gioco.

Tale documento dovrebbe essere presente in alcuni punti strategici, quali gli ambulatori dei medici di medicina generale, le farmacie del territorio, i poliambulatori e gli ospedali del territorio.

Tale documento dovrebbe inoltre essere disponibile in rete mediante accesso a Internet e deve necessariamente essere soggetto a validazione da parte di un organismo autorevole e autorizzato.

Riunioni con la popolazione

E'auspicabile che i medici implicati nel percorso dello screening svolgano con una certa periodicità nel territorio interessato delle riunioni sia con la popolazione generale, sia con gruppi omogenei di cittadini (per es. aziende).

Ruolo del volontariato

Per quanto riguarda il ruolo del volontariato, ne è stata dimostrata l'efficacia ed è pertanto auspicabile. L'operato del volontariato va obbligatoriamente coordinato e convalidato dai centri screening, preferibilmente mediante un addestramento dedicato.

Da ultimo, nei soggetti rivelatisi FOBT-positivi, è fortemente consigliato che la raccolta anamnestica e l'offerta di informazioni relative alla colonscopia vengano effettuate nel corso di un incontro con un medico dedicato (counselling).

Formazione

La formazione nell'ambito dello screening del CCR va distinta in training (formazione in senso stretto), sostanzialmente destinata a studenti, specializzandi, infermieri senza esperienza di endoscopia digestiva e medici di medicina generale e in retraining (aggiornamento/arricchimento delle conoscenze e mantenimento della competenza), sostanzialmente destinata a specialisti, e a infermieri di endoscopia

Obiettivi della formazione sono:

1. Diffondere l'informazione sui contenuti delle raccomandazioni per la qualità
2. Favorire tra i programmi nazionali omogeneità di approccio in tema di organizzazione dell'endoscopia di screening secondo le attuali linee di indirizzo;
3. Garantire la qualità tecnica del secondo livello diagnostico nell'ambito dello screening del carcinoma colo-rettale in Italia;
4. Sostenere l'integrazione delle professionalità ed avviare un confronto stabile all'interno dei programmi di screening nazionali.

E' bene che la formazione tratti:

*aspetti teorici, quali l'epidemiologia della malattia, la conoscenza dei programmi di software in uso localmente, nozioni sulla gestione delle liste e sulla gestione delle risorse umane e tecniche

*aspetti piu' strettamente clinici dello screening, quali valutazione preventiva del paziente (con particolare riguardo alle comorbidità, ai trattamenti farmacologici, all'eventuale presenza di pacemaker, defibrillatori o altre apparecchiature), preparazione intestinale e sedazione e follow-up.

*aspetti tecnici della colonscopia, diagnostica, con particolare riguardo alla manualità nelle fasi di introduzione e ritiro dello strumento, e all'eventuale utilizzo di tecniche ancillari di miglioramento della capacità diagnostica, quali colorazioni vitali, narrow-band imaging, magnificazione, ecc.

*aspetti tecnici della colonscopia terapeutica, con particolare riferimento alla tecnica polipectomia e al prevenzione e trattamento delle complicanze post-polipectomia.

La colonscopia è stata tradizionalmente insegnata con il metodo dell'apprendistato. La valutazione della competenza è stato – nella migliore delle ipotesi – informale e largamente basato sul numero crudo delle procedure eseguite dagli allievi.

L'avvento dello screening del CCR ha imposto la formalizzazione del training e della verifica per mezzo di un insegnamento strutturato utilizzando dispositivi didattici aggiornati, quali la simulazione computerizzata¹.

A livello internazionale si sono negli ultimi anni diffuse numerose iniziative sia di insegnamento della colonscopia che di educazione continua che di formazione dei formatori.

I metodi di insegnamento e di retraining sono i piu' vari e si possono per semplicità suddividere nelle sedute endoscopiche con l'allievo che esegue sotto supervisione una procedura e viene corretto e giudicato sulla base di questa, e nelle sedute endoscopiche in cui il formatore esegue una procedura e un piccolo gruppo di discenti osserva e commenta l'esame.

La raccomandazione – alla luce delle piu' moderne tendenze – è pertanto quella di prevedere a livello locale un centro di coordinamento didattico sia sul versante

organizzativo dello screening che sulla tecnica diagnostica e operativa della colonscopia; tale centro dovrebbe avere il compito di riunire periodicamente i centri facenti ad esso riferimento o per mezzo di adesione volontaria degli stessi sia tramite selezione previa verifica degli indicatori di qualità.

Le metodologie di insegnamento saranno pianificate centro per centro, ma è importante che in qualsiasi caso sia prevista una parte cosiddetta “hands-on”, che affianchi cioè alle lezioni frontali e all’osservazione dell’operatore, una parte (su simulatore?) in cui il discente si eserciti e permetta agli esaminatori di poter formulare un giudizio sulla sua competenza.

E’ bene che formazione/approfondimento didattico in colonscopia poggino sui seguenti 4 punti:

- a) Valutazione del paziente, spiegazione dell’esame, acquisizione del consenso informato, comunicazione
- b) Sicurezza e sedazione
- c) Manualità nelle fasi di introduzione e ritiro dello strumento

Per quanto riguarda la tecnica della risalita, gli aspetti fondamentali da curare nell’aggiornamento sono padronanza del torque-steering, riconoscimento e svolgimento dei loop, conoscenza dei benefici legati alla compressione manuale dell’addome e alle modificazioni di posizione del paziente. Laddove disponibile, un breve tirocinio sull’utilizzo degli strumenti a rigidità variabile può essere di aiuto.

- d) Abilità diagnostica e terapeutica.

Per quanto riguarda l’utilizzo di tecniche di ausilio alla diagnosi, va sottolineato come le colorazioni vitali con magnificazione (in particolare l’uso dell’indaco carminio) meritino – laddove disponibili – uno spazio didattico dedicato, alla luce dell’evidenza ampiamente disponibile in letteratura dell’aumentata resa diagnostica su piccole lesioni polipoidi e – in particolare – lesioni piatte. Tecnologie più sofisticate, o ancora in valutazione, vanno concentrate solo in alcuni centri di II° livello dedicati. Sebbene la loro presenza non possa essere garantita in misura diffusa, i manichini computerizzati e i sistemi di valutazione della risalita dell’endoscopio mediante magnetic imaging, di aiuto nell’identificazione e nello

svolgimento delle anse dello strumento, sono stati dimostrati migliorare in misura significativa l'apprendimento.

I requisiti principali nel controllo di qualità includono l'uso di un video-colonscopio di nuova generazione ad alta risoluzione, l'applicazione routinaria dell'indaco carminio come primo step nella caratterizzazione di ciascuna lesione la quale, quindi, andrebbe classificata secondo la classificazione di Parigi. Questa suddivisione delle lesioni deve essere menzionata nel referto endoscopico, così come nel referto anatomico-patologico in caso di asportazione. Quando vi è il sospetto di lesione neoplastica di alto grado, la magnificazione, combinata con la processazione dell'immagine, ha la capacità di valutare con maggior precisione la severità della lesione e la presenza o assenza di invasione sottomucosa.

Venendo alla competenza terapeutica, un endoscopista impegnato saltuariamente o continuamente negli esami di screening dovrebbe avere conoscenza teorica dei principi fisici alla base del funzionamento dell'elettrobisturi e competenza pratica nella programmazione e gestione dello stesso.

Dovrebbe essere in grado di condurre a termine una polipectomia, conoscendo le caratteristiche dei vari tipi di ansa per polipectomia, nonché le manovre di sollevamento della base dei polipi sessili e sua infiltrazione preventiva.

Dovrebbe inoltre avere competenza nel trattamento delle complicanze post-polipectomia (terapia iniettiva/termica) e nell'utilizzo dei vari tipi di clip e delle anse "endoloop" sia in senso preventivo che nel trattamento delle complicanze (perforazione e sanguinamento).

E' auspicabile che vi sia da ultimo conoscenza nel funzionamento dell'argon plasma coagulation, sia nel trattamento di bonifica finale dei voluminosi polipi sessili asportati per via endoscopica, che come alternativa alla coagulazione bipolare nel trattamento delle emorragie post-polipectomia.

Formazione MMG

La formazione del medico di Medicina Generale dovrebbe essere obbligatoria ed impostata capillarmente: per ottenere questo risultato sarebbe necessario un input

ministeriale o degli Assessorati Regionali alla Sanità con la destinazione in bilancio di un capitolo di spesa peraltro di limitata entità.

Il modello adottabile è quello attuato per la Celiachia così articolato:

- Identificazione, su base regionale, di una Commissione Consultiva;
- Allestimento di materiale didattico da parte dei singoli componenti, secondo competenze specifiche;
- Sintesi nell'ambito della Commissione e allestimento di un supporto informatico.
- Seminario dove i componenti la Commissione illustrano il materiale iconografico esclusivamente ai Responsabili della Formazione delle varie ASL.
- Corsi di aggiornamento organizzati perifericamente dai Responsabili della Formazione

Formazione studenti in medicina e infermieri

La cultura dello screening dovrebbe essere diffusa nell'ambito dei Corsi di Laurea in Medicina e Chirurgia e dei Corsi di Laurea breve per operatori sanitari (in modo particolare gli Infermieri).

Lo strumento più appropriato è l'inserimento nei "core curriculum" della Prevenzione del CCR ovvero laddove è previsto l'argomento "Cancro del Colon-retto" l'integrazione con la "Prevenzione".

In alternativa, è possibile incoraggiare delle ADE (Attività didattiche elettive a cui l'adesione è però facoltativa): in quest' ultimo caso si avrebbe la possibilità di una informazione ancora più dettagliata trattandosi di attività seminariale specificamente dedicata.

Attualmente in ambito universitario è disponibile per gli studenti di medicina una pubblicazione, redatta dai docenti delle diverse cattedre di Gastroenterologia presenti in Italia, a titolo "UNIGASTRO". In tale manuale verrà ampliata su suggerimento delle commissioni di questo studio la sezione dedicata allo screening coloretale al fine di informare adeguatamente gli studenti di medicina e gli specializzandi di gastroenterologia delle iniziative di presenti in ambito nazionale e delle prospettive future dei programmi di screening coloretale.

Ricerca

L'acquisizione di una rete di centri operanti in modo simile nel contesto dell'intero percorso dello screening col supporto condiviso delle società scientifiche permette e ancor più permetterà in futuro la pianificazione di protocolli di ricerca multicentrici, che andranno via via a focalizzarsi sugli aspetti in cui le raccomandazioni della letteratura internazionale sono ancora carenti o incerte.

Il rapporto con le istituzioni

Così come affermato in premessa ogni regione ha avviato in maniera autonoma sulla base di Direttive nazionali, i propri validi programmi di screening. Solo in alcune di queste i gastroenterologi/endoscopisti sono stati coinvolti direttamente nella programmazione e nella definizione delle modalità di realizzazione di tali programmi.

Pertanto, dove questo è avvenuto, i programmi regionali di screening hanno dato migliori risultati in termini sia di adesione da parte della popolazione che di qualità dei risultati.

Si auspica pertanto che la collaborazione in tutte le fasi sia di programmazione che di realizzazione degli screening del CCR veda coinvolte a fianco degli organismi istituzionali le Società Scientifiche di Gastroenterologia oggi riunite in federazione (FISMAD) ed il GISCoR in quanto organismo che riunisce tutte le figure professionali interessate ai programmi territoriali di screening del CCR (epidemiologi, responsabili dei servizi territoriali di prevenzione, ecc) ma, anche, le varie società scientifiche ed organismi impegnati in ambito di medicina preventiva. E' basilare il coinvolgimento delle società scientifiche di Gastroenterologia nello sviluppo dello screening del CCR in Italia attraverso il coordinamento scientifico dei programmi e contribuendo con gli organismi regionali alla realizzazione di linee guida.

Importante, inoltre, è che le società scientifiche si adoperino per promuovere la qualità della prestazione endoscopica attraverso la progettazione di corsi di formazione per nuovi endoscopisti, l'individuazione di indicatori di qualità, il controllo e la verifica degli standard di qualità delle prestazioni effettuate e la

realizzazione, in collaborazione, con le istituzioni di corsi di retraining per endoscopisti.

Il ruolo delle Istituzioni Regionali nella realizzazione dei programmi di screening del CCR

dovrebbe invece:

- prevedere nei Piani Oncologici Regionali la realizzazione di programmi di screening del CCR
- stabilire linee guida specifiche di indirizzo contenenti le modalità di realizzazione nelle singole aree territoriali della regione dello screening del CCR, per garantire un approccio omogeneo
- stabilire il regolare finanziamento dei programmi di Screening del CCR, possibilmente con fondi aggiuntivi per il primo livello diagnostico, e con linee di indirizzo per il finanziamento del secondo livello diagnostico
- elaborare in collaborazione con le società scientifiche raccomandazioni per la qualità dei programmi di screening, identificando indicatori e standard specifici
- prevedere obiettivi di sistema per i direttori generali delle ASL, riguardo l'avvio e l'estensione effettiva dei programmi di screening del CCR

Il successo dello screening prevede il coinvolgimento di tutte le figure professionali interessate

Il dialogo con le istituzioni è importante al fine anche di far comprendere l'importanza e le proporzioni, in termini di lavoro e risorse, che lo screening sta assumendo anche all'interno delle unità operative di gastroenterologia/endoscopia al fine di ricevere risposte concrete su finanziamenti, fondi, personale, attrezzature.

Le Società di Gastroenterologia riunite in federazione attraverso le Rappresentanze Regionali della FISMAD ed il GISCoR sono interlocutori credibili e rappresentativi per la realizzazione di programmi di screening del Carcinoma Colo rettale.

Conclusioni Il progetto di elaborazione di un documento congiunto ha portato all'effettiva presa di coscienza della necessità di cooperare attivamente allo sviluppo dello screening coloretale in Italia e all'impegno da parte delle società

scientifiche nel prossimo futuro a:

- aumentare la diffusione di programmi di screening sul territorio nazionale con approcci supportati dalle evidenze scientifiche e tradotti in protocolli operativi con il contributo delle diverse professionalità coinvolte; in questo contesto le società scientifiche faciliteranno anche la collaborazione con realtà nazionali ed internazionali e tra realtà che hanno già programmi maggiormente strutturati e realtà ancora in fase iniziale, in una logica di reciproco arricchimento
- porre attenzione agli aspetti comunicativi a tutti i livelli attraverso messaggi pubblici condivisi e non contraddittori ed attraverso la valorizzazione della relazione in tutte le fasi del percorso; si dedicherà anche una particolare attenzione ad una chiara differenziazione tra ciò che rappresenta un approccio strutturato supportato dalle evidenze e ciò che rappresenta momenti sperimentali e/o studi pilota
- facilitare una cultura positiva di collaborazione virtuosa tra le diverse componenti coinvolte nei programmi di screening attraverso l'impegno delle società scientifiche coinvolte a prevedere sistematicamente momenti congiunti all'interno dei propri congressi nazionali
- condividere in modo trasparente delle informazioni in merito ai contributi economici che a qualunque livello possano giungere dalle industrie relativamente a momenti comuni delle società scientifiche
- garantire la qualità della prestazione endoscopica all'interno di tutto il percorso di screening; in questo contesto le società scientifiche stimoleranno le componenti gastroenterologiche ad una disponibilità a fornire dati accurati e completi e le componenti epidemiologico-valutative ad una disponibilità a condividere gli obiettivi, le modalità e gli esiti delle valutazioni condotte
- definire documenti specifici di accreditamento
- strutturare sistematicamente momenti formativi relativi alla prestazione endoscopica in se, al suo significato all'interno del programma complessivo, agli aspetti relazionali, di mantenimento della competenza
- valorizzare il contributo clinico dei gastroenterologi in un contesto integrato, con particolare attenzione sia agli aspetti tecnico-clinici intrinseci della disciplina,

che alla gestione delle interfacce (centro screening-endoscopie; endoscopie-chirurgie, etc..)

- definire strumenti condivisi per definire le necessità di risorse endoscopiche e l' adeguata visibilità scientifica delle attività di screening svolte sul territorio nazionale.

Riabilitazione in Gastroenterologia

La disabilità viene definita come la conseguenza o il risultato di una complessa relazione tra la condizione di salute di un individuo, i fattori personali ed i fattori ambientali che rappresentano le circostanze in cui vive un individuo (*ICF - International Classification of Functioning Disability and Health*). Secondo questa classificazione ICF, la disabilità digestiva rappresenta una menomazione intesa come problema delle funzioni e delle strutture corporee del sistema digestivo. La Medicina Riabilitativa ha ampliato l'area del suo interesse a tutti i portatori di affezioni croniche, congenite ed acquisite. Con l'invecchiamento della popolazione si è generato un aumento della morbilità e della disabilità con sopravvivenze maggiori ed incremento delle malattie ad andamento cronico.

Il recente Piano di indirizzo della Riabilitazione del Ministero della Salute 2010 prevede di attuare un modello biopsicosociale che "pone al centro del sistema il cittadino disabile e il suo contesto familiare nella loro interazione con l'ambiente sociale e con le istituzioni orientando conseguentemente tutte le attività rispetto a tale priorità e verificandone i risultati.

In Gastroenterologia, come in tutte le disabilità, ciò che è alterata è una funzione che può compromettere la performance globale del paziente. Riabilitazione in Gastroenterologia quindi non è sinonimo di rieducazione, ma piuttosto di recupero funzionale o di supporto a funzioni non recuperabili e di miglioramento della performance globale anche attraverso approcci indiretti.

Scopo quindi della Riabilitazione in gastroenterologia (Fig. 1) è il riequilibrio della funzione digestiva alterata nelle malattie gastroenterologiche di tipo cronico ed in

quelle malattie cronico degenerative in cui l'Apparato Digestivo perde le sue funzioni di competenza.

Inoltre, un coinvolgimento digestivo, tale da compromettere funzioni essenziali, si verifica in numerose patologie disabilitanti di altri sistemi ed apparati (come ad esempio nelle lesioni neurologiche e vascolari).

Figura 1

- *Recupero, correzione, supporto o surrogazione di funzioni essenziali pertinenti all'apparato digerente, cronicamente alterate.*
- *Miglioramento della performance globale del disabile e della sua qualità di vita*
- *Intervento interdisciplinare*
- *Presenza in carico del paziente*
- *Gestione del paziente in relazione alle diverse figure operanti sul territorio*
- *Valutazione dell'alterazione funzionale, della performance globale e della qualità di vita*

I seguenti punti sono i cardini della riabilitazione nelle affezioni del tratto gastrointestinale:

- Integrazione del trattamento farmacologico con terapie di tipo alimentare, psicologico, fisiochinesiterapico
- Informazioni sulla affezione stessa, sulle sue cause e sue conseguenze e sul suo decorso
- Modifica dei comportamenti a rischio
- Training di funzioni residue (per esempio: training dello sfintere anale)
- Presenza di coscienza del paziente del proprio stato di malattia
- Motivazione all'accettazione della menomazione
- Coinvolgimento dei familiari e delle figure di riferimento (caregivers)
- Elaborazione di percorsi assistenziali domiciliari o sul territorio

L'identificazione dei campi di intervento, deve corrispondere ai bisogni reali e necessita di una impostazione culturale del processo riabilitativo.

E' necessario infatti evitare di assumere il concetto di riabilitazione in termini esclusivamente cronologici (dalla malattia acuta al "recupero") in quanto potrebbe essere fraintesa come convalescenza o lungodegenza per pazienti cronici, mentre si dovrebbe privilegiare un approccio "sindromico", cioè un intervento verso patologie che alterano, per lo più in modo cronico, reversibile o irreversibile, diverse funzioni essenziali pertinenti all'apparato digerente.

In altre parole oltre alla eterogeneità, è la multimorbilità degli ammalati a caratterizzare la riabilitazione in gastroenterologia. Le affezioni gastroenterologiche primarie sono spesso associate a complicate patologie concomitanti, le quali sono conseguenze della malattia di base o derivano dalla presenza di altre malattie a diversa eziologia.

Pertanto l'intervento si deve orientare al recupero, al supporto ed alla surrogazione di funzioni quali la capacità di nutrirsi, di deglutire, di far transitare gli alimenti lungo il canale digerente, di digerire ed assorbire, di contenere feci e di espellerle.

In considerazione della eterogeneità e della multimorbilità dello spettro delle indicazioni alla riabilitazione si devono effettuare indagini diagnostiche di competenza pluridisciplinare oltre a quella gastroenterologica e di endoscopia digestiva. Un ruolo molto importante spetta all'indagine psicologica.

I provvedimenti terapeutici devono essere mirati non solo a curare la "realtà patologica", ma anche i disturbi legati "allo stato di salute generale" con un'assistenza complessiva ed unitaria.

La terapia può essere rappresentata dalla terapia farmacologica, dal trattamento sostitutivo mediante nutrizione enterale e parenterale, dalla terapia del dolore e dalla terapia endoscopica. Ulteriori contributi terapeutici vengono dalla consulenza alimentare, dal training sanitario, dall'assistenza psicologica, dalla cinesiterapia e dalla terapia occupazionale.

I campi di intervento sono rappresentati da :

Sindrome postchirurgiche da grandi interventi demolitivi sull'apparato digerente

Disturbi della deglutizione

Malattie neurologiche che comportano deficit di alimentazione

Gravi sindromi malnutrizionali

Fistole digestive e stomie

Epatopatie croniche con alterazioni nutrizionali

Patologia enterica e coloretale da radiazioni

Gravi alterazioni motorie digestive (pseudoostruzione intestinale cronica)

Disturbi dell'espulsione rettale

Disturbi del pavimento pelvico

In prima istanza l'approccio riabilitativo mira a garantire a pazienti reduci da interventi di grande chirurgia sull'apparato digerente o affetti da malattie croniche intestinali in fase attiva una terapia attuabile entro i limiti temporali imposti da regime a DRG. I disturbi gravi della deglutizione in particolare prevedono un periodo di ricovero per instaurare vie alternative di nutrizione (in particolare la gastrostomia endoscopica percutanea, confezionamento di accesso venoso centrale) cui seguono tecniche mirate al recupero della funzione deglutitoria.

L'attività ambulatoriale è rivolta soprattutto alle sindromi funzionali gastrointestinali (che vanno dalla dispepsia funzionale alla sindrome dell'intestino irritabile) nella quali il processo riabilitativo si instaura mediante soprattutto la informazione sanitaria sulla genesi dei sintomi, le modificazioni del comportamento e la capacità di relazionarsi con la malattia (coping).

In Italia si è voluto, anche con Direttive Ministeriali, porre ordine nel settore della Riabilitazione, attraverso la definizione di una strategia riabilitativa che provvedesse alla presa in carico del malato, all'elaborazione di un progetto riabilitativo ed all'effettuazione di un preciso programma di intervento.

Dalla rilevazione delle diverse realtà regionali si evidenzia che quasi tutte le regioni hanno trattato i temi proposti dalle Linee Guida sulla Riabilitazione digestiva inserendoli nei propri piani sanitari. È mancato tuttavia uno sforzo comune di

standardizzazione tassonomica, per cui ci si trova di fronte ad una molteplicità di denominazioni per strutture riabilitative eroganti uguali attività oppure ad un'unica denominazione per strutture che erogano attività riabilitative diverse.

Allo stato attuale i trattamenti riabilitativi erogati sono erogati nelle fasi di:

- riabilitazione intensiva;
- riabilitazione intensiva ad alta specializzazione;
- riabilitazione estensiva;

I volumi di attività e la distribuzione dei servizi sono molto sbilanciati nelle diverse regioni e, talvolta, in aree diverse della medesima regione, verso risposte prevalenti in regime di ricovero o verso risposte prevalenti in regime ambulatoriale.

La continuità assistenziale è perseguita ma non sempre ottenuta attraverso la somma di molti interventi singoli, senza realizzare una completa e precoce presa in carico globale della persona. Un limite è rappresentato dai regimi di rendicontazione e tariffazione differenti che non sono fondati sul reale.

In alcune regioni i modelli organizzativi hanno determinato percorsi riabilitativi per alcune patologie specifiche.

Dalla rilevazione emerge che mentre tutte le regioni hanno affrontato la fase intensiva, in regime di degenza ordinaria, con l'attivazione di strutture dedicate sia ospedaliere pubbliche che ospedaliere accreditate, viceversa per quanto riguarda la fase estensiva gli interventi riabilitativi sono stati spesso articolati in maniera sovrapposta a quelli di mantenimento.

E' mancato quindi in Italia sino ad oggi, nel campo della Riabilitazione digestiva, un intervento organizzativo coerente. Non si è tenuto conto dei reali bisogni della popolazione .

In particolare si rende necessaria l'estensione di esperienze nate dalla buona volontà di singoli attori a livello nazionale , nel quale possano essere inserite a livello ospedaliero Strutture Riabilitative integrate ai Reparti di Gastroenterologia. In tale modo le competenze gastroenterologiche potranno essere associate , in un ottica di pluridisciplinarietà, a competenze chirurgiche, fisiatriche, psicosociali atte ad affrontare disabilità a forte impatto sociale.

BIBLIOGRAFIA

Tecniche diagnostiche e terapeutiche gastroenterologiche

1. American Society for Gastrointestinal Endoscopy. Appropriate use of gastrointestinal endoscopy. *Gastrointest Endosc* 2000;52:831–7.
2. Mishkin DS, Chuttani R, Croffie J, et al. ASGE Technology Status Evaluation Report: wireless capsule endoscopy. *Gastrointest Endosc* 2006;63:539-45.
3. Bourreille A, Ignjatovic A, Aabakken L, et al. Role of small-bowel endoscopy in the management of patients with inflammatory bowel disease: an international OMED-ECCO consensus. *Endoscopy* 2009;41:618-37.
4. ASGE Technology Committee, Kaul V, Adler DG, et al. Interventional EUS. *Gastrointest Endosc* 2010;72:1-4.
5. Linee guida per il corretto uso dell'ecografia addominale in gastroenterologia ed epatologia della Federazione delle Società Italiane delle Malattie Digestive (AIGO, SIED e SIGE) e della Società Italiana di Ultrasonologia In Medicina e Biologia (SIUMB).
6. DeVault KR, Castell DO; American College of Gastroenterology. Updated guidelines for the diagnosis and treatment of gastroesophageal reflux disease. *Am J Gastroenterol* 2005;100:190-200.

Le nuove tecnologie in gastroenterologia

1. May A. Balloon enteroscopy: single- and double-balloon enteroscopy. *Gastrointest Endosc Clin N Am*. 2009; 19: 349-56.
2. Akerman PA, Cantero D. Spiral enteroscopy and push enteroscopy. *Gastrointest Endosc Clin N Am*. 2009;19: 357-69.
3. Delvaux M, Gay G. Novel applications of balloon endoscopy. *Gastrointest Endosc Clin N Am*. 2009; 19: 509-18.

4. Yamamoto H, Kita H, Sunada K et al. Clinical outcomes of double-balloon endoscopy for the diagnosis and treatment of small-intestinal diseases *Clin Gastroenterol Hepatol* 2004;2:1010-6.
5. Gerson LB. Capsule endoscopy and deep enteroscopy: indications for the practicing clinician. *Gastroenterology*. 2009;137:1197-201.
6. Pohl J, May A, Rabenstein T, et al. Computed virtual chromoendoscopy (CVC): a new tool for enhancing tissue surface structures. *Endoscopy* 2007;39:80–83.
7. Song LMWK, Adler DG, Conway JD, et al; ASGE Technology Committee. Narrow band imaging and multiband imaging. *Gastrointest Endosc* 2008;67:581–589.
8. American Gastroenterological Association, AGA Institute. Technology assessment on image-enhanced endoscopy. *Gastroenterology* 2008;134:327–340.
9. Adler A, Pohl H, Papanikolaou IS, et al. A prospective randomized study on narrow-band imaging versus conventional colonoscopy for adenoma detection: does NBI induce a learning effect? *Gut* 2008;57:59–64.
10. Paggi S, Radaelli F, Amato A, et al. The impact of narrow band imaging in screening colonoscopy: a randomized controlled trial. *Clin Gastroenterol Hepatol*. 2009;7: 1049-54.
11. Ignjatovic E, East JE, Suzuki N, et al. Optical diagnosis of small colorectal polyps at routine colonoscopy (Detect InSpect ChAracterise Resect and Discard; DISCARD trial): a prospective cohort study. *Lancet Oncol*. 2009;10: 1171-8.
12. Kerry B, Dunbar, Marcia I. Canto Confocal endomicroscopy. *Techniques in Gastrointestinal Endoscopy* 2010; 12: 90-99
13. Eliakim R, Fireman Z, Granlek Im, et al. Evaluation of the PillCam Colon capsule in the detection of colon pathology: results of the first multicenter, prospective, comparative study. *Endoscopy* 2006; 38: 963-70.
14. Schoofs N, Deviere J, Van Gossum A. PillCam colon capsule endoscopy compared with colonoscopy for colorectal tumor diagnosis: a prospective pilot study. *Endoscopy* 2006; 8: 971-7.
15. Van Gossum A, Munoz-Navas A, Fernandez-Urien L et al. Capsule endoscopy versus colonoscopy for the detection of polyps and cancer. *N Engl J Med* 2009; 361: 264-70.

**Procedure endoluminali che hanno sostituito la chirurgia:
ruolo di “risparmio terapeutico” dell’endoscopia digestiva**

1. Wolff WI, Shinya H. Polypectomy via the fiberoptic colonoscope: removal of neoplasms beyond the reach of the sigmoidoscope. *N Engl J Med* 1973; 288: 329-332
2. Kawai K, Nakajima M, Akasaka Y, Murakami K. Current and future sphincterotomy of the papilla of Vater. Stuttgart: Georg Thieme; 1978: 63
3. Kawai K, Akasaka Y; Murakami K et al. Endoscopic sphincterotomy of the ampulla of Vater. *Gastrointest Endosc* 1974; 20: 148-151
4. Classen M, Demling L. Endoskopische sphinkterotomie der papilla Vateri und steinextraktion aus dem ductus choledochus. *Dtsch med Wochenschr* 1974; 99: 496-497
5. Kozarek RA. The Society for Gastrointestinal Intervention. Are We, as an Organization of Disparate Disciplines, Cooperative or Competitive? *Gut Liver* 2010;4(Suppl. 1): S1-S8. Epub 2010 Sep 10
6. Sung JJ, Tsoi KK, Lai LH et al. Endoscopic clipping versus injection and thermo-coagulation in the treatment of non-variceal upper gastrointestinal bleeding: a meta-analysis. *Gut* 2007 Oct;56 (10):1364-73. Epub 2007 Jun 12
7. Brady PG. Management of oesophageal and gastric foreign bodies. In : *Gastrointestinal disease. An endoscopic approach.* Di Marino Jr AJ, Benjamin SB (eds). Slack Inc., Thorofare 2002: pp 581-594
8. Martin DJ, Vernon DR, Toouli J. Surgical versus endoscopic treatment of bile duct stones. *Cochrane Database Syst Rev* 2006 Apr 19;(2): CD003327
9. Ayub K, Slavin J, Imada R. WITHDRAWN. Endoscopic retrograde cholangiopancreatography in gallstone-associated acute pancreatitis. *Cochrane Database Syst Rev* 2010 Jan 20;(1): CD003630
10. Avula H, Sherman S. What is the role of endotherapy in chronic pancreatitis? *Therap Adv Gastroenterol* 2010; 3: 367-82
11. Frulloni L, Falconi M, Gabbrielli A et al. Italian consensus guidelines for chronic pancreatitis. *Dig Liver Dis.* 2010 Nov;42 Suppl 6: S381-406

12. Chennat J, Waxman I. Endoscopic treatment of Barrett's esophagus: From metaplasia to intramucosal carcinoma. *World J Gastroenterol* 2010;16: 3780-5
13. Deprez PH, Bergman JJ, Meisner S et al. Current practice with endoscopic submucosal dissection in Europe: position statement from a panel of experts. *Endoscopy* 2010;42: 853-858. Epub 2010 Jul 9
14. Sreedharan A, Harris K, Crellin A et al. Interventions for dysphagia in oesophageal cancer. *Cochrane Database Syst Rev.* 2009 Oct 7;(4): CD005048. Review
15. Bonin EA, Baron TH. Update on the indications and use of colonic stents. *Curr Gastroenterol Rep* 2010 Oct;12(5):374-82
16. Ferreira LE, Baron TH. Endoscopic stenting for palliation of malignant biliary obstruction. *Expert Rev Med Devices* 2010; 7: 681-91

MALATTIE DELL'ESOFAGO

La Malattia da Reflusso Gastro-esofageo (MRGE)

1. Zagari RM, Fuccio L, Wallander MA, Johansson S, et al. Gastro-oesophageal reflux symptoms, oesophagitis and Barrett's oesophagus in the general population: the Loiano–Monghidoro study. *Gut* 2008;57:1354-9
2. Baldi F, Cavoli C, Solimando R, Bianco MA et al. Reflux oesophagitis in Italy (Diomedea project). *Dig Liv Dis* 2008;40:405-11
3. Kahrilas PJ, Shaheen NJ, Vaezi MF. American Gastroenterological Association Institute Technical Review on the Management of Gastroesophageal Reflux Disease. *Gastroenterology* 2008;135:1392–1413.
4. De Leone A, Tonini M, Dominici P, et al. The proton pump inhibitor test for gastroesophageal reflux disease: optimal cut-off value and duration. *Dig Liv Dis* 2010;42:785-90
5. Pace F, Negrini C, Wiklund I, Rossi C et al. Quality of life in acute and maintenance treatment of non-erosive gastro-oesophageal disease. Results from the ONE study. *Alimen Pharmacol Ther* 2005;15:349–356.

6. Pace F, Bianchi Porro G. Gastroesophageal reflux disease, a typical spectrum disease. (A new conceptual framework is not needed). *Am J Gastroenterol* 2004; 99:946-9
7. Lombardini M, Spinzi G, Piubello W, et al. Appropriateness of upper GI endoscopy in patients with GERD: results of a 2-week multicentre survey. *Gut* 2009 (suppl) Proceedings UEGW London
8. Provenzale D, Schmitt C, Wong JB. Barrett's esophagus: a new look at surveillance based on emerging estimates of cancer risk. *Am J Gastroenterol* 1999;94:2043-53
9. Sonnenberg A, Soni A, Sampliner RE. Medical decision analysis of endoscopic surveillance of Barrett's oesophagus to prevent oesophageal adenocarcinoma. *Aliment Pharmacol Ther* 2002;16:41-50

Esofago di Barrett

1. Shaheen N, Ransohoff DF. Gastroesophageal reflux, Barrett's esophagus, and esophageal cancer: scientific review. *JAMA* 2002;287:1972-81
2. Sharma P, McQuaid K, Dent J, et al. A critical review of the diagnosis and management of Barrett's esophagus: the AGA Chicago Workshop. *Gastroenterology* 2004;127:310-30
3. Shaheen NJ, Richter JE. Barrett's oesophagus. *Lancet* 2009;373:850-61
4. Westhoff B, Brotze S, Weston A, et al. The frequency of Barrett's esophagus in high-risk patients with chronic GERD. *Gastrointest Endosc* 2005;61:226-31
5. Voutilainen M, Sipponen P, Mecklin JP, Juhola M, Färkkilä M. Gastroesophageal reflux disease: prevalence, clinical, endoscopic and histopathological findings in 1,128 consecutive patients referred for endoscopy due to dyspeptic and reflux symptoms. *Digestion* 2000;61:6-13
6. Conio M, Filiberti R, Bianchi S, et al. Risk factors for Barrett's esophagus: a case-control study. *Int J Cancer* 2002; 97:225-9
7. Gerson LB, Banerjee S. Screening for Barrett's esophagus in asymptomatic women. *Gastrointest Endosc* 2009;70:867-73

8. Ronkainen J, Aro P, Storskrubb T, et al. Prevalence of Barrett's esophagus in the general population: an endoscopic study. *Gastroenterology* 2005;129:1825–31
9. Hayeck TJ, Kong CY, Spechler SJ, et al. The prevalence of Barrett's esophagus in the US: estimates from a simulation model confirmed by SEER data. *Dis Esophagus* 2010;23:451-7
10. van Soest EM, Dieleman JP, Siersema PD, et al. Increasing incidence of Barrett's oesophagus in the general population. *Gut* 2005;54:1062–6
11. Corley DA, Kubo A, Levin TR, et al. Race, ethnicity, sex and temporal differences in Barrett's oesophagus diagnosis: a large community-based study, 1994–2006. *Gut* 2009;58:182–8
12. Musana AK, Resnick JM, Torbey CF, et al. Barrett's esophagus: incidence and prevalence estimates in a rural Mid-Western population. *Am J Gastroenterol* 2008;103:516–24
13. Post PN, Siersema PD, Van Dekken H. Rising incidence of clinically evident Barrett's oesophagus in The Netherlands: a nation-wide registry of pathology reports. *Scand J Gastroenterol* 2007;42:17-22
14. Alcedo J, Ferrández A, Arenas J, et al. Trends in Barrett's esophagus diagnosis in Southern Europe: implications for surveillance. *Dis Esophagus* 2009;22:239–48
15. Zagari RM, Fuccio L, Wallander MA, et al. Gastro-oesophageal reflux symptoms, oesophagitis and Barrett's oesophagus in the general population: the Loiano-Monghidoro study. *Gut* 2008;57:1354-9
16. Zagari RM, Law GR, Fuccio L, et al. Dyspeptic symptoms and endoscopic findings in the community: the Loiano – Monghidoro study. *Am J Gastroenterol* 2010;105:565–71
17. Zaninotto G, Avellini C, Barbazza R, et al. Prevalence of intestinal metaplasia in the distal oesophagus, oesophagogastric junction and gastric cardia in symptomatic patients in north-east Italy: a prospective, descriptive survey. The Italian Ulcer Study Group "GISU". *Dig Liver Dis* 2001;33:316-21

18. Zaninotto G, Minnei F, Guirroli E, et al. The Veneto Region's Barrett's Oesophagus Registry: aims, methods, preliminary results. *Dig Liver Dis* 2007;39:18-25
19. Gruppo Operativo Per Lo Studio Delle Precancerosi Dell'Esofago (GOSPE). Barrett's esophagus: epidemiological and clinical results of a multicentric survey. *Int J Cancer* 1991;48:364-8
20. Cook MB, Wild CP, Forman D. A systematic review and meta-analysis of the sex ratio for Barrett's esophagus, erosive reflux disease, and nonerosive reflux disease. *Am J Epidemiol* 2005;162:1050-61
21. Wall CM, Charlett A, Caygill CP, et al. Are newly diagnosed columnar-lined oesophagus patients getting younger? *Eur J Gastroenterol Hepatol* 2009;21:1127-31
22. Guardino JM, Khandwala F, Lopez R, et al. Barrett's esophagus at a tertiary care center: association of age on incidence and prevalence of dysplasia and adenocarcinoma. *Am J Gastroenterol* 2006;101:2187-93
23. Abrams JA, Sharaiha RZ, Gonsalves L, et al. Dating the rise of esophageal adenocarcinoma: analysis of Connecticut Tumor Registry data, 1940–2007. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 2011;20:183–6
24. Botterweck AA, Schouten LJ, Volovics A, et al. Trends in incidence of adenocarcinoma of the oesophagus and gastric cardia in ten European countries. *Int J Epidemiol* 2000;29:645-54.
25. Orengo MA, Casella C, Fontana V, et al. AIRT Working Group. Trends in incidence rates of oesophagus and gastric cancer in Italy by subsite and histology, 1986-1997. *Eur J Gastroenterol Hepatol* 2006;18:739-46
26. Inadomi JM, Sampliner R, Lagergren J, et al. Screening and surveillance for Barrett's esophagus in high-risk groups: a cost-utility analysis. *Ann Intern Med* 2003;138:176-86
27. Conio M, Bianchi S, Lapertosa G, et al. Long-term endoscopic surveillance of patients with Barrett's esophagus. Incidence of dysplasia and adenocarcinoma: a prospective study. *Am J Gastroenterol* 2003;98:1931-9

28. de Jonge PJ, van Blankenstein M, Looman CW, et al. Risk of malignant progression in patients with Barrett's oesophagus: a Dutch nationwide cohort study. *Gut* 2010;59:1030-6
29. Wani S, Falk G, Hall M, et al. Patients With Nondysplastic Barrett's Esophagus Have Low Risks for Developing Dysplasia or Esophageal Adenocarcinoma. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2010 [In Press]
30. Sikkema M, de Jonge PJ, Steyerberg EW, Kuipers EJ. Risk of esophageal adenocarcinoma and mortality in patients with Barrett's esophagus: a systematic review and meta-analysis. *Clinical Gastroenterol Hepatol* 2010;8:235-44
31. Avidan B, Sonnenberg A, Schnell TG, et al. Hiatal hernia size, Barrett's length, and severity of acid reflux are all risk factors for esophageal adenocarcinoma. *Am J Gastroenterol* 2002;97:1930-6
32. Gopal DV, Lieberman DA, Magaret N, et al. Risk factors for dysplasia in patients with Barrett's esophagus (BE): results from a multicenter consortium. *Dig Dis Sci* 2003;48:1537-41
33. Thomas T, Abrams KR, De Caestecker JS, Robinson RJ. Meta analysis: Cancer risk in Barrett's oesophagus. *Aliment Pharmacol Ther* 2007;26:1465-77
34. Reid BJ, Li X, Galipeau PC, Vaughan TL. Barrett's oesophagus and oesophageal adenocarcinoma: time for a new synthesis. *Nat Rev Cancer* 2010;10:87-101
35. Dulai GS, Guha S, Kahn KL, et al. Preoperative prevalence of Barrett's esophagus in esophageal adenocarcinoma: a systematic review. *Gastroenterology* 2002;122:26-33
36. Corley DA, Levin TR, Habel LA, et al. Surveillance and survival in Barrett's adenocarcinomas: a population-based study. *Gastroenterology* 2002;122:633-40
37. Rubenstein JH, Scheiman JM, Sadeghi S, et al. Esophageal Adenocarcinoma Incidence in Individuals With Gastroesophageal Reflux: Synthesis and Estimates From Population Studies. *Am J Gastroenterol* 2010 [In Press]
38. Poynton AR, Walsh TN, O'Sullivan G, Hennessy TP. Carcinoma arising in familial Barrett's esophagus. *Am J Gastroenterol* 1996;91:1855-6

39. Drovdic CM, Goddard KA, Chak A, et al. Demographic and phenotypic features of 70 families segregating Barrett's oesophagus and oesophageal adenocarcinoma. *J Med Genet* 2003;40:651-6
40. Romero Y, Cameron AJ, Locke GR 3rd, et al. Familial aggregation of gastroesophageal reflux in patients with Barrett's esophagus and esophageal adenocarcinoma. *Gastroenterology* 1997;113:1449-56
41. Dent J, El-Serag HB, Wallander MA, Johansson S. Epidemiology of gastro-oesophageal reflux disease: a systematic review. *Gut* 2005;54:710-7
42. Taylor JB, Rubenstein JH. Meta-analyses of the effect of symptoms of gastroesophageal reflux on the risk of Barrett's esophagus. *Am J Gastroenterol* 2010;105:1730-7
43. Romero Y, Cameron AJ, Schaid DJ, et al. Barrett's esophagus: prevalence in symptomatic relatives. *Am J Gastroenterol* 2002;97:1127-32
44. Crabb DW, Berk MA, Hall TR, et al. Familial gastroesophageal reflux and development of Barrett's esophagus. *Ann Intern Med* 1985;103:52-4
45. Chak A, Lee T, Kinnard MF, et al. Familial aggregation of Barrett's oesophagus, oesophageal adenocarcinoma, and oesophagogastric junctional adenocarcinoma in Caucasian adults. *Gut* 2002;51:323-8
46. Sun X, Elston R, Barnholtz-Sloan J, et al. A segregation analysis of Barrett's esophagus and associated adenocarcinomas. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 2010;19:666-74
47. Chak A, Ochs-Balcom H, Falk G, et al. Familiality in Barrett's esophagus, adenocarcinoma of the esophagus, and adenocarcinoma of the gastroesophageal junction. *Cancer Epidemiol. Biomarkers Prev* 2006;15:1668-73
48. Sappati Biyyani RS, Chessler L, McCain E, et al. Familial trends of inheritance in gastro esophageal reflux disease, Barrett's esophagus and Barrett's adenocarcinoma: 20 families. *Dis Esophagus* 2007;20:53-7
49. Seidel D, Muangpaisan W, Hiro H, et al. The association between body mass index and Barrett's esophagus: a systematic review. *Dis Esophagus* 2009;22:564-70

50. Steevens J, Schouten LJ, Driessen AL, et al. A Prospective Cohort Study on Overweight, Smoking, Alcohol Consumption, and Risk of Barrett's Esophagus. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 2010 [In Press]
51. Kamat P, Wen S, Morris J, Anandasabapathy S. Exploring the association between elevated body mass index and Barrett's esophagus: a systematic review and meta-analysis. *Ann Thorac Surg* 2009;87:655-62
52. Veugelers PJ, Porter GA, Guernsey DL, Casson AG. Obesity and lifestyle risk factors for gastroesophageal reflux disease, Barrett esophagus and esophageal adenocarcinoma. *Dis Esophagus* 2006;19:321-8
53. Kubo A, Levin TR, Block G, et al. Dietary antioxidants, fruits, and vegetables and the risk of Barrett's esophagus. *Am J Gastroenterol* 2008;103:1614-23
54. Mulholland HG, Cantwell MM, Anderson LA, et al. Glycemic index, carbohydrate and fiber intakes and risk of reflux esophagitis, Barrett's esophagus, and esophageal adenocarcinoma. *Cancer Causes Control* 2009;20:279-88
55. De Ceglie A, Fisher DA, Filiberti R, et al. Barrett's esophagus, esophageal and esophagogastric junction adenocarcinomas: The role of diet. *Gastroenterol Clin Biol* 2010 [In Press]
56. Thompson OM, Beresford SA, Kirk EA, Vaughan TL. Vegetable and fruit intakes and risk of Barrett's esophagus in men and women. *Am J Clin Nutr* 2009;89:890-6
57. Anderson LA, Cantwell MM, Watson RG, et al. The association between alcohol and reflux esophagitis, Barrett's esophagus, and esophageal adenocarcinoma. *Gastroenterology* 2009;136:799-805
58. Kubo A, Levin TR, Block G, et al. Alcohol types and sociodemographic characteristics as risk factors for Barrett's esophagus. *Gastroenterology* 2009;136:806-15
59. Smith KJ, O'Brien SM, Green AC, et al; Study of Digestive Health. Current and past smoking significantly increase risk for Barrett's esophagus. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2009;7:840-8
60. Wang KK, Sampliner RE; Practice Parameters Committee of the American College of Gastroenterology. Updated guidelines 2008 for the diagnosis,

surveillance, and therapy of Barrett's esophagus. *Am J Gastroenterol* 2008;103:788-97

61. Sharma P, Dent J, Armstrong D, et al. The development and validation of an endoscopic grading system for Barrett's esophagus: the Prague C & M Criteria. *Gastroenterology* 2006;131:1392-9
62. Srivastava A, Hornick JL, Li X, et al. Extent of low-grade dysplasia is a risk factor for the development of esophageal adenocarcinoma in Barrett's esophagus. *Am J Gastroenterol* 2007;102:483-93
63. Oberg S, Johansson J, Wenner J, et al. Endoscopic surveillance of columnar-lined esophagus: frequency of intestinal metaplasia detection and impact of antireflux surgery. *Ann Surg* 2001;234:619-26
64. Odze RD. Update on the diagnosis and treatment of Barrett's esophagus and related neoplastic precursor lesions. *Arch Pathol Lab Med* 2008;132:1577-85
65. Lim CH, Rotimi O, Dexter SP, Axon AT. Randomized crossover study that used methylene blue or random 4-quadrant biopsy for the diagnosis of dysplasia in Barrett's esophagus. *Gastrointest Endosc* 2006;64:195-9
66. Ragunath K, Krasner N, Raman VS, et al. A randomized, prospective cross-over trial comparing methylene blue-directed biopsy and conventional random biopsy for detecting intestinal metaplasia and dysplasia in Barrett's esophagus. *Endoscopy* 2003;35:998-1003
67. Kara MA, Ennahachi M, Fockens P, et al. Detection and classification of the mucosal and vascular patterns (mucosal morphology) in Barrett's esophagus using narrow band imaging. *Gastrointest Endosc* 2006;64:155-66
68. Curvers W, Baak L, Kiesslich R, et al. Chromoendoscopy and narrow-band imaging compared with high-resolution magnification endoscopy in Barrett's esophagus. *Gastroenterology* 2008;134:670-9
69. Kiesslich R, Gossner L, Goetz M, et al. In vivo histology of Barrett's esophagus and associated neoplasia by confocal laser endomicroscopy. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2006;4:979-87
70. Ormsby AH, Petras RE, Henricks WH, et al. Observer variation in the diagnosis of superficial oesophageal adenocarcinoma. *Gut* 2002;51:671-6

71. Skacel M, Petras RE, Gramlich TL, et al. The diagnosis of low-grade dysplasia in Barrett's esophagus and its implications for disease progression. *Am J Gastroenterol* 2000;95:3383-7
72. Montgomery E, Goldblum JR, Greenson JK, et al. Dysplasia as a predictive marker for invasive carcinoma in Barrett's esophagus: a follow-up study based on 138 cases from a diagnostic variability study. *Hum Pathol* 2001;32:379-88
73. Falk GW, Goldblum JR. Extent of low-grade dysplasia in Barrett's esophagus: is it useful for risk stratification?. *Am J Gastroenterol* 2007;102:494-6
74. Ell C, May A, Pech O, et al. Curative endoscopic resection of early esophageal adenocarcinomas (Barrett's cancer). *Gastrointest Endosc* 2007;65:3-10
75. Peters FP, Kara MA, Rosmolen WD, et al. Endoscopic treatment of high-grade dysplasia and early stage cancer in Barrett's esophagus. *Gastrointest Endosc* 2005;61:506-14
76. Peters FP, Kara MA, Rosmolen WD, et al. Stepwise radical endoscopic resection is effective for complete removal of Barrett's esophagus with early neoplasia: a prospective study. *Am J Gastroenterol* 2006;101:1449-57
77. Seewald S, Akaraviputh T, Seitz U, et al. Circumferential EMR and complete removal of Barrett's epithelium: a new approach to management of Barrett's esophagus containing high-grade intraepithelial neoplasia and intramucosal carcinoma. *Gastrointest Endosc* 2003;57:854-9
78. Lopes CV, Hela M, Pesenti C, et al. Circumferential endoscopic resection of Barrett's esophagus with high-grade dysplasia or early adenocarcinoma. *Surg Endosc* 2007;21:820-4
79. Chennat J, Konda VJ, Ross AS, et al. Complete Barrett's eradication endoscopic mucosal resection: an effective treatment modality for high-grade dysplasia and intramucosal carcinoma--an American single-center experience. *Am J Gastroenterol* 2009;104:2684-92
80. Pouw RE, Seewald S, Gondrie JJ, et al. Stepwise radical endoscopic resection for eradication of Barrett's oesophagus with early neoplasia in a cohort of 169 patients. *Gut* 2010;59:1169-77

81. Peters FP, Krishnadath KK, Rygiel AM, et al. Stepwise radical endoscopic resection of the complete Barrett's esophagus with early neoplasia successfully eradicates pre-existing genetic abnormalities. *Am J Gastroenterol* 2007;102:1853-61
82. van Vilsteren FG, Pouw RE, Seewald S, et al. Stepwise radical endoscopic resection versus radiofrequency ablation for Barrett's oesophagus with high-grade dysplasia or early cancer: a multicentre randomised trial. *Gut* 2011 [In Press]
83. Shaheen NJ, Sharma P, Overholt BF, et al. Radiofrequency ablation in Barrett's esophagus with dysplasia. *N Engl J Med* 2009;360:2277-88
84. Gondrie JJ, Pouw RE, Sondermeijer CM, et al. Effective treatment of early Barrett's neoplasia with stepwise circumferential and focal ablation using the HALO system. *Endoscopy* 2008;40:370-9

MALATTIE DELLO STOMACO E DUODENO

Infezione da *Helicobacter pylori*

1. Cover TL, Blaser MJ. *Helicobacter pylori* in health and disease. *Gastroenterology* 2009;136:1863–73.
2. Marshall BJ. *Helicobacter pylori*. *Am J Gastroenterol* 1994;89:S116–28.
3. Brown LM. *Helicobacter pylori*: epidemiology and routes of transmission. *Epidemiol Rev* 2000;22:283–97.
4. Leung WK, Sung JY. Review article: intestinal metaplasia and gastric carcinogenesis. *Aliment Pharmacol Ther* 2002;16:1209–16.
5. Srivastava A, Lauwers GY. Gastric epithelial dysplasia: The Western perspective. *Dig Liver Dis* 2008;40:641–9.
6. Craanen ME, Dekker W, Ferwerda J, et al. Intestinal metaplasia and *Helicobacter pylori*: and endoscopic bioptic study of the gastric antrum. *Gut* 1992;33:16–20.
7. Caselli M, Zullo A, Maconi G, et al. Cervia II Working Group Report 2006: guidelines on diagnosis and treatment of *Helicobacter pylori* infection in Italy. *Dig Liver Dis* 2007;39:782 – 9.

8. Malfertheiner P, Megraud F, O' Morain C, et al. Current concepts in the management of *Helicobacter pylori* infection - The Maastricht III Consensus Report. *Gut* 2007;56:772 – 81.
9. Chey WD, Wong BCY. American College of Gastroenterology Guideline on the management of *Helicobacter pylori* infection. *Am J Gastroenterol* 2007;102:1–18.
10. Fujioka T, Yoshiiwa A, Okimoto T, et al. Guidelines for the management of *Helicobacter pylori* infection in Japan: current status and future prospects. *J Gastroenterol* 2007;42 (Suppl 17):3–6.
11. Tack J, Talley NJ, Camilleri M, et al. Functional gastroduodenal disorders. *Gastroenterology* 2006;130:1466–79.
12. Moayyedi P, Deeks J, Talley NJ, et al. An update of the Cochrane systematic review of *Helicobacter pylori* eradication therapy in non ulcer dyspepsia: resolving the discrepancy between systematic reviews. *Am J Gastroenterol* 2003;98:2621–6.
13. Abraham NS, Moayyedi P, Daniels B, et al. Systematic review: the methodological quality of trials affects estimates of treatment efficacy in functional (non-ulcer) dyspepsia. *Aliment Pharmacol Ther* 2004;19:631–41.
14. Lassen AT, Halas J, Schaffalitzky de Muckadell OB, et al. *Helicobacter pylori* test and eradication versus prompt endoscopy for management of dyspeptic patients: 6.7 years follow-up of a randomised trial. *Gut* 2004;53:1758–63.
15. Sung JJY, Kuiper EJ, El-Serag HB. Systematic review: the global incidence and prevalence of peptic ulcer disease. *Aliment Pharmacol Ther* 2009;29:938–46
16. Andrea Sbrozzi-Vanni A, Zullo A, Di Giulio E, et al. Low prevalence of idiopathic peptic ulcer disease: an Italian endoscopic survey. *Dig Liver Dis* 2010;42:773–6.
17. Zullo A, Hassan C, Cristofari F, et al. Gastric low-grade mucosal-associated lymphoid tissue lymphoma: *Helicobacter pylori* and beyond. *World J Gastrointest Oncol* 2010;2:181–6.
18. Zullo A, Hassan C, Andriani A, et al. Eradication therapy for *Helicobacter pylori* in patients with gastric MALT lymphoma: a pooled data analysis. *Am J Gastroenterol* 2009;104:1932–7.

19. Zullo A, Hassan C, Cristofari F, et al. Effects of Helicobacter pylori eradication on early stage gastric Mucosa-Associated Lymphoid Tissue lymphoma. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2010;8:105–10.
20. Zucca E, Dreyling M. Gastric marginal zone lymphoma of MALT type: ESMO clinical recommendations for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol* 2008;19(Supplement 2):70–1.
21. International Agency for Research on Cancer. Infection with Helicobacter pylori. In: Schistosomes, liver flukes and Helicobacter pylori. IARC, Lyon (1994):177–202.
22. Forman D, Webb P, Parsonnet J. H pylori and gastric cancer. *Lancet* 1994;343:243–4.
23. Fuccio L, Zagari RM, Eusebi LH, et al. Meta-analysis: can Helicobacter pylori eradication treatment reduce the risk for gastric cancer? *Ann Intern Med* 2009;151:121–8.
24. Fuccio L, Eusebi LH, Bazzoli F. Gastric cancer, Helicobacter pylori infection and other risk factors. *World J Gastrointest Oncol* 2010;2:342–7.
25. Wong BCY, Lam SK, Wong WM, et al. Helicobacter pylori eradication to prevent gastric cancer in a high-risk region of china. a randomized controlled trial. *JAMA* 2004;291:187–94.
26. Figura N, Franceschi F, Santucci A, et al. Extragastric manifestations of Helicobacter pylori infection. *Helicobacter* 2010;15 (Suppl. 1):60–8.
27. Fujimura K. Helicobacter pylori infection and idiopathic thrombocytopenic purpura. *Int J Hematol* 2005;81:113–8.
28. Annibale B, Capurso G, Delle GF. The stomach and iron deficiency anaemia: a forgotten link. *Dig. Liver Dis* 2003;35:288–95.
29. Annibale B, Marignani M, Monarca B, et al. Reversal of iron deficiency anemia after Helicobacter pylori eradication in patients with asymptomatic gastritis. *Ann Intern Med* 1999;131:668–72.
30. Huang JQ, Sridhar S, Hunt RH. Role of Helicobacter pylori infection and non-steroidal anti-inflammatory drugs in peptic ulcer disease: a meta-analysis. *Lancet* 2002;359:14–22.

31. Rostom A, Moayyedi P, Hunt R. Canadian consensus guidelines on long-term nonsteroidal anti-inflammatory drug therapy and the need for gastroprotection: benefits versus risk. *Aliment Pharmacol Ther* 2008;29:481–96.
32. Vergara M, Catalan M, Gisbert JP, et al. Meta-analysis: role of *Helicobacter pylori* eradication in the prevention of peptic ulcer in NSAID users. *Aliment Pharmacol Ther* 2005;21:1411–8.
33. Bianco MA, Rotondano G, Buri L, et al. Gastro-protective strategies in primary care in Italy: The “Gas.Pro.” survey. *Dig Liver Dis* 2010;42:359–64.
34. Zullo A, De Francesco V, Hassan C, et al. The sequential therapy regimen for *Helicobacter pylori* eradication. *Gut* 2007;56:1353–7.

Ulcera peptica

1. Sonnenberg A, Everhart JE. The prevalence of self-reported peptic ulcer in the United States. *Am J Public Health* 1996; 86(2):200-5
2. Dobrilla G et al. The need for long-term treatment of peptic ulcer. *Aliment Pharmacol Ther* 1993; 7: 3-15
3. Sung JJ, Kuipers EJ, El-Serag HB. Systematic review: the global incidence and prevalence of peptic ulcer disease. *Aliment Pharmacol Ther* 2009; 29:938.
4. Neri M. Diagnosi e trattamento dell'ulcera peptica in Italia: 1997-1999. *IMS Health* 2000
5. Bobrzynski A, Beben P, Budzynski A, Bielanski W, Plonka M, Konturek S. Incidence of complications of peptic ulcers in patients with *Helicobacter pylori* (Hp) infection and/or NSAID use in the era of Hp eradication. *Med Sci Monit* 2002; 8: 554-557
6. Higham J, Kang JY, Majeed A. Recent trends in admissions and mortality due to peptic ulcer in England: increasing frequency of haemorrhage among older subjects. *Gut* 2002; 50: 460-464).
7. Yuan Y, Padol IT, Hunt RH. Peptic ulcer disease today. *Nat Clin Pract Gastroenterol Hepatol* 2006; 3: 80-9

8. Fujioka T, Yoshiwa A, Okimoto T, et al. Guidelines for the management of *Helicobacter pylori* infection in Japan: current status and future prospects. *J Gastroenterol* 2007;42 (Suppl 17):3–6.
9. Hopkins RJ, Girardi LS, Turney EA. Relationship between *Helicobacter pylori* eradication and reduced duodenal and gastric ulcer recurrence: a review. *Gastroenterology* 1996; 110 :1244-1252
10. Bardhan KD, Williamson M, Royston C, Lyon C. Admission rates for peptic ulcer in the trent region, UK, 1972--2000. changing pattern, a changing disease? *Dig Liver Dis* 2004; 36:577.
11. Primates P, Goldacre MJ, Seagroatt V. Changing patterns in the epidemiology and hospital care of peptic ulcer. *Int J Epidemiol* 1994; 23:1206.
12. Lau JY, Sung J, Hill C, Howden CW et al. Systematic review of the epidemiology of complicated peptic ulcer disease: incidence, recurrence, risk factors and mortality. *Digestion* 2011; 84: 102-113
13. Imhof M, Ohman C, Hartwig A, Thon KP et al. Which peptic ulcers bleed? Results of a case-control study. *Scand J Gastroenterol* 1997; 32: 131-138 Wong GL, Wong VW, Chan Y, et al. High incidence of mortality and recurrent bleeding in patients with *Helicobacter pylori*-negative idiopathic bleeding ulcers. *Gastroenterology* 2009; 137:525.
14. Gisbert JP, Legido J, García-Sanz I, Pajares JM. *Helicobacter pylori* and perforated peptic ulcer prevalence of the infection and role of non-steroidal anti-inflammatory drugs. *Dig Liver Dis* 2004; 36:116.
15. Barkun AN, Bardou M, Kuipers EJ, et al. International consensus recommendations on the management of patients with nonvariceal upper gastrointestinal bleeding. *Ann Intern Med* 2010; 152:101.
16. Graham, DY. Ulcer complications and their nonoperative treatment. In: *Gastrointestinal Disease*, 5th ed, Sleisenger, M, Fordtran, J (Eds), WB Saunders, Philadelphia 1993. p.698.
17. Lassen A, Hallas J, Schaffalitzky de Muckadell OB. Complicated and uncomplicated peptic ulcers in a Danish county 1993-2002: a population-based cohort study. *Am J Gastroenterol* 2006; 101:945.

18. Sonnenberg A. Time trends of ulcer mortality in Europe. *Gastroenterology* 2007; 132:2320.
19. Svanes C, Søreide JA, Skarstein A, Fevang BT et al. Smoking and ulcer perforation. *Gut* 1997; 41: 177-180)
20. Di Sario JA, Fennerty MB, Tietze CC, et al. Endoscopic balloon dilation for ulcer-induced gastric outlet obstruction. *Am J Gastroenterol* 1994; 89:868.

MALATTIE DELL'INTESTINO TENUE E DEL COLON

Malattie infiammatorie croniche intestinali

1. Trallori G, Palli D, Saieva C et al. A population-based study of inflammatory Bowel disease in Florence over 15 years (1978-1992). *Scand J Gastroenterol* 1996; 31:892-899
2. Palli D, Masala G, Trallori G et al. A capture-recapture estimate of inflammatory bowel disease prevalence: the Florence population-based study. *Ital J Gastroenterol Hepatol* 1998;30:50-53
3. Cottone M, Cipolla C, Orlando A. Epidemiology of Crohn's disease in Sicily. A hospital incidence study from 1987 to 1989. *Eur J Epidemiol* 1991; 7: 636-40.
4. Tragnone A, Corrao G, Miglio F et al. (GISC). Incidence of Inflammatory Bowel Disease in Italy: A Nation wide Population-Based Study. *Int J Epidemiology* 1996;25:1044-1051
5. Ranzi T, Bodini P, Zambelli A et al. Epidemiological aspects of inflammatory bowel disease in a north Italian population: a 4-year prospective study. *Eur Jour Gastroenterol Hepatol* 1996;8(7):657-61.
6. Cottone M, Renda MC, Mattaliano A et al. Incidence of Crohn's disease and CARD15 mutation in a small township in Sicily. *Eur J Epidemiol* 2006; 21(12):887-92
7. Shivananda S, Lennard-Jones R, Logan R et al. Incidence of IBD across Europe: is there a difference between north and south? results of the European collaborative study of IBD. *Gut* 1996;39:609-97

8. Lee FI, Costello FT. Crohn's disease in Blackpool - incidence and prevalence 1968–1980. *Gut* 1985;26:274–8.
9. Molinie F, Gower-Rousseau C, Yzet T, et al. Opposite evolution in incidence of Crohn's disease and ulcerative colitis in Northern France (1988–1999). *Gut* 2004;53:843–8.
10. Lakatos L, Mester G, Erdelyi Z, et al. Striking elevation in incidence and prevalence of inflammatory bowel disease in a province of western Hungary between 1977–2001. *World J Gastroenterol* 2004;10:404–9.
11. Castro M, Papadatou B, Baldassarre M et al. Inflammatory bowel disease in children and adolescents in Italy: data from the pediatric national IBD register (1996–2003). *Inflamm Bowel Dis* 2008 Sep;14(9):1246–52.
12. Rutgeerts P, D'Haens G, Hiele M et al. Appendectomy protects against ulcerative colitis. *Gastroenterology* 1994; 106:1251–1253.
13. Parrello T, Pavia M, Angelillo IF et al. Appendectomy is an independent protective risk factor for ulcerative colitis: results of a multicentre case–control study. *Ital J Gastroenterol Hepatol* 1997; 29:208–211
14. Cottone M, Rosselli M, Orlando A et al. Smoking habits and recurrence in Crohn's disease. *Gastroenterology* 1994; 106:643–648.
15. Calkins BM. A meta-analysis of role of smoking in inflammatory bowel disease. *Dig Dis Sci* 1989; 34:1841–1854.
16. Loftus EV Jr. Clinical epidemiology of inflammatory bowel disease: Incidence, prevalence, and environmental influences. *Gastroenterology* 2004;126:1504–17
17. Gilat T, Hachohen D, Lilos P, Langman MJ. Childhood factors in ulcerative colitis and Crohn's disease. An international cooperative study. *Scand J Gastroenterol* 1987; 22:1009–1024.
18. J A Eaden, K R Abrams, J F Mayberry. The risk of colorectal cancer in ulcerative colitis: a meta-analysis *Gut* 2001;48:526–535
19. Jess T, Gomborg M, Matzen P et al. Increased Risk of Intestinal Cancer in Crohn's Disease: A Meta-Analysis of Population-Based Cohort Studies. *Am J Gastroenterol* 2005;100:2724–2729

20. Miehsler W, Reinisch W, Valic E, et al. Is inflammatory bowel disease an independent and disease specific risk factor for thromboembolism? *Gut* 2004;53:542–8.
21. Compston JE, Judd D, Crawley EO, et al. Osteoporosis in patients with inflammatory bowel disease. *Gut* 1987;28:410–5. Scott EM, Gaywood I, Scott BB.
22. Guidelines for osteoporosis in coeliac disease and inflammatory bowel disease. British Society of Gastroenterology. *Gut* 2000;46(Suppl 1):i1–8.

23. Shah A, Mayberry JF, Williams G, et al. Epidemiological survey of celiac disease and inflammatory bowel disease in first-degree relatives of celiac patients. *Q J Med* 1990;74:283–8.
24. Cottone M, Marrone C, Casa A, et al. Familial occurrence of inflammatory bowel disease in celiac disease. *Inflamm Bowel Dis* 2003; 9:321–3.
25. Ilen S, Chapman R. Primary sclerosing cholangitis. *Autoimmun Rev* 2003;2:305–12
26. Lapidus, A. Crohn's disease in Stockholm County during 1990_2001: an epidemiological update. *World J Gastroenterol* 2006;12: 75_81.
27. Lautenbach, E., Berlin, J.A. and Lichtenstein, G.R. Risk factors for early postoperative recurrence of Crohn's disease. *Gastroenterology* 1998; 115: 259_267.
28. Loftus Jr, E.V., Schemed, P. and Sandborn, W.J. The epidemiology and natural history of Crohn's disease in population based patient cohorts from North America: a systematic review. *Aliment Pharmacol Ther* 2002; 16: 51_60.
29. Binder, V. Course of ulcerative colitis: analysis of changes in disease activity over years. *Gastroenterology* 1994; 107: 3_11.
30. Langholz, E., Munkholm, P., Davidsen, M., Nielsen, O.H. and Binder, V. Changes in extent of ulcerative colitis: a study on the course and prognostic factors. *Scand J Gastroenterol* 1996; 31: 260_266.
31. Langholz, E., Munkholm, P., Nielsen, O.H. Binder, V. Incidence and prevalence of ulcerative colitis in Copenhagen county from 1962 to 1987. *Scand J Gastroenterol* 1991 26: 1247_1256..

32. Davoli M, Prantera C, Berto E et al. Mortality among patients with ulcerative colitis: Rome 1970-1989. *Eur J Epidemiol* 1997 Feb;13(2):189-94.
33. Viscido A, Bagnardi V, Sturniolo GC et al. (GISC). Survival and causes of death in Italian patients with ulcerative colitis. A GISC nationwide study. *Dig Liver Dis* 2001 Nov;33(8):686-92.
34. D Palli, G Trallori, C Saieva et al. General and cancer specific mortality of a population based cohort of patients with inflammatory bowel disease: the Florence study. *Gut* 1998;42:175-179
35. G Masala, S Bagnoli, M Ceroti et al. Divergent patterns of total and cancer mortality in ulcerative colitis and Crohn's disease patients: the Florence IBD study 1978-2001. *Gut* 2004;53:1309-1313
36. Cottone M, Magliocco A, Rosselli M, et al. Mortality in patients with Crohn's disease. *Scand J Gastroenterol* 1996; 31:372-5.
37. Card T, Hubbard R, Logan RF. Mortality in inflammatory bowel disease: a population-based cohort study. *Gastroenterology* 2003; 125:1583-90.
38. Saibeni S, Cortinovis I, Beretta L et al. Gender and disease activity influence health-related quality of life in inflammatory bowel diseases *Hepatogastroenterology*. 2005;52(62):509-15.
39. Levenstein S, Li Z, Almer S et al. Cross-cultural variation in disease-related concerns among patients with inflammatory bowel disease. *Am J Gastroenterol*. 2001 Jun;96:1822-30
40. Kohn A, Fano V, Monterubbianesi R et al. Surgical and nonsurgical hospitalization rates and charges for patients with ulcerative colitis in Italy: A 6-year cohort study, 2011 , in press.
41. Hoie O, Wolters FL , Riis L, et al. Low Colectomy Rates in Ulcerative Colitis in an Unselected European Cohort Followed for 10 Years. *Gastroenterology* 2007; 132:507-515
42. Basilisco G, Campanini M, Cesana B et al. Risk factors for first operation in Crohn's disease. *Am J Gastroenterol*. 1989; 84(7):749-52.
43. Gupta N, Cohen SA, Bostrom AG et al. Risk Factors for initial surgery in pediatric patients with Crohn's disease. *Gastroenterology* 2006; 130:1069-1077.

44. Jess, T., Loftus Jr, E.V., Velayos, F.S. et al. Risk of intestinal cancer in inflammatory bowel disease: a population-based study from Olmsted county, Minnesota. *Gastroenterology*. 2006; 130: 1039-1046.
45. Rutter, M.D., Saunders, B.P., Wilkinson, K.H., Rumbles, S., Schofield, G., Kamm, M.A. et al. Thirty-year analysis of a colonoscopic surveillance program for neoplasia in ulcerative colitis. *Gastroenterology* 2006; 130: 1030-1038.
46. Barnes PJ. Corticosteroids: the drugs to beat. *Eur J Pharmacol*, 2006; 533: 2-14.
47. Whittle BJ, Varga C. New light on the anti-colitic actions of therapeutic aminosalicylates: the role of heme oxygenase. *Pharmacol Rep*, 2010; 62: 548-556.
48. Cassinotti A, Actis GC, Duca P et al. Maintenance treatment with azathioprine in ulcerative colitis: outcome and predictive factors after drug withdrawal. *Am J Gastroenterol*, 2009; 104: 2760-2767.
49. Gisbert JP, Niño P, Cara C, Rodrigo L. Comparative effectiveness of azathioprine in Crohn's disease and ulcerative colitis: prospective, long-term, follow-up study of 394 patients. *Aliment Pharmacol Ther*, 2008; 28: 228-238
50. Orlando A, Armuzzi A, Papi C, Annese V, Ardizzone S, Biancone L, Bortoli A, Castiglione F, D'Inca R, Gionchetti P, Kohn A, Poggioli G, Rizzello F, Vecchi M, Cottone M. The Italian Society of Gastroenterology (SIGE) and the Italian Group for the study of Inflammatory Bowel Disease (IG-IBD) Clinical Practice Guidelines: The use of tumor necrosis factor-alpha antagonist therapy in Inflammatory Bowel Disease. *Dig Liv Dis*. 2011;43:1-20.

La malattia celiaca

1. Dieterich W, Esslinger B, Schuppan D. Pathomechanisms in celiac disease. *Int Arch Allergy Immunol* 2003;132:98-108
2. Elli L, Bergamini CM, Bardella MT, et al. Transglutaminases in inflammation and fibrosis of the gastrointestinal tract and the liver. *Dig Liver Dis* 2009;41:541-50
3. Schuppan D, Dennis MD, Kelly CP. Celiac disease: epidemiology, pathogenesis, diagnosis, and nutritional management. *Nutr Clin Care* 2005;8:54-69

4. Bardella MT, Fredella C, Saladino V, et al. Gluten intolerance: gender- and age-related differences in symptoms. *Scand J Gastroenterol* 2005;40:15-9
5. Catassi C, Cobellis G. Coeliac disease epidemiology is alive and kicking, especially in the developing world. *Dig Liver Dis* 2007;39:908-10
6. Schuppan D, Junker Y, Barisani D. Celiac disease: from pathogenesis to novel therapies. *Gastroenterology* 2009;137:1912-33
7. Bardella MT, Elli L, Velio P, et al. Silent celiac disease is frequent in the siblings of newly diagnosed celiac patients. *Digestion* 2007;75:182-7
8. Cosnes J, Cellier C, Viola S, et al. Incidence of autoimmune diseases in celiac disease: protective effect of the gluten-free diet. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2008;6:753-8
9. Hill ID, Dirks MH, Liptak GS, et al. Guideline for the diagnosis and treatment of celiac disease in children: recommendations of the North American Society for Pediatric Gastroenterology, Hepatology and Nutrition. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2005;40:1-19
10. Bardella MT, Molteni N, Prampolini L, et al. Need for follow up in coeliac disease. *Arch Dis Child* 1994;70:211-3
11. Green PH. Mortality in celiac disease, intestinal inflammation, and gluten sensitivity. *Jama* 2009;302:1225-6

La malattia diverticolare del colon

1. Delvaux M. Diverticular disease of the colon in Europe: epidemiology, impact on citizen health and prevention. *Aliment Pharmacol Ther* 2003; 18 (Suppl. 3): 71–74.
2. Commane DM, Arasaradnam RP, Mills S, et al. Diet, ageing and genetic factors in the pathogenesis of diverticular disease *World J Gastroenterol* 2009; 15: 2479-248
3. Morini S, Hassan C, Zullo A, De Francesco V, et al. Diverticular disease as a risk factor for sigmoid colon adenomas. *Dig Liver Dis.* 2002;34:635-9.
4. Sandford MF, Pickhardt PJ. Diagnostic Performance of Primary 3-Dimensional Computed Tomography Colonography in the Setting of Colonic Diverticular Disease *Clinical Gastroenterol Hepatol* 2006;4:1039–1047

5. Hinchey EJ, Schaal PG, Richards GK Treatment of perforated diverticular disease of the colon. *Adv Surg* 1978;12:85–109
6. Kehlet H, Markus W, Büchler MW, Beart RWJr, et al. Care after Colonic Operation—Is it Evidence-Based? Results from a Multinational Survey in Europe and the United States *J Am Coll Surg*. 2006;202:45-54
7. van de Wall BJM, Draaisma VA, Esther CJ, Consten ECJ, Yolanda van der Graaf Y et al on behalf of the Dutch Diverticular Disease (3D) Collaborative Study DIRECT trial. Diverticulitis recurrences or continuing symptoms: Operative versus conservative Treatment. A multicenter randomised clinical trial *Surgery* 2010, 10:25-31
8. T. Murphy T, Hunt RH, Fried M, Krabshuis JH World Gastroenterology Organisation Practice Guidelines: Diverticular Disease guidelines@worldgastroenterology.org
9. Norman GR, Sloan JA, Wyrwich KW. Interpretation of Changes in Healthrelated Quality of Life. The Remarkable Universality of Half a Standard Deviation. *Medical Care* 2003, 41(5):582-592.
10. Morini S, Zullo A, Hassan C, Tomao S et al. Diverticulosis and colorectal cancer: between lights and shadows. *J Clin Gastroenterol*. 2008;42:763-70.
11. Anaya DA, Flum, DR Risk of Emergency Colectomy and Colostomy in Patients With Diverticular Disease *Arch Surg*. 2005;140:681-685
12. Andeweg C, Peters J, Bleichrodt R, van Goor H. Incidence and Risk Factors of Recurrence after Surgery for Pathology-proven Diverticular Disease. *World J Surg* 2008 32:1501–1506
13. Zullo A, Hassan C, Maconi G, Manes et al Cyclic antibiotic therapy for diverticular disease: a critical reappraisal. *J Gastrointestin Liver Dis*. 2010;19:295-302

I DISTURBI GASTRO-INTESTINALI FUNZIONALI

1. Drossman DA. The functional gastrointestinal disorders and the Rome III process. *Gastroenterology*. 2006;130:1377-90.
2. Corazziari E. Definition and epidemiology of functional gastrointestinal disorders. *Best Pract Res Clin Gastroenterol*. 2004;18:613-631.

3. Zagari RM, Law GR, Fuccio L, et al. Epidemiology of functional dyspepsia and subgroups in the Italian general population: an endoscopic study. *Gastroenterology*. 2010;138:1302-11.
4. Tosetti C, Bellentani S., Benedetto E, et al. The management of patients with new onset of upper gastro-intestinal symptoms in primary care. *Dig Liver Dis* 2010;42:860–864
5. National Institute for Clinical Excellence. Dyspepsia: management of dyspepsia in adults in primary care. Clinical guideline 17; 2004: <http://www.nice.org.uk>.
6. Colombo GL, Caruggi M, Vinci M, et al. Costo sociale annuo della dispepsia dopo l'eradicazione dell'*Helicobacter pylori*. *PharmacoEconomics-Italian Research Articles* 2005;7:27-42
7. Ubaldi E. Estratto dalla presentazione al VI Congresso Regionale S.I.M.G. Regione Lombardia. 2001
8. Corazziari E, Attili AF, Angeletti C, De Santis A. Gallstones, cholecystectomy and irritable bowel syndrome (IBS) MICOL population-based study. *Dig Liver Dis* 2008;40: 944–950
9. Bellini M, Tosetti C, Costa F, et al. The general practitioner's approach to irritable bowel syndrome: from intention to practice. *Dig Liver Dis*. 2005;37:934-939.
10. Capurso L, Ubaldi E. Stipsi cronica e probiotici. *Rivista della Società Italiana di Medicina Generale* 2008;5:32-40
11. Corazziari E, Bausano G, Torsoli A, et al. Italian cooperative study on chronic constipation. In Wienbeck M, ed *Motility of the digestive tract*. New York: Raven Press, 1982:523-525
12. Surrenti E, Rath DM, Pemberton JH, Camilleri M. Audit of constipation in a tertiary referral gastroenterology practice. *Am J Gastroenterol* 1995;90:1471-5.
13. American College of Gastroenterology Chronic Constipation Task Force. An Evidence-Based Approach to the Management of Chronic Constipation in North America *Am J Gastroenterol* 2005;100: S1-S22,

14. Chiarioni G, Whitehead WE, Pezza V, et al. Biofeedback is superior to laxatives for normal transit constipation due to pelvic floor dyssynergia *Gastroenterology* 2006;130:657–664

MALATTIE DEL FEGATO

Epatopatia da alcol

1. Scafato E, Russo R, Ghirini S, Gandin C, Galluzzo L, Parisi N. I consumi alcolici e il rischio alcolcorrelato nella popolazione. Rapporto Osservasalute 2005. Stato di salute e qualità dell'assistenza nelle regioni italiane. 2005;2-6
2. Corrao G, Aricò S. Independent and combined action of Hepatitis C Virus infection and alcohol consumption on the risk of symptomatic liver cirrhosis. *Hepatology* 1998;27:914
3. Corrao G, et al. Exploring the combined action of lifetime alcohol intake and chronic hepatotropic virus infections on the risk of symptomatic liver cirrhosis. *Eur J Epidemiol* 1998;14:447
4. Studio ISTAT "Salute, Stili di vita e Fattori di rischio", 2005. Tavole scaricabili dal web sul sito: <http://www.istat.it/sanita/sociosan>
5. Scafato E, Massari M. Il consumo di bevande alcoliche: generazioni a confronto. In: Sabbadini LL, Costa G, ed. *Informazione statistica e politiche per la promozione della salute. Atti del Convegno. Roma 10-11-12 settembre 2002.* Roma: Istituto nazionale di statistica; 2004. p. 61-74
6. Saunders JB, Davis M, Williams R: Do women develop alcoholic liver disease more readily than men? *Br Med J*, 1981; 282:1140
7. Beker U, Deis A, Sorensen TI et al: Prediction of risk of liver disease by alcohol intake, sex and age: a prospective population study. *Hepatology*, 1996;23:1025
8. Lucey MR, Connor JT, Boyer TD, Henderson JM, Rikkens LF; DIVERT Study Group. Alcohol consumption by cirrhotic subjects: patterns of use and effects on liver function. *Am J Gastroenterol.* 2008;103:1698-706
9. Monthematic Conference Alcoholic Liver Disease, Athens 10-12 December

2010 http://www.easl.eu/_events/easl-monothematic-conference/easl-monothematic-conference-alcoholic-liver-disease

10. O'Shea RS, Dasarathy S, McCullough AJ. Alcoholic liver disease. *Am J Gastroenterol.* 2010;105:14-32
11. Burra P, Mioni D, Cecchetto A, et al. Histological features after liver transplantation in alcoholic cirrhotics. *J Hepatol.* 2001;34:716-22
12. Burra P, Mioni D, Cillo U, et al. Long-term medical and psycho-social evaluation of patients undergoing orthotopic liver transplantation for alcoholic liver disease. *Transpl Int* 13: S174-178, 2000
13. Burra P, Senzolo M, Adam R, et al. Liver transplantation for alcoholic liver disease in Europe: a study from the ELTR (European Liver Transplant Registry); ELITA; ELTR Liver Transplant Centers. *Am J Transplant.* 2010;10:138-48.
14. Lucey MR, Weinrieb RM. Alcohol and substance abuse. *Semin Liver Dis.* 2009;29:66-73

Epatopatie steatosiche non-alcòl correlate

1. Ratziu, V., et al., A position statement on NAFLD/NASH based on the EASL 2009 special conference. *J Hepatol.* **53**(2): p. 372-84.
2. Loria, P., et al., Practice guidelines for the diagnosis and management of nonalcoholic fatty liver disease. A decalogue from the Italian Association for the Study of the Liver (AISF) Expert Committee. *Dig Liver Dis.* **42**(4): p. 272-82.
3. Neuschwander-Tetri, B.A. and S.H. Caldwell, Nonalcoholic steatohepatitis: Summary of an AASLD Single Topic Conference. *Hepatology*, 2003. **37**(5): p. 1202-19.
4. Adinolfi, L.E., et al., Steatosis accelerates the progression of liver damage of chronic hepatitis C patients and correlates with specific HCV genotype and visceral obesity. *Hepatology*, 2001. **33**(6): p. 1358-64.
5. Bellentani, S., et al., Epidemiology of non-alcoholic fatty liver disease. *Dig Dis.* **28**(1): p. 155-61.

6. Bedogni, G., et al., Prevalence of and risk factors for nonalcoholic fatty liver disease: the Dionysos nutrition and liver study. *Hepatology*, 2005. **42**(1): p. 44-52.
7. Marchesini, G., et al., Association of nonalcoholic fatty liver disease with insulin resistance. *Am J Med*, 1999. **107**(5): p. 450-5.
8. Minervini, M.I., et al., Liver biopsy findings from healthy potential living liver donors: reasons for disqualification, silent diseases and correlation with liver injury tests. *J Hepatol*, 2009. **50**(3): p. 501-10.
9. Nadalin, S., et al., Preoperative donor liver biopsy for adult living donor liver transplantation: risks and benefits. *Liver Transpl*, 2005. **11**(8): p. 980-6.
10. Frith, J., et al., Non-alcoholic fatty liver disease in older people. *Gerontology*, 2009. **55**(6): p. 607-13.
11. Bellentani, S., et al., Prevalence of and risk factors for hepatic steatosis in Northern Italy. *Ann Intern Med*, 2000. **132**(2): p. 112-7.
12. Villanova, N., et al., Endothelial dysfunction and cardiovascular risk profile in nonalcoholic fatty liver disease. *Hepatology*, 2005. **42**(2): p. 473-80.
13. Marchesini, G., et al., Nonalcoholic fatty liver disease: a feature of the metabolic syndrome. *Diabetes*, 2001. **50**(8): p. 1844-50.
14. Marchesini, G., et al., Nonalcoholic fatty liver, steatohepatitis, and the metabolic syndrome. *Hepatology*, 2003. **37**(4): p. 917-23.
15. Browning, J.D., et al., Ethnic differences in the prevalence of cryptogenic cirrhosis. *Am J Gastroenterol*, 2004. **99**(2): p. 292-8.
16. Bedogni, G., et al., Incidence and natural course of fatty liver in the general population: the Dionysos study. *Hepatology*, 2007. **46**(5): p. 1387-91.
17. Bruno, S., et al., Incidence and risk factors for non-alcoholic steatohepatitis: prospective study of 5408 women enrolled in Italian tamoxifen chemoprevention trial. *BMJ*, 2005. **330**(7497): p. 932-7.
18. Powell, E.E., et al., The natural history of nonalcoholic steatohepatitis: a follow-up study of forty-two patients for up to 21 years. *Hepatology*, 1990. **11**: p. 74-80.
19. Day, C.P., Natural history of NAFLD: remarkably benign in the absence of cirrhosis. *Gastroenterology*, 2005. **129**(1): p. 375-8.

20. Bugianesi, E., et al., Expanding the natural history of nonalcoholic steatohepatitis: From cryptogenic cirrhosis to hepatocellular carcinoma. *Gastroenterology*, 2002. **123**(1): p. 134-40.
21. Ratziu, V., et al., Survival, liver failure, and hepatocellular carcinoma in obesity-related cryptogenic cirrhosis. *Hepatology*, 2002. **35**(6): p. 1485-93.
22. Fassio, E., et al., Natural history of nonalcoholic steatohepatitis: a longitudinal study of repeat liver biopsies. *Hepatology*, 2004. **40**(4): p. 820-6.
23. Ekstedt, M., et al., Long-term follow-up of patients with NAFLD and elevated liver enzymes. *Hepatology*, 2006. **44**(4): p. 865-73.
24. Adams, L.A., et al., The natural history of nonalcoholic fatty liver disease: a population-based cohort study. *Gastroenterology*, 2005. **129**(1): p. 113-21.
25. Ong, J.P., A. Pitts, and Z.M. Younossi, Increased overall mortality and liver-related mortality in non-alcoholic fatty liver disease. *J Hepatol*, 2008. **49**(4): p. 608-12.
26. Soderberg, C., et al., Decreased survival of subjects with elevated liver function tests during a 28-year follow-up. *Hepatology*. **51**(2): p. 595-602.
27. Morisco, F., et al., Consensus recommendations for managing asymptomatic persistent non-virus non-alcohol related elevation of aminotransferase levels: suggestions for diagnostic procedures and monitoring. *Dig Liver Dis*, 2008. **40**(7): p. 585-98.
28. Sanyal, A.J., et al., Similarities and differences in outcomes of cirrhosis due to nonalcoholic steatohepatitis and hepatitis C. *Hepatology*, 2006. **43**(4): p. 682-9.
29. Paradis, V., et al., Hepatocellular carcinomas in patients with metabolic syndrome often develop without significant liver fibrosis: a pathological analysis. *Hepatology*, 2009. **49**(3): p. 851-9.
30. El-Serag, H.B., H. Hampel, and F. Javadi, The association between diabetes and hepatocellular carcinoma: a systematic review of epidemiologic evidence. *Clin Gastroenterol Hepatol*, 2006. **4**(3): p. 369-80.
31. Caldwell, S.H. and D.M. Crespo, The spectrum expanded: cryptogenic cirrhosis and the natural history of non-alcoholic fatty liver disease. *J Hepatol*, 2004. **40**(4): p. 578-84.

32. Caldwell, S.H., et al., Obesity and hepatocellular carcinoma. *Gastroenterology*, 2004. **127**(5 Suppl 1): p. S97-103.

Calcolosi Biliare

1. Tazuma S. Gallstone disease: Epidemiology, pathogenesis, and classification of biliary stones (common bile duct and intrahepatic). *Best Pract Res Clin Gastroenterol* 2006;20:1075-1083.
2. Shaffer EA. Gallstone disease: Epidemiology of gallbladder stone disease. *Best Pract Res Clin Gastroenterol* 2006;20:981-996.
3. Kang JY, Ellis C, Majeed A, Hoare J, Tinto A, Williamson RC, Tibbs CJ, Maxwell JD. Gallstones--an increasing problem: a study of hospital admissions in England between 1989/1990 and 1999/2000. *Aliment Pharmacol Ther* 2003;17:561-569.
4. Festi D, Dormi A, Capodicasa S, Staniscia T, Attili AF, Loria P, Pazzi P, Mazzella G, Sama C, Roda E, Colecchia A. Incidence of gallstone disease in Italy: results from a multicenter, population-based Italian study (the MICOL project). *World J Gastroenterol* 2008;14:5282-5289.
5. Aerts R, Penninckx F. The burden of gallstone disease in Europe. *Aliment Pharmacol Ther* 2003;18 Suppl 3:49-53.
6. Nakayama F. Intrahepatic calculi: a special problem in East Asia. *World J Surg* 1982;6:802-804.
7. Angelico M, Della GP. Review article: hepatobiliary complications associated with total parenteral nutrition. *Aliment Pharmacol Ther* 2000;14 Suppl 2:54-57.
8. Kaufman HS, Magnuson TH, Lillemoie KD, Frasca P, Pitt HA. The role of bacteria in gallbladder and common duct stone formation. *Ann Surg* 1989;209:584-591.
9. Cetta FM. Bile infection documented as initial event in the pathogenesis of brown pigment biliary stones. *Hepatology* 1986;6:482-489.
10. Festi D, Reggiani ML, Attili AF, Loria P, Pazzi P, Scaioli E, Capodicasa S, Romano F, Roda E, Colecchia A. Natural history of gallstone disease: Expectant management or active treatment? Results from a population-based cohort study. *J Gastroenterol Hepatol* 2010;25:719-724.

11. Keulemans YC, Venneman NG, Gouma DJ, van Berge Henegouwen GP. New strategies for the treatment of gallstone disease. *Scand J Gastroenterol Suppl* 2002;87-90.
12. Lammert F, Miquel JF. Gallstone disease: from genes to evidence-based therapy. *J Hepatol* 2008;48 Suppl 1:S124-S135.
13. Guidelines for the treatment of gallstones. American College of Physicians. *Ann Intern Med* 1993;119:620-622.
14. National Institutes of Health Consensus Development Conference Statement on Gallstones and Laparoscopic Cholecystectomy. *Am J Surg* 1993;165:390-398.
15. Gurusamy KS, Samraj K. Cholecystectomy versus no cholecystectomy in patients with silent gallstones. *Cochrane Database Syst Rev* 2007;CD006230.
16. Schwesinger WH, Diehl AK. Changing indications for laparoscopic cholecystectomy. Stones without symptoms and symptoms without stones. *Surg Clin North Am* 1996;76:493-504.
17. Yoo KS, Lehman GA. Endoscopic management of biliary ductal stones. *Gastroenterol Clin North Am* 2010;39:209-27, viii.
18. McHenry L, Lehman G. Difficult bile duct stones. *Curr Treat Options Gastroenterol* 2006;9:123-132.
19. Palazzo L, Girollet PP, Salmeron M, Silvain C, Roseau G, Canard JM et al. Value of endoscopic ultrasonography in the diagnosis of common bile duct stones: comparison with surgical exploration and ERCP. *Gastrointest Endosc* 1995; 42: 225-31.
20. Buscarini E, Tansini P, Vallisa D, Zambelli A, Buscarini L. Endoscopic sonography for the diagnosis of suspected choledocholithiasis. Do benefits outweigh costs? A prospective controlled study. *Gastrointest Endosc* 2003; 57:510-8.

Epatopatie autoimmuni & immunomediate

Epatite autoimmune

1. Mackay IR. A 50-year experience with autoimmune hepatitis: and where are we now? *J Gastroenterol*, 2011; 46 Suppl 1: 17-28.

2. Ngu JH, Bechly K, Chapman BA, et al. Population-based epidemiology study of autoimmune hepatitis: a disease of older women? *J Gastroenterol Hepatol*, 2010; 25: 1681-1686.
3. Ye H Oo, Hubscher SG, Adams DH. Autoimmune hepatitis: new paradigms in the pathogenesis, diagnosis, and management. *Hepatol Int*, 2010; 4: 475-493.
4. Ferrari R, Pappas G, Agostinelli D, et al. Type-1 autoimmune hepatitis: patterns of clinical presentation and differential diagnosis of the "acute" type. *Q J Med*, 2004; 97: 407-412.
5. Vanni E, Actis GC, Ciancio A, et al. Practical out-patient management of autoimmune hepatitis. *Panminerva Med*, 2010; 34:1-2.
6. Invernizzi P. Geoepidemiology of autoimmune liver diseases. *J Autoimmunity*, 2010; 34: J300-J306.
7. Actis GC, Rosina F, Mackay IR. Inflammatory bowel disease beyond the boundaries of the bowel. *Expert Rev Gastro/Hepatology*, in press 2011.
8. Gregorio GV, Portmann B, Karani J et al. Autoimmune epatiti/sclerosing cholangitis overlap syndrome in childhood: a 16-year prospective study. *Hepatology*, 2001; 33: 544-553.
9. Krawitt EL. Autoimmune hepatitis. *New Engl J Med* 2006; 354: 54-66.
10. Invernizzi P, Mackay IR. Transplantation in autoimmune liver disease. *World J Gastroenterol*, 2008; 14: 3388-3395

Cirrosi biliare primitiva

1. Kaplan MM, Gershwin ME. Primary biliary cirrhosis. *N Engl J Med*. 2005;353(12):1261-73.
2. Muratori L, Granito A, Muratori P, Pappas G, Bianchi FB. Antimitochondrial antibodies and other antibodies in primary biliary cirrhosis: diagnostic and prognostic value. *Clin Liver Dis*. 2008;12(2):261-76.
3. Bizzaro N, Covini G, Rosina F, Muratori P, Tonutti E, Villalta D, Pesente F, Alessio MG, Tampoa M, Antico A, Platzgummer S, Porcelli B, Terzuoli L, Liguori M, Bassetti D, Brusca I, Almasio PL, Tarantino G, Bonaguri C, Agostinis P, Bredi E, Tozzoli R, Invernizzi P, Selmi C. Overcoming a "Probable" Diagnosis in

Antimitochondrial Antibody Negative Primary Biliary Cirrhosis: Study of 100 Sera and Review of the Literature. Clin Rev Allergy Immunol. 2010 Dec 29. [Epub ahead of print]

4. Invernizzi P. Geoepidemiology of autoimmune liver diseases. J Autoimmunity, 2010; 34: J300-J306.
5. Poupon R. Primary Biliary Cirrhosis: a 2010 update. J Hepatol. 2010 May;52(5):745-58.
6. Dickson ER, Grambsch PM, Fleming TR, Fisher LD, Langworthy A. Prognosis in primary biliary cirrhosis: model for decision making. Hepatology. 1989;10(1):1-7.
7. American Gastroenterological Association. American Gastroenterological Association medical position statement: osteoporosis in hepatic disorders. Gastroenterology. 2003;125(3):937-40.
8. Solerio E, Isaia G, Innarella R, Di Stefano M, Farina M, Borghesio E, Framarin L, Rizzetto M, Rosina F. Osteoporosis: still a typical complication of primary biliary cirrhosis? Dig Liver Dis. 2003 May;35(5):339-46
9. Parés A, Caballería L, Rodés J. Excellent long-term survival in patients with primary biliary cirrhosis and biochemical response to ursodeoxycholic Acid. Gastroenterology. 2006 Mar;130(3):715-20
10. Il trapianto di Fegato – Raccomandazione della Associazione Italiana per lo Studio del Fegato (AISF) – 2007 –pag. 20.
11. Liermann Garcia RF, Evangelista Garcia C, McMaster P, Neuberger J. Transplantation for primary biliary cirrhosis: retrospective analysis of 400 patients in a single center. Hepatology. 2001;33(1):22-7.

Colangite sclerosante primitiva

1. Lee YM, Kaplan MM. Primary sclerosing cholangitis. N Engl J Med. 1995;332(14):924-33.
2. Angulo P, Lindor KD. Primary sclerosing cholangitis. Hepatology. 1999;30(1):325-32.

3. Dave M, Elmunzer BJ, Dwamena BA, Higgins PD. Primary sclerosing cholangitis: meta-analysis of diagnostic performance of MR cholangiopancreatography. *Radiology*. 2010 Aug;256(2):387-96.
4. Bjornsson E, Olsson R, Bergquist A, Lindgren S, Braden B, Chapman RW, Boberg KM, Angulo P. The natural history of small-duct primary sclerosing cholangitis. *Gastroenterology*. 2008;134(4):975-80.
5. Mendes FD, Jorgensen R, Keach J, Katzmann JA, Smyrk T, Donlinger J, Chari S, Lindor KD. Elevated serum IgG4 concentration in patients with primary sclerosing cholangitis. *Am J Gastroenterol*. 2006;101(9):2070-5.
6. Invernizzi P. Geoepidemiology of autoimmune liver diseases. *J Autoimmunity*, 2010; 34: J300-J306.
7. Wiesner RH, Grambsch PM, Dickson ER, Ludwig J, MacCarty RL, Hunter EB, Fleming TR, Fisher LD, Beaver SJ, LaRusso NF. Primary sclerosing cholangitis: natural history, prognostic factors and survival analysis. *Hepatology*. 1989;10(4):430-6.
8. Tischendorf JJ, Hecker H, Krüger M, Manns MP, Meier PN. Characterization, outcome, and prognosis in 273 patients with primary sclerosing cholangitis: A single center study. *Am J Gastroenterol*. 2007;102(1):107-14.
9. Tung, BY, Brentnall, T, Kowdley, KV, et al. Diagnosis and prevalence of ulcerative colitis in patients with sclerosing cholangitis (abstract). *Hepatology* 1996; 24:169A.
10. Rasmussen HH, Fallingborg JF, Mortensen PB, Vyberg M, Tage-Jensen U, Rasmussen SN. Hepatobiliary dysfunction and primary sclerosing cholangitis in patients with Crohn's disease. *Scand J Gastroenterol*. 1997;32(6):604-10.
11. Porayko MK, LaRusso NF, Wiesner RH. Primary sclerosing cholangitis: a progressive disease? *Semin Liver Dis*. 1991;11(1):18-25.
12. Rosen CB, Nagorney DM, Wiesner RH, Coffey RJ Jr, LaRusso NF. Cholangiocarcinoma complicating primary sclerosing cholangitis. *Ann Surg*. 1991;213(1):21-5

13. Burak K, Angulo P, Pasha TM, Egan K, Petz J, Lindor KD. Incidence and risk factors for cholangiocarcinoma in primary sclerosing cholangitis. *Am J Gastroenterol.* 2004;99(3):523-6.
14. Chapman R, Fevery J, Kalloo A, Nagorney DM, Boberg KM, Shneider B, Gores GJ. Diagnosis and management of primary sclerosing cholangitis. *Hepatology.* 2010;51(2):660-78.
15. Primary sclerosing cholangitis: refinement and validation of survival models. Dickson ER, Murtaugh PA, Wiesner RH, Grambsch PM, Fleming TR, Ludwig J, LaRusso NF, Malinchoc M, Chapman RW, Kaplan MM. *Gastroenterology.* 1992;103(6):1893-901.
16. Il trapianto di Fegato – Raccomandazione della Associazione Italiana per lo Studio del Fegato (AISF) – 2007 –pag. 21.

Emocromatosi ereditaria

1. Pietrangelo A. Hereditary hemochromatosis : pathogenesis, diagnosis and treatment. *Gastroenterology* 2010; 139: 393-408.

Cirrosi epatica

1. Schrier RW, Arroyo V, Bernardi M, et al. Peripheral arterial vasodilatation hypothesis: a proposal for the initiation of renal sodium and water retention. *Hepatology* 1988; 8: 1151-1157.
2. Epidemiologia delle epatopatie acute e croniche in Italia. Rapporto AISF 2007; pp. 71-79.
3. Pugh RN, Murray-Lyon IM, Dawson JL, et al. Transection of the oesophagus for bleeding oesophageal varices. *Br J Surg* 1973; 60: 646-649.
4. D'Amico G, Garcia-Tsao G, Pagliaro L. Natural history and prognostic indicators of survival in cirrhosis: a systematic review of 118 studies. *J Hepatol* 2006; 44: 217-231.
5. Gentilini, P., Laffi, G., La Villa, G., et al. Long course and prognostic factors of virus-induced cirrhosis of the liver. *Am J Gastroenterol* 1997; 92, 66-72.

6. Bustamante J., Rimola A., Ventura PJ, et al. Prognostic significance of hepatic encephalopathy in patients with cirrhosis. *J Hepatol* 1999; 30, 890-895.
7. Merli M, Nicolini G, Angeloni S, et al. Incidence and natural history of small esophageal varices in cirrhotic patients. *J Hepatol* 2003; 38 : 266-272.
8. Sansoè G, Silvano S, Mengozzi G, et al. Inappropriately low angiotensin II generation: a factor determining reduced kidney function and survival in patients with decompensated cirrhosis. *J Hepatol* 2004; 40: 417-423.
9. D'amico G, Pagliaro L, Bosch J. Pharmacological treatment of portal hypertension: an evidence-based approach. *Semin Liver Dis* 1999; 19: 475-505.
10. Schepke M, Goebel C, Nuernberg D. Endoscopic banding ligation versus propranolol for the primary prevention of variceal bleeding in cirrhosis: a randomized controlled multicenter trial. *Hepatology* 2003; 38 (Suppl.1): 218A.
11. Runyon BA. Management of adult patients with ascites due to cirrhosis. *Hepatology* 2004; 39: 841-856.
12. Bass NM, Mullen KD, Sanyal A, et al. Rifaximin treatment in hepatic encephalopathy. *N Engl J Med*. 2010; 362:1071-1081.
13. Moitinho E, Planas R, Banares R, et al. Multicenter randomized control trial comparing different schedules of somatostatin in the treatment of acute variceal bleeding. *J Hepatol* 2001; 35: 712-718.
- 14.** EASL clinical practice guidelines on the management of ascites, spontaneous bacterial peritonitis, and hepatorenal syndrome in cirrhosis. *J Hepatol*. 2010; 53: 397-417.

TRAPIANTO DI FEGATO

1. www.ministerosalute.it/trapianti. Report Annuale Centro Nazionale Trapianti
2. www.webaisf.org. Progetto Liver Match
3. AASLD Practice Guidelines: Evaluation of the Patient for Liver Transplantation. *Hepatology* 2005; 41: 6
4. Duffy, JP, Kao K, Ko CY, Farmer DG, McDiarmid et al Long-term patient outcome and quality of life after liver transplantation: analysis of 20-year survivors. *Ann Surg* 2010; 252: 652-661

MALATTIE DEL PANCREAS

Pancreatite acuta, biliare e non

1. Sarles, H. Pancreatitis symposium. Basel, SK, Marseille 1963
2. Vege, SS, Yadav, D, Chari, ST. Pancreatitis. In: *GI Epidemiology*, 1st ed, Talley, NJ, Locke, GR, Saito, YA (Eds), Blackwell Publishing, Malden, MA 2007.
3. Uomo G, Pezzilli R, Gabbrielli A, et al. Diagnostic assessment and out come of acute pancreatitis in Italy: results of a prospective multicentre study. *ProInf-AISP: Progetto informatizzato pancreatite acuta, Associazione Italiana Studio Pancreas*, phase II. *Dig Liver Dis* 2007; 829-37.
4. Treaty, J, Williams, A, Bais R, et al. Evaluation of amylase and lipase in the diagnosis of acute pancreatitis. *ANZ J Surg* 2001; 71:577.
5. Dervenis, C, Johnson, CD, Bassi, C, et al. Diagnosis, objective assessment of severity, and management of acute pancreatitis. Santorini consensus conference. *Int J Pancreatol* 1999; 25:195.
6. Taylor, AC, Little, AF, Hennessy, OF, et al. Prospective assessment of magnetic resonance cholangiopancreatography for non invasive imaging of the biliary tree. *Gastrointest Endosc* 2002; 55:17

7. Forsmark, CE Baillie, J, AGA Institute Clinical Practice and Economics Committee, AGA Institute Governing Board. AGA Institute tecnica review on acute pancreatitis. *Gastroenterology* 2007; 132:2022.
8. Tenner, S, Dubner, H, Steinberg, W. Predicting gallstone pancreatitis with laboratory parameters: a meta-analysis. *Am J Gastroenterol* 1994; 89:1863.
9. Ballinger, AB, Barnes, E, Alstead, EM, Fairclough, PD. Is Intervention necessary after a first episode of acute idiopathic pancreatitis? *Gut* 1996; 38:293.
10. Fink, EN, Kant, JA, Whitcomb, DC. Genetic counseling for nonsyndromic pancreatitis. *Gastroenterol Clin North am* 2007; 36:325.
11. Tenner, S. Initial management of acute pancreatitis: critical issues during the first 72 hours. *Am J Gastroenterol* 2004; 99:2489.
12. Al-Omran, M, Albalawi, ZH, Tashkandi, MF, et al. Enteral versus parenteral nutrition for acute pancreatitis. *Cochrane Database Syst Rev* 2010; CD002837.
13. Banks, PA, Freeman, ML, Practice Parameters Committee of the American College of Gastroenterology Practice guidelines in acute pancreatitis. *Am J Gastroenterol* 2006; 101:2379.
14. Villatoro, E, Bassi, C, Larvin, M. Antibiotic therapy for prophylaxis against infection of pancreatic necrosis in acute pancreatitis. *Cochrane Database Syst Rev* 2006; CD002941.
15. van Santvoort, HC, Besselink, MG, Bakker, OJ, et al. A Step-up approach or open necrosectomy for necrotizing pancreatitis. *N Engl J Med* 2010; 362:1491.
16. Rünzi, M, Saluja, A, Lerch, MM, et al. Early ductal decompression prevents the progression of biliary pancreatitis: an experimental study in the opossum. *Gastroenterology* 1993; 105:157.
17. Moretti, A, Papi, C, Aratari, A, et al. Is early endoscopic retrograde cholangiopancreatography useful in the management of acute biliary pancreatitis? A meta-analysis of randomized controller trials. *Dig Liver Dis* 2008; 40:379.
18. Hernandez, V, Pascual, I, Almela, P, et al. Recurrence of acute gallstone pancreatitis and relationship with cholecystectomy or endoscopic sphincterotomy. *Am J Gastroenterol* 2004; 99:2417.

Pancreatite cronica

1. Casetti, L., et al., "Paraduodenal" pancreatitis: results of surgery on 58 consecutives patients from a single institution. *World J Surg*, 2009. 33(12): p. 2664-9.
2. Adsay, N.V. and G. Zamboni, Paraduodenal pancreatitis: a clinico-pathologically distinct entity unifying "cystic dystrophy of heterotopic pancreas", "para-duodenal wall cyst", and "groove pancreatitis". *Semin Diagn Pathol*, 2004. 21(4): p. 247-54.
3. Finkelberg, D.L., et al., Autoimmune pancreatitis. *N Engl J Med*, 2006. 355(25): p. 2670-6.
4. Frulloni, L., et al., Autoimmune pancreatitis: differences between the focal and diffuse forms in 87 patients. *Am J Gastroenterol*, 2009. 104(9): p. 2288-94.
5. Zamboni, G., et al., Histopathological features of diagnostic and clinical relevance in autoimmune pancreatitis: a study on 53 resection specimens and 9 biopsy specimens. *Virchows Arch*, 2004. 445(6): p. 552-63.
6. Whitcomb, D.C. and C.D. Ulrich, 2nd, Hereditary pancreatitis: new insights, new directions. *Baillieres Best Pract Res Clin Gastroenterol*, 1999. 13(2): p. 253-63.
7. Frulloni, L., et al., Natural history of pancreatitis associated with cystic fibrosis gene mutations. *Dig Liver Dis*, 2003. 35(3): p. 179-85.
8. Durie, P.R., Pancreatitis and mutations of the cystic fibrosis gene. *N Engl J Med*, 1998. 339(10): p. 687-8.
9. Cohn, J.A., et al., Relation between mutations of the cystic fibrosis gene and idiopathic pancreatitis. *N Engl J Med*, 1998. 339(10): p. 653-8.
10. Whitcomb, D.C., et al., Hereditary pancreatitis is caused by a mutation in the cationic trypsinogen gene. *Nat Genet*, 1996. 14(2): p. 141-5.
11. Pfutzer, R.H., et al., SPINK1/PSTI polymorphisms act as disease modifiers in familial and idiopathic chronic pancreatitis. *Gastroenterology*, 2000. 119(3): p. 615-23.

TUMORI DELL'APPARATO DIGERENTE

1. <http://www.registri-tumori.it>.
2. Muhammad W.Shahid, Michael B.Wallace. Endoscopic imaging for the detection of esophageal dysplasia and carcinoma. *Gastrointest Endoscopy Clin N Am* 20 (2010) 11–24.
3. [Lagergren J](#), [Lagergren P](#). Oesophageal cancer. *BMJ*. 2010 Nov 26;341:c6280. doi: 10.1136/bmj.c6280.
4. Correa P, Piazuelo MB, Camargo MC. Etiopathogenesis of gastric cancer. *Scand J Surg* 2006; 95: 218-24.
5. World Cancer Research Fund, American Institute for Cancer Research. Food nutrition, physical activity and prevention of cancer, a global prospective. American Institute for Cancer Research, Washington DC, 2007, pp.265-270.
6. Chan AT, Giovannucci EL. Primary prevention of colorectal cancer. *Gastroenterology* 2010; 138: 2029-2043.
7. Jasperson KW, Tuohy TM, Neklason DW, Burt RW. Hereditary and familial colon cancer. *Gastroenterology* 2010; 138: 2044-58.
8. Fusco M, Piselli P, Serraino D et al. Epidemiology of viral hepatitis infections in an area of southern Italy with high incidence rates of liver cancer. *Eur J Cancer* 2008; 44: 847-53.
9. Dal Maso L, Lise M, Zambon P, et al. Incidence of primary liver cancer in Italy between 1988 and 2002: an age-period-cohort analysis. *Eur J Cancer* 2008; 44: 285-92.
10. Franceschi S, Montella M, Polesel J, et al. Hepatitis viruses, alcohol, and tobacco in the etiology of hepatocellular carcinoma in Italy. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 2006; 15:683–9
11. Shaib YH, Davila JA, McGlynn K, El-Serag HB. Rising incidence of intrahepatic cholangiocarcinoma in the United States: a true increase? *J Hepatol* 2004;40:472–7.
12. Blendis L, Halpern Z. An increasing incidence of cholangiocarcinoma: why?

Gastroenterology 2004;127:1008–9.

13. Shaib Y, El-Serag HB. The epidemiology of cholangiocarcinoma. *Semin Liver Dis* 2004;24:115–25. Review.
14. Commissione AISF 2009. Il Colangiocarcinoma. Web site: webaisf.com.
15. Charatcharoenwithaya P, Enders FB, Halling KC, Lindor KD. Utility of serum tumor markers, imaging, and biliary cytology for detecting cholangiocarcinoma in primary sclerosing cholangitis. *Hepatology* 2008;48:1106–17.
16. Lu H, Ye MQ, Thung SN, Dash S, Gerber MA. Detection of hepatitis C virus RNA sequences in cholangiocarcinomas in Chinese and American patients. *Chin Med J (Engl)* 2000;113:1138–41.
17. Micheli A, Francisci S, Krogh V et al. Cancer prevalence in Italian cancer registry areas: the ITAPREVAL study. *Tumori* 1999; 85: 309-9.
18. Vrieling A, Bueno-de-Mesquita HB, Boshuizen HC et al. Cigarette smoking, environmental tobacco smoke exposure and pancreatic cancer risk in the European Prospective Investigation into Cancer and Nutrition. *Int J Cancer* 2010; 126: 2394-403.
19. Bierregaard BK, Raaschou-Nielsen O, Sorensen M et al. The effect of occasional smoking on smoking-related cancers: in the European Prospective Investigation into Cancer and Nutrition (EPIC). *Cancer Causes Control* 2006; 17:1305-9.
20. Michaud DS, Vrieling A, Jiao L et al. Alcohol intake and pancreatic cancer: a pooled analysis from the pancreatic cancer cohort consortium (PanScan) *Cancer Causes Control* (2010) 21:1213–1225
21. Arslan AA, Helzlsouer KJ, Kooperberg C et al. Anthropometric measures, body mass index, and pancreatic cancer: a pooled analysis from the Pancreatic Cancer Cohort Consortium(PanScan). *Arch InternMed* 2010; 170:791-802.
22. Farrow DC, Davis S: Diet and risk of pancreatic cancer in men. *Am J Epidemiol* 1990;132:423-431.
23. Wolpin BM, Kraft P, Gross M et al. Pancreatic cancer risk and ABO blood group alleles: results from the pancreatic cancer cohort consortium. *Cancer Res* 2010; 70: 1015-23.

24. Del Chiaro M, Zerbi A, Capurso G et al. Familial pancreatic cancer in Italy. Risk assessment, screening programs and clinical approach: A position paper from the Italian Registry. *Dig Liv Dis* 2010;42:597-605.
25. Ngamruengphong S, Li F, Zhou Y et al. EUS and survival in patients with pancreatic cancer : a population-based study. *Gastrointest Endosc* 2010;72:78-83.
26. El-Serag HB, Hampel H, Javadi F. The association between diabetes and hepatocellular carcinoma: a systemic review of epidemiologic evidence. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2006; 4:369-430
27. Camma C, Giunta M, Andreone P, Craxi A. Interferon and prevention of hepatocellular carcinoma in viral cirrhosis: an evidence-based approach. *J Hepatol* 2001;34:593–602.
28. Bruix J, Llovet JM. HCC surveillance: who is the target population?. *Hepatology* 2003; 37:507-509
29. Bruix J, Sherman M. Management of hepatocellular carcinoma. *Hepatology* 2005; 42:1208-1236

LA PATOLOGIA ALCOL CORRELATA IN GASTROENTEROLOGIA

1. Nutt DJ, King LA, Phillips LD. Drug harms in the UK: a multicriteria decision analysis. *Lancet* 2010; 376 (9752): 1558-65
2. Testino G. Alcoholic diseases in hepato-gastroenterology: a point of view. *Hepatogastroenterology* 2008; 55: 371-77
3. Scafato E, Gandin C, patussi V. Linee guida cliniche per l'identificazione e l'intervento breve. Osservatorio Nazionale Alcol. Istituto Superiore di Sanita', Roma 2010
4. Cichoz-Lach H, Partycka J, Nesina I et al. Genetic polymorphism of CYP2E1 and digestive tract alcohol damage among polish individuals. *Alcohol Clin Exp Res* 2006; 30: 878-82
5. Salaspuro M. Acetaldehyde as a common denominator and cumulative carcinogen in digestive tract cancers. *Scand J Gastroenterol* 2009; 44: 912-925

6. Relazione del Ministero della Salute in materia di alcol e problemi alcol correlati. Dipartimento della Prevenzione, Roma 2007
7. Epidemiologia e monitoraggio alcol correlato in Italia. Rapporto Osservatorio Nazionale Alcol – Istituto Superiore di Sanita', Roma 2010
8. Salvagnini M, Fanton MC, Brillì B et al. Problematiche alcol-correlate in un reparto di medicina interna. *Intern Emerg Med* 2008; 3: S142-S144
9. Moss M, Burnham EL. Alcohol abuse in the critically ill patient. *Lancet* 2006; 368: 2231-42
10. Jupp J, Fine D, Johnson CD. The epidemiology and socioeconomic impact of chronic pancreatitis. *Best Practice Research Clinical Gastroenterology* 2010; 24: 219-31
11. Sagnelli E, Pasquale G, Coppola N et al. Liver histology in patients with HBsAg negative anti-HBc and anti-HCV positive chronic hepatitis. *J Med Virol* 2005; 75: 222-6
12. Amini M, Runyon BA. Alcoholic hepatitis 2010: a clinician's guide to diagnosis and therapy. *World J Gastroenterol* 2010; 16: 4905-12
13. O'Shea RS, Dasarathy S, McCullough AJ et al. Alcoholic liver disease. *Hepatology* 2010; 51: 307-28
14. Lucey MR, Mathurin P, Morgan TR. Alcoholic hepatitis. *N Engl J Med* 2009; 360: 2758-69
15. Ceccanti M, Attili A, Balducci G et al. Acute alcoholic hepatitis. *J Clin Gastroenterol* 2006; 40: 833-41
16. Anand BS, Currie S, Dieperink E et al. Alcohol use and treatment of hepatitis C virus: results of a national multicenter study. *Gastroenterology* 2006; 130: 1607-16
17. Rehm J, Baliunas D, Borges GL et al. The relation between different dimensions of alcohol consumption and burden of disease: an overview. *Addiction* 2010; 105: 817-43
18. Beatrice S, Straif K, Baan R et al. A review of humans carcinogens- Part E: tobacco, area nut, alcohol, coal smoke, and salted fish. *Lancet Oncology* 2009; 10: 1033-34

19. Testino G, Borro P. Alcohol and gastrointestinal oncology. *World J Gastrointest Oncol* 2010; 15: 322-25
20. Boffetta P, Hashibe M, La Vecchia C et al. The burden of cancer attributable to alcohol drinking. In *J Cancer* 2006; 119: 884-87
21. Seitz HK, Stickel F. Molecular mechanisms of alcohol-mediated carcinogenesis. *Nat Rev Cancer* 2007; 7: 599-612
22. Grossi S, Sumberaz A, Testino G et al. DNA damage in peripheral blood lymphocytes of patients with cirrhosis related to alcohol abuse or to hepatitis B and C viruses. *Eur J Gastroenterol Hepatol* 2008; 20: 22-25
23. Sheron N, Olsen N, Gilmore I. An evidence-based alcohol policy. *Gut* 2008; 57: 1341-44
24. World Cancer Research Fund. Food, nutrition, physical activity, and prevention of cancer: a global perspective. Washington (DC): AICR, 2010
25. Boyle P, Autier P, Bartelink H et al. European Code Against Cancer and scientific justification: third version. *Ann Oncol* 2003; 14: 973-1005

GASTROENTEROLOGIA PEDIATRICA

Le malattie infiammatorie intestinali

1. Sauer CG, Kugathasan S. Pediatric inflammatory bowel disease: highlighting pediatric differences in IBD. *Med Clin North Am* 2010;94:35-52.
2. Kappelman MD, Rifas-Shiman SL, Kleinman K, Ollendorf D, Bousvaros A, Grand RJ, Finkelstein JA. The prevalence and geographic distribution of Crohn's disease and ulcerative colitis in the United States. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2007;5:1424-9.
3. Saeed S and Kugathasan S. Epidemiology of Pediatric Inflammatory bowel disease. In: *Pediatric Inflammatory Bowel Disease*. Eds: P. Mamula, J.E. Markowitz, R.N. Baldassano, Springer 2008; chp 4; 45-60
4. Griffiths AM. Specificities of inflammatory bowel disease in childhood. *Best Pract Res Clin Gastroenterol* 2004;18:509-23.

5. Boyle BM, Palmer L, Kappelman MD. Quality of health care in the United States: implications for pediatric inflammatory bowel disease. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2009;49:272-82.
6. Vucelic B. Inflammatory bowel diseases: controversies in the use of diagnostic procedures. *Dig Dis* 2009;27:269-77.
7. Hartman C, Eliakim R, Shamir R. Nutritional status and nutritional therapy in inflammatory bowel diseases. *World J Gastroenterol* 2009;15:2570-8.

La malattia celiaca

1. Catassi C, Fasano A. Celiac disease. *Curr Opin Gastroenterol* 2008; 24:687-691
2. Mustalahti K, Catassi C, Reunanen A et al. The prevalence of celiac disease in Europe: results of a centralized, international mass screening project. *Ann Med* 2010; 42:587-95
3. Catassi C, Kryszak D, Bhatti B et al. Natural history of celiac disease autoimmunity in a USA cohort followed since 1974. *Ann Med* 2010; 42:530-8
4. Fasano A. Celiac disease-how to handle a clinical chameleon. *N Engl J Med* 2003; 348:2568-70
5. Mones RL, Atienza KV, Youssef NN et al. Celiac crisis in the modern era. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2007; 45:480-3
6. Fasano A, Araya M, Bhatnagar S et al. Federation of International Societies of Pediatric Gastroenterology, Hepatology, and Nutrition consensus report on celiac disease. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2008; 47:214-9
7. Walker MM, Murray JA. An update in the diagnosis of coeliac disease. *Histopathology* 2010 [Epub ahead of print]
8. Kavak US, Yüce A, Koçak N et al. Bone mineral density in children with untreated and treated celiac disease. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2003; 37:434-

Il dolore addominale ricorrente

1. Berger MY, Gieteling MJ, Benninga MA. Chronic abdominal pain in children. *BMJ* 2007;334:997-1002
2. Rasquin A, Di Lorenzo C, Forbes D et al. Childhood functional gastrointestinal disorders: child/adolescent. *Gastroenterology* 2006;130:1527-37

3. Chiou E and Nurko S. Management of functional abdominal pain and irritable bowel syndrome in children and adolescents. *Expert Rev Gastroenterol Hepatol* 2010;4:293-304

La malattia da reflusso gastroesofageo

1. Vandeplass Y, Rudolph CD, Di Lorenzo C, et al. Pediatric gastroesophageal reflux clinical practice guidelines: joint recommendations of the North American Society for Pediatric Gastroenterology, Hepatology, and Nutrition (NASPGHAN) and the European Society for Pediatric Gastroenterology, Hepatology, and Nutrition (ESPGHAN). *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2009;49:498-547
2. Francavilla R, Magistà AM, Bucci N, et al. Comparison of esophageal pH and multichannel intraluminal impedance testing in pediatric patients with suspected gastroesophageal reflux. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2009;49:1-7
3. Orenstein SR, Hassall E, Furmaga-Jablonska W, et al. Multicenter, double-blind, randomized, placebo-controlled trial assessing efficacy & safety of proton pump inhibitor lansoprazole in infants with symptoms of gastroesophageal reflux disease. *J Pediatr* 2009;154: 514-20

La stipsi cronica

1. Levine MD. Children with encopresis: a descriptive analysis. *Pediatrics* 1979; 56: 412-16
2. Loening-Baucke V. Constipation in early childhood: patient characteristics, treatment, and long term follow-up. *Gut* 1993; 34:1400-4
3. Partin JC, Hamill SK, Fishel JF. Painful defecation and fecal soiling in children. *Pediatrics* 1992; 89:1007-9
4. Backer SS, Liptak GS, Colletti RB. Constipation in infants and children: Evaluation and Treatment. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 1999; 29: 612-26
5. Gremse DA, Hixon J, Crutchfield A. Comparison of polyethylene Glycol 3350 and lactulose for treatment of chronic constipation in children. *Clin Pediatr (Phila)* 2002;41:225-9.
6. Dupont C et al. Double-blind randomized evaluation of clinical and biological tolerance of polyethylene glycol 4000 versus lactulose in constipated children. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2005;41:625-33.

Epatologia pediatrica

1. Francavilla R, Miniello VL, Brunetti L, et al. Hepatitis and cholestasis in infancy: clinical and nutritional aspects. *Acta Paediatr* 2003; 441(Suppl):101-4.
2. Wong KK, Chung PH, Chan IH, et al. Performing Kasai portoenterostomy beyond 60 days of life is not necessarily associated with a worse outcome. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2010; 51:631-4.
3. Shah U, Kelly D, Chang MH, Fujisawa T, et al. Management of chronic hepatitis B in children. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2009;48:399-404.
4. Yeung LT, Roberts EA Current issues in the management of paediatric viral hepatitis. *Liver Int* 2010;30:5-18.
5. Manolaki N., Nikolopoulou G., Daikos G. L. et al. Wilson disease in Children: Analysis of 57 cases *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2008;48:72-77
6. Nobili V, Pinzani M. Paediatric non-alcoholic fatty liver disease. *Gut* 2010;59:561-4.
7. Chai PF, Lee WS, Brown RM, et. al. Childhood autoimmune liver disease: indications and outcome of liver transplantation. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2010;50:295-302.
8. Feldstein AE, Perrault J, El-Youssif M et al. Primary sclerosing cholangitis in children: a long-term follow-up study. *Hepatology* 2003;38:210-217.

EMERGENZA URGENZA

Emorragie gastrointestinali

1. Longstreth, GF. Epidemiology of hospitalization for acute upper gastrointestinal hemorrhage: a population-based study. *Am J Gastroenterol* 1995; 90:206.
2. Baradarian, R, Ramdhaney, S, Chapalamadugu, R, et al. Early intensive resuscitation of patients with upper gastrointestinal bleeding decreases mortality. *Am J Gastroenterol* 2004; 99:619
3. Nahon, S, Nouel, O, Hagège, H, et al. Favorable prognosis of upper-gastrointestinal bleeding in 1041 older patients: results of a prospective multicenter study. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2008; 6:886

4. van Leerdam ME. Epidemiology of acute upper gastrointestinal bleeding. *Best Pract Res Clin Gastroenterol* 2008; 22(2): 209-24
5. Abdeldawi M, Qadeer MA, Vargo JJ. Managing acute upper GI bleeding, preventing recurrences. *Clev Clin J Med* 2010; 77(2): 131- 141
6. de Franchis R. Revising consensus in portal hypertension: report of the Baveno V consensus workshop on methodology of diagnosis and therapy in portal hypertension. *J Hepatol* 2010; 53: 762-768
7. Tandon P, Rosa Saez RN, Berzigotti A et al. A specialized, nurse-run titration clinic: a feasible option for optimizing beta-blockade in non-clinical trial patients. *Am J Gastroenterol* 2010; 105 (9): 1917-1921
8. Marmo, R, Koch, M, Cipolletta, L, et al. Predicting mortality in non –variceal upper gastrointestinal bleeders: validation of the Italian PNED Score and Prospective Comparison with the Rockall Score. *Am J Gastroenterol* 2010; 105:1284
9. Pang, SH, Ching, JY, Lau JY, et al. Comparing the Blatchford and pre-endoscopic Rockall score in predicting the need for endoscopic therapy in patients with upper GI hemorrhage. *Gastrointest Endosc* 2010; 71:1134
10. Barkun AN, Bardou M, Kuipers EJ, et al. International consensus recommendations on the management of patients with nonvariceal upper gastrointestinal bleeding. *Ann Intern Med* 2010; 152:101.
11. Laine, L, McQuaid, KR Endoscopic therapy for bleeding ulcers: an evidence-based approach based on meta-analyses of randomized controlled trials. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2009; 7:33
12. Soncini M, Triossi O, Leo P, et al. Management of patients with nonvariceal upper gastrointestinal hemorrhage before and after the adoption of the Rockall score, in the Italian Gastroenterology Units. *Eur J Gastroenterol Hepatol* 2007 Jul; 19 (7): 543-7
13. Strate, LL, Ayanian, JZ, Kofler, et al. Risk factors for mortality in lower intestinal bleeding. *Clin. Gastroenterol. Hepatol.* 2008; 6, 1004-1010
14. Farrell JJ, Friedman LS. Review article: the management of lower gastrointestinal bleeding. *Pharmacol Ther* 2005; 21:1281-1298

15. Saito et al. Management of acute lower intestinal bleeding: what bowel preparation should be required for urgent colonoscopy? *Hepatogastroenterology*. 2009; 56 (94-95)

Corpi estranei del tubo digerente

1. Lai AT, Chow TL, Lee DT, Kwok SP. Risk factors predicting the development of complications after foreign body ingestion. *Br J Surg* 2003;90(12):1531-5.
2. Lin MT, Yeung CY, Lee HC, Sheu JC, Wang NL, Lee KS. Management of foreign body ingestion in children: experience with 42 cases. *Acta Paediatrica Taiwanica* 2003;44(5):269-273
3. Ministero della salute – Ricoveri ospedalieri per SDO, 2005.
4. Wisniewski RM, Stone DD, Fang JC. An esophageal foreign body impaction from a Tums E-X tablet. *Gastrointest Endosc* 1997; 45:518.
5. Li ZS, Sun ZX, Zou DW, et al. Endoscopic management of foreign bodies in the upper-GI tract: experience with 1088 cases in China. *Gastrointest Endosc* 2006; 64:485. Nandi P, Ong GB. Foreign body in the oesophagus: review of 2394 cases. *Br J Surg* 1978; 65:5.
6. Khan MA, Hameed A, Choudhry AJ. Management of foreign bodies in the esophagus. *J Coll Physicians Surg Pak* 2004; 14:218.
7. Nandi P, Ong GB. Foreign body in the oesophagus: review of 2394 cases. *Br J Surg* 1978; 65:5.
8. Khan MA, Hameed A, Choudhry AJ. Management of foreign bodies in the esophagus. *J Coll Physicians Surg Pak* 2004; 14:218.
9. Cirizia C, Garcia L, Suarez P, Jimenez C, Romero MJ, Urquiza O, Dajil S. What predictive parameters best indicate the need for emergent gastrointestinal endoscopy after foreign body ingestion? *Journal of Clinical Gastroenterology* 2000;31(1):23-8
10. Miller RS, Willging JP, Rutter MJ, Rookkapan K. Chronic esophageal foreign bodies in pediatric patients: a retrospective review. *Int J Pediatr Otorhinolaryngol* 2004; 68:265.

11. Eisen GM, Baron TH, Dominitz JA, et al. Guideline for the management of ingested foreign bodies. *Gastrointest Endosc* 2002; 55:802.
12. Ginsberg GG. Management of ingested foreign objects and food bolus impactions. *Gastrointest Endosc* 1995; 41:33.
13. Gmeiner D, von Rahden BH, Meco C, et al. Flexible versus rigid endoscopy for treatment of foreign body impaction in the esophagus. *Surg Endosc* 2007; 21:2026.
14. Berggreen PJ, Harrison E, Sanowski RA, et al. Techniques and complications of esophageal foreign body extraction in children and adults. *Gastrointest Endosc* 1993; 39:626.
15. Neustater B, Barkin JS. Extraction of an esophageal food impaction with a Roth retrieval net. *Gastrointest Endosc* 1996; 43:66.
16. Bertoni G, Pacchione D, Sassatelli R, et al. A new protector device for safe endoscopic removal of sharp gastroesophageal foreign bodies in infants. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 1993; 16:393.
17. Namasivayam S. Button battery ingestion: a solution to a management dilemma. *Pediatr Surg Int* 1999; 15:383.
18. Yardeni D, Yardeni H, Coran AG, Golladay ES. Severe esophageal damage due to button battery ingestion: can it be prevented? *Pediatr Surg Int* 2004; 20:496.
19. Litovitz T, Schmitz BF. Ingestion of cylindrical and button batteries: an analysis of 2382 cases. *Pediatrics* 1992; 89:747.
20. Wildhaber BE ety al, Ingestion of magnets: innocent in solitude, hrmful in groups. *J of Pediatric Surgery* 2005; 40; E33-E35
21. Litovitz T, Schmitz BF. Ingestion of cylindrical and button batteries: an analysis of 2382 cases. *Pediatrics* 1992; 89:747.
22. Yardeni D, Yardeni H, Coran AG, Golladay ES. Severe esophageal damage due to button battery ingestion: can it be prevented? *Pediatr Surg Int* 2004; 20:496.

23. Gmeiner D, von Rahden BH, Meco C, et al. Flexible versus rigid endoscopy for treatment of foreign body impaction in the esophagus. *Surg Endosc* 2007; 21:2026.

Colangite acuta

1. Leung JW, Ling TK, Chan RC, et al. Antibiotics, biliary sepsis, and bile duct stones. *Gastrointest Endosc*. 1994 Nov-Dec;40(6):716-21.
2. Leung JW, Liu YL, Lau GC, et al. Bacteriologic analyses of bile and brown pigment stones in patients with acute cholangitis. *Gastrointest Endosc*. 2001 Sep;54(3):340-5.
3. Newman, H. F. & Northup, J. D. The autopsy incidence of gallstones. *Surg. Gynecol. Obstet*. 1959 109, 1–13.
4. Jørgensen T, Kay L, Schultz-Larsen K. The epidemiology of gallstones in a 70-year-old Danish population. *Scand J Gastroenterol*. 1990 Apr;25(4):335-40.
5. The MiCOL Group. in *Recent Advances in the Epidemiology and Prevention of Gallstone Disease* (eds Capocaccia, L. et al.) 37–44 (Kluwer, Boston, 1991).
6. Neuhaus H, Feussner H, Ungeheuer A, et al. Prospective evaluation of the use of endoscopic retrograde cholangiography prior to laparoscopic cholecystectomy. *Endoscopy*. 1992 Nov;24(9):745-9.
7. Houdart R, Perniceni T, Darne B, Salmeron M, Simon JF. Predicting common bile duct lithiasis: determination and prospective validation of a model predicting low risk. *Am J Surg*. 1995 Jul;170(1):38-43.
8. Welbourn CR, Mehta D, Armstrong CP, et al. Selective preoperative endoscopic retrograde cholangiography with sphincterotomy avoids bile duct exploration during laparoscopic cholecystectomy. *Gut*. 1995 Oct;37(4):576-9.
9. Friedman GD. Natural history of asymptomatic and symptomatic gallstones. *Am J Surg*. 1993 Apr;165(4):399-404.
10. Born P, Rosch T, Bruhl K, et al. Long-term results of endoscopic and percutaneous transhepatic treatment of benign biliary strictures. *Endoscopy* 1999;31(9):725–31.
11. Carpenter HA. Bacterial and parasitic cholangitis. *Mayo Clin Proc* 1998;73:473–8.
12. Ducreux M, Buffet C, Lamy P, et al. Diagnosis and prognosis of AIDS-related cholangitis. *AIDS* 1995;9:875–80.

13. Lai EC, Mok FP, Tan ES, et al. Endoscopic biliary drainage for severe acute cholangitis. *N Engl J Med*. 1992 Jun 11;326(24):1582-6.
14. Leung JW, Chung SC, Sung JJ, et al. Urgent endoscopic drainage for acute suppurative cholangitis. *Lancet*. 1989 Jun 10;1(8650):1307-9.
15. Westphal J, Brogard J. Biliary tract infections: a guide to drug treatment. *Drugs* 1999; 57, 81–91.
16. Hanau L, Steigbigel N. Acute (ascending) cholangitis. *Infect. Dis. Clin. North Am*. 2000; 14, 521–546.
17. Rahman SH, Larvin M, McMahon MJ, et al. Clinical presentation and delayed treatment of cholangitis in older people. *Dig Dis Sci* 2005;50(12):2207–10.
18. Wada K, Takada T, Kawarada Y, et al. Diagnostic criteria and severity assessment of acute cholangitis: Tokyo Guidelines. *J Hepatobiliary Pancreat Surg*. 2007;14(1):52-8.
19. Scheiman JM, Carlos RC, Barnett JL, et al. Can endoscopic ultrasound or magnetic resonance cholangiopancreatography replace ERCP in patients with suspected biliary disease? A prospective trial and cost analysis. *Am J Gastroenterol* 2001;96(10):2900–4.
20. Tanaka A, Takada T, Kawarada Y, et al. Antimicrobial therapy for acute cholangitis: Tokyo Guidelines. *J Hepatobiliary Pancreat Surg*. 2007;14(1):59-67.
21. van Lent AU, Bartelsman JF, Tytgat GN, et al. Duration of antibiotic therapy for cholangitis after successful endoscopic drainage of the biliary tract. *Gastrointest Endosc* 2002;55(4): 518–22.
22. Williams EJ, Green J, Beckingham I, et al. Guidelines on the management of common bile duct stones (CBDS). *Gut*. 2008 Jul;57(7):1004-21.
23. Hui CK, Lai KC, Yuen MF, et al. Acute cholangitis—predictive factors for emergency ERCP. *Aliment Pharmacol Ther*. 2001 Oct;15(10):1633-7.
24. National institutes of Health State-of-the-Science Conference Statement on Endoscopic Retrograde Cholangiopancreatography (ERCP) for Diagnosis and Therapy [online], <http://consensus.nih.gov/2002/2002ERCPos020PDF.pdf> (2002).
25. Adler DG, Baron TH, Davila RE, et al. Standards of Practice Committee of American Society for Gastrointestinal Endoscopy. ASGE guideline: the role of

ERCP in diseases of the biliary tract and the pancreas. *Gastrointest Endosc.* 2005 Jul;62(1):1-8.

PREVENZIONE

1. Hulscher M, Wensing M, van der Weijden T, et al. Interventions to implement prevention in primary care. *The Cochrane Library* 2004;3.
2. Muller AD, Sonnenberg A. Prevention of colorectal cancer by flexible endoscopy and polypectomy. A case-control study of 32,702 veterans. *Ann Intern Med* 1995;123:904–10.
3. Thomson MA, Booth IW. Treatment of traveller's diarrhoea: economic aspects. *Pharmacoeconomics* 1996;9:382–91.
4. O'Connor H, Sebastian S. The burden of *Helicobacter pylori* infection in Europe. *Aliment Pharmacol Ther* 2003;18(Suppl 3):38–44.