

LA MEDICINA NUCLEARE
incontra
LA GASTROENTEROLOGIA

**DIAGNOSI E TRATTAMENTO DELLA DIARREA
DA MALASSORBIMENTO DEGLI ACIDI BILIARI**

Responsabili Scientifici
Vincenzo Stanghellini, Venanzio Valenza

Proceedings

Evento Formazione a Distanza ECM 352-301502

MESSAGGIINTERNATIONAL
Publisher & Events

LA MEDICINA NUCLEARE *incontra* LA GASTROENTEROLOGIA
DIAGNOSI E TRATTAMENTO DELLA DIARREA DA MALASSORBIMENTO DEGLI ACIDI BILIARI

Proceedings • Evento Formazione a Distanza ECM 352-301502

Coordinamento Emanuela Crescini

Indirizzo per la corrispondenza info@messagginternational.org

Segreteria Organizzativa

Messaggi International Publisher & Events s.r.l.

Viale Piave 40/b - 20129 Milano

Codice Fiscale e Partita IVA 10084510964 - C.C.I.A.A. Milano R.E.A. n. 2503770

Tel. +39 349 7292510 +39 333 6230140

Provider ECM n. 352

Ideas Group s.r.l.

Viale Santo Spirito 11 - 50125 Firenze

Codice Fiscale e Partita IVA IT05237260483 - C.C.I.A.A. Firenze R.E.A. n. 531295

Tel. +39 055 2302663

© Copyright 2020 MESSAGGI INTERNATIONAL PUBLISHER & EVENTS s.r.l. - Viale Piave 40/B - 20129 Milano

Tutti i diritti riservati. Vietata la riproduzione

Sommario

Pagina

▶ DIAGNOSI E TRATTAMENTO DELLA DIARREA DA MALASSORBIMENTO DEGLI ACIDI BILIARI. ASPETTI CLINICI Vincenzo Stanghellini	3
▶ LA MEDICINA NUCLEARE <i>incontra</i> LA GASTROENTEROLOGIA Orazio Schillaci	4
▶ GESTIONE CLINICO-DIAGNOSTICA DEL PAZIENTE CON MALATTIE FUNZIONALI GASTROINTESTINALI. IL RUOLO DELLA MEDICINA NUCLEARE NELLA VALUTAZIONE DEL TRANSITO GASTROINTESTINALE Enrico Stefano Corazzari	6
▶ LE DIARREE FUNZIONALI CRONICHE Giovanni Barbara	9
▶ DIARREA DA ACIDI BILIARI Piero Portincasa	12
▶ LA DIAGNOSI DI DIARREA DA ACIDI BILIARI: È SUFFICIENTE UNA DIAGNOSI EMPIRICA? Massimo Bellini	17
▶ LA MEDICINA NUCLEARE IN GASTROENTEROLOGIA Venanzio Valenza	20
▶ ESPERIENZE CLINICHE • Maria Beatrice Panarotto • Duccio Volterrani	23 27
▶ TERAPIA DELLA DIARREA DA ACIDI BILIARI Rosario Cuomo	29

DIAGNOSI E TRATTAMENTO DELLA DIARREA DA MALASSORBIMENTO DEGLI ACIDI BILIARI
ASPETTI CLINICI**Vincenzo Stanghellini**Dipartimento Malattie Apparato Digerente
Università degli Studi di Bologna
Policlinico S. Orsola Malpighi, Bologna

I sali biliari secreti dal fegato vengono riassorbiti al 95% dall'ileo terminale. Un ridotto assorbimento ileale e il conseguente arrivo di una quantità eccessiva di sali biliari nel colon è causa di una serie di alterazioni funzionali responsabili della variazione dell'alvo in senso diarroico quali: un'aumentata permeabilità della mucosa, un'aumentata secrezione di acqua e di muco ed un accelerato transito ¹. Il modello clinico, storicamente ben descritto, di questa condizione di malassorbimento di sali biliari e di diarrea cronica è stato per molti anni la resezione chirurgica dell'ileo terminale o "l'ileite regionale" in pazienti con malattia di Crohn ². Più recentemente si è visto che il malassorbimento dei sali biliari è ben più frequente in pazienti affetti da diarrea cronica funzionale, ovvero in assenza di documentabili lesioni organiche, e che tali pazienti sono stati tradizionalmente, e ancora adesso, diagnosticati come affetti da sindrome dell'intestino irritabile (IBS).

La prevalenza delle persone affette da diarrea cronica funzionale per malassorbimento dei sali biliari viene stimata pari all'1% della popolazione occidentale ³, in gran parte sostenuta da quei pazienti con diarrea cronica funzionale che rappresentano da un terzo a metà di tutti i casi con presentazione clinica di IBS del sottotipo diarroico ⁴⁻⁵.

La natura non chiarita della diarrea cronica da sali biliari in assenza di lesioni evidenziabili ha ampiamente stimolato lo studio della sua patogenesi che, pur nelle attuali incertezze, ha permesso di identificare, tra gli altri, uno o più fattori genetici e alterazioni a livello recettoriale dell'ileo e del colon sulle quali si sono indirizzate le ricerche per identificare nuove prospettive terapeutiche ¹.

Per la diversa origine del malassorbimento dei sali biliari è importante avere chiara la classificazione di tale patologia che include tre sottotipi: 1) da alterazioni organiche dell'ileo terminale; 2) primitiva o idiopatica in assenza di alterazioni organiche identificabili; 3) associata a colecistectomia, a quadri di insufficienza pancreatica o di estesa enteropatia quali la malattia celiaca e l'iperproliferazione batterica del tenue ⁶.

Diagnosticare i casi di diarrea da malassorbimento di sali biliari è particolarmente importante in quanto terapie empiriche danno risultati variabili e sono scarsamente gradite dai pazienti che tendono a sospenderle se non è stata loro proposta una chiara motivazione clinica. Diverse metodiche sono state utilizzate per cercare di diagnosticare il malassorbimento da sali biliari, ma la vera svolta nella diagnostica, e quindi nella conoscenza, di questa condizione si è avuta con l'introduzione del test dell'acido omotauricolico marcato con selenio (SeHCAT). Un test che non solo si è dimostrato essere quello con la più alta efficacia diagnostica, ma che consente anche di quantificare l'entità del malassorbimento e di indirizzare la terapia in maniera mirata ⁷.

L'importanza e la peculiarità di questo incontro tra specialisti di medicina nucleare e gastroenterologi derivano da tre considerazioni. La prima ed essenziale è che la diagnosi di malassorbimento di sali biliari e la diagnosi differenziale di diarrea cronica possono scaturire solo da una stretta collaborazione tra i due specialisti. Il gastroenterologo, che identifica il paziente con diarrea cronica e pone il sospetto diagnostico della possibile origine da malassorbimento di sali biliari, e lo specialista di medicina nucleare che ha a disposizione il metodo più efficace e sicuro per arrivare alla diagnosi. La seconda è che una così stretta collaborazione necessita di un maggiore approfondimento da parte del gastroenterologo dei principi basilari della tecnica scintigrafica del test e, viceversa, da parte dello specialista di medicina nucleare di una maggiore conoscenza dell'inquadramento clinico diagnostico-terapeutico dei pazienti con diarrea cronica. La terza risiede nel fatto che questo incontro è il primo in Italia ad affrontare in maniera integrata la problematica del malassorbimento da sali biliari nell'ambito della diarrea cronica con i maggiori esperti delle due discipline.

In conclusione, questa rinnovata integrazione tra le due specialità è anche l'occasione per porre le basi di un rilancio ed un maggior utilizzo delle tecniche di medicina nucleare in altre condizioni gastroenterologiche, al di là del malassorbimento dei sali biliari.

BIBLIOGRAFIA

1. Camilleri M. Bile Acid Diarrhea: Prevalence, Pathogenesis, and Therapy. *Gut and Liver*, Vol. 9, No. 3, May 2015, pp. 332-9.
2. Hofmann AF. The syndrome of ileal disease and the broken enterohepatic circulation: cholestatic enteropathy. *Gastroenterology* 1967; 52:752-7.
3. Walters JR, Pattni SS. Managing bile acid diarrhoea. *Therap Adv Gastroenterol* 2010;3:349-57.
4. Wedlake L, A'Hern R, Russell D, Thomas K, Walters JR, Andreyev HJ. Systematic review: the prevalence of idiopathic bile acid malabsorption as diagnosed by SeHCAT scanning in patients with diarrhoea-predominant irritable bowel syndrome. *Aliment Pharmacol Ther* 2009;30:707-17.
5. Gracie DJ, Kane JS, Mumtaz S, Scarsbrook AF, Chowdhury FU, Ford AC. Prevalence of, and predictors of, bile acid malabsorption in outpatients with chronic diarrhea. *Neurogastroenterol Motil* 2012;24:983-e538.
6. Barkun AN, Love J, Gould M, Henryk Pluta, Hillary Steinhart. Bile acid malabsorption in chronic diarrhea: pathophysiology and treatment. *Can J Gastroenterol* 2013;27:653-9.
7. Vijayvargiya P, Camilleri M, Shin A, Saenger A. Methods for diagnosis of bile acid malabsorption in clinical practice. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2013;11:1232-9.

Introduzione

LA MEDICINA NUCLEARE

incontra

LA GASTROENTEROLOGIA

Orazio Schillaci

Presidente AIMN Associazione Italiana Medicina Nucleare
Medicina Nucleare
Università Tor Vergata, Roma

La medicina nucleare può avere un ruolo importante nella gestione clinica di diverse malattie funzionali gastrointestinali e, fra queste, la diarrea cronica assume una particolare rilevanza clinico-epidemiologica. Recenti acquisizioni hanno evidenziato come il malassorbimento degli acidi biliari (AB) possa rappresentare un meccanismo fisiopatologico importante nella genesi della diarrea cronica e che tale alterazione sia ben identificabile con l'ausilio di tecniche di medicina nucleare che permettono di meglio valutare la fisiopatologia del circolo enteroepatico degli AB.

Il Convegno di oggi intende presentare e mettere a confronto le esperienze di un gruppo di gastroenterologi e medici nucleari nella gestione diagnostico-terapeutica della diarrea da acidi biliari (DAB).

Per la diagnosi di DAB abbiamo attualmente a disposizione 6 metodiche ¹:

- determinazione degli acidi biliari nelle feci dopo raccolta per 24 ore: metodica di non pratica attuazione, che richiede tempo ed è disponibile solo in alcuni laboratori;
- breath test* con acido glicocolico ¹⁴C, di utilità clinica limitata;
- scintigrafia con ⁷⁵SeHCAT che misura la ritenzione addominale dell'acido biliare omocolico sintetico coniugato con taurina e marcato con ⁷⁵Se. Metodo ampiamente convalidato, ha una buona correlazione con la perdita di AB nelle feci e una bassa dosimetria;
- dosaggio dei livelli sierici di C4 mediante cromatografia liquida: maggiore è la sintesi degli acidi biliari più alto è il livello di C4. Può avere falsi positivi in caso di epatopatie o di terapia con statine. I livelli di C4 possono modificarsi in base al ritmo circadiano;
- dosaggio dei livelli sierici di FGF-19 (metodo ELISA). I valori, inversamente correlati a quelli di C4, sono ridotti in presenza di DAB;
- il cosiddetto "naso elettronico", che è una metodica non invasiva in grado di determinare attraverso l'olfatto la presenza di alcuni composti organici volatili nelle urine (2-propanolo e acetamide), significativamente aumentati nella DAB rispetto ai controlli ².

SCINTIGRAFIA CON ⁷⁵SeHCAT

E' la metodica più usata in Italia ed impiega l'acido tauroselcolico marcato con ⁷⁵selenio, disponibile fin dal 1982.

Il ⁷⁵selenio ha una emivita fisica di 118 giorni ed una emissione gamma 136 e 265 KeV, mentre l'acido tauroselcolico ha un T1/2 biologico di 3 gg. Il composto si adopera in capsule da 370 kBq equivalenti ad una dose di 10 microcurie.

Il razionale per l'uso di questa metodica deriva dal fatto che l'acido tauroselcolico non va incontro a degradazione batterica nel colon e non viene sottoposto a diffusione passiva. Pertanto, una ritenzione del 10–15% a distanza di 7 giorni è indicativa di una perdita lieve di AB, mentre valori del 5–10% sono espressione di una perdita moderata e valori < 5% di una perdita severa (figura 1).

Per la sensibilità e specificità molto elevate riportate in letteratura (che oscillano fra 80-94% e 70-100%, rispettivamente) ³⁻⁷, la scintigrafia con ⁷⁵SeHCAT viene attualmente raccomandata in Europa come il test più affidabile nella diagnosi di DAB, anche per un rapporto costo-beneficio favorevole. In mancanza tuttavia di studi conclusivi, la ⁷⁵SeHCAT non può ancora essere definita il *gold standard* per la diagnosi ⁸.

Senza trascurare gli svantaggi della metodica, legati al costo ancora relativamente alto, alla esposizione alle radiazioni, alla sua scarsa diffusione sul territorio e al fatto che la positività del test non esclude naturalmente altre cause di diarrea organica, l'esame può essere considerato comunque sicuro, non invasivo e ben tollerato ed è in grado oltretutto di predire in maniera abbastanza accurata la risposta alla terapia con i farmaci sequestranti degli acidi biliari, che sono attualmente l'opzione terapeutica di prima linea ⁹.

Non va infine trascurato il fatto che il raggiungimento di una diagnosi affidabile permette di motivare meglio il paziente, aumentarne la *compliance* al trattamento e giustificare meglio le modifiche alla terapia che possono rendersi necessarie nel corso del *follow-up* ⁴.

FIGURA 1

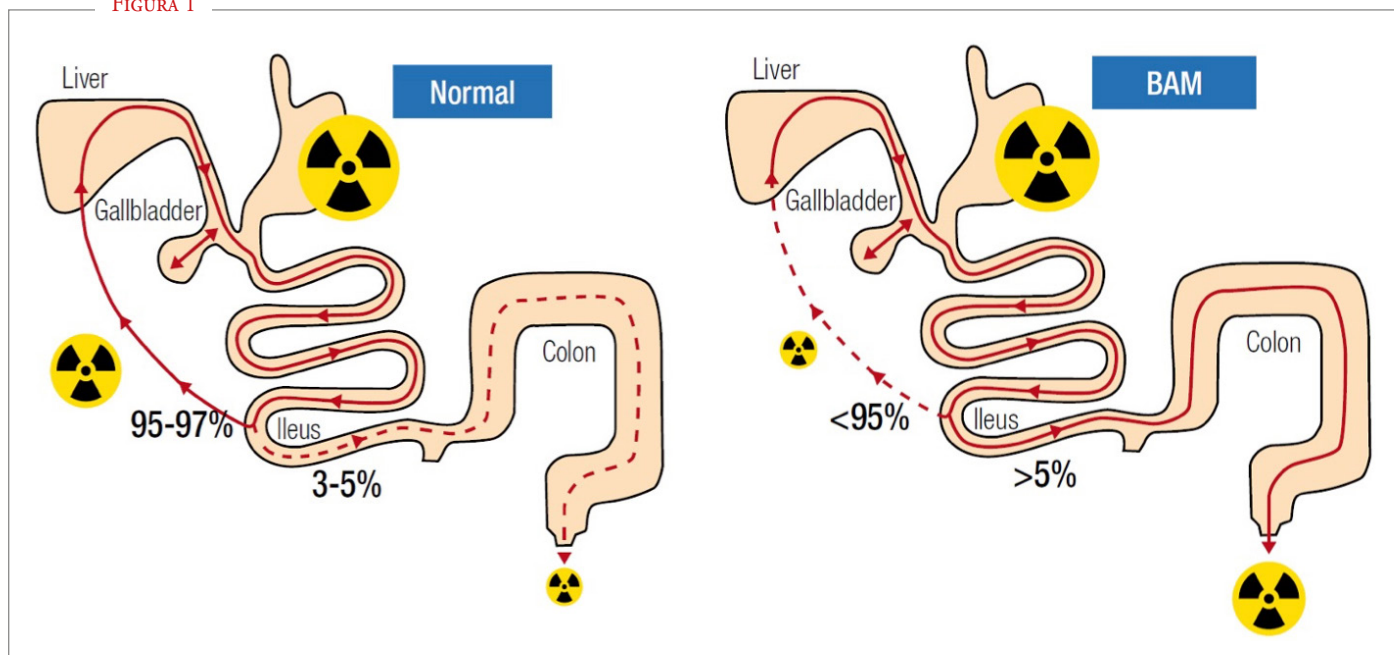


Figura 1. L'acido tauroselcolico non subisce degradazione batterica nel colon e non è sottoposto a diffusione passiva. A sinistra, captazione del radiofarmaco in condizioni normali. A destra, in caso di malassorbimento di acidi biliari (BAM).

Modificato da: Arasaradnam RP, Cullis J, Nwokolo C, Bardhan K, Williams N. Bile acid malabsorption and SeHCAT: the 'Cinderella' will be going to the Nuclear Medicine Ball! Nucl Med Commun 2012;33:449-51.

BIBLIOGRAFIA

1. Mena Bares LM, Carmona Asenjo E, et al. $^{75}\text{SeHCAT}$ scan in bile acid malabsorption in chronic diarrhoea. *Rev Esp Med Nucl Imagen Mol* 2017;36:37-47.
2. Covington JA, Westenbrink EW, Ouaret N, et al. Application of a novel tool for diagnosing bile acid diarrhoea. *Sensors (Basel)* 2013;13:11899-912.
3. Walters JR. Defining primary bile acid diarrhea: making the diagnosis and recognizing the disorder. *Expert Rev Gastroenterol Hepatol* 2010;4:561-7.
4. Wilcox C, Turner J, Green J. Systematic review: the management of chronic diarrhoea due to bile acid malabsorption. *Alim Pharm Ther* 2014;39:923-39.
5. Mottacki N, Simrén M, Bajor A. Review article: bile acid diarrhoea - pathogenesis, diagnosis and management. *Aliment Pharmacol Ther* 2016;43:884-98.
6. Pattni SS, Brydon WG, Dew T, Walters JR. Fibroblast Growth Factor 19 and 7α -Hydroxy-4-Cholesten-3-one in the Diagnosis of Patients With Possible Bile Acid Diarrhea. *Clin Transl Gastroenterol* 2012;3:e18.
7. Sciarretta G, Vicini G, Fagioli G, Verri A, Ginevra A, Malaguti P. Use of 23-selena-25-homocholytaurine to detect bile acid malabsorption in patients with ileal dysfunction or diarrhea. *Gastroenterology* 1986;91:1-9.
8. Baena García A, Partida Palma F, García Martínez S, de Bonilla Candau M, Pajares Vinardell M. ^{75}Se -Homocholic acid taurine scintigraphy ($^{75}\text{SeHCAT}^{\text{®}}$), a standard benchmark test in bile acid malabsorption? *Rev Esp Med Nucl Imagen Mol* 2019;38:305-11.
9. Fani B, Bertani L, Paglianiti I, et al. Pros and Cons of the SeHCAT Test in Bile Acid Diarrhea: A More Appropriate Use of an Old Nuclear Medicine Technique. *Gastroenterol Res Pract* 2018; 2097359.

Lettura

GESTIONE CLINICO-DIAGNOSTICA DEL PAZIENTE CON MALATTIE FUNZIONALI GASTROINTESTINALI. IL RUOLO DELLA MEDICINA NUCLEARE NELLA VALUTAZIONE DEL TRANSITO GASTROINTESTINALE

Enrico Stefano Corazziari

Senior Consultant Dipartimento di Gastroenterologia
 Istituto Clinico Humanitas - Rozzano, Milano

INTRODUZIONE

Con il termine Disturbi Funzionali Gastrointestinali (DFGI) si definisce una combinazione variabile di sintomi gastrointestinali cronici o ricorrenti che non sono spiegabili sulla base di alterazioni strutturali o biochimiche ¹. Questa definizione trae origine alla fine del secolo scorso con la prima formulazione dei cosiddetti Criteri di Roma il cui obiettivo primario è stato quello di standardizzare una categoria di disturbi che prima di allora venivano definiti per ciò che “non erano”, relegando questi pazienti in una “terra di nessuno” dai confini clinici incerti, etichettandoli solo attraverso criteri di esclusione e quindi limitando fortemente la possibilità di studiare sotto il profilo epidemiologico e/o terapeutico popolazioni di fatto eterogenee.

In assenza di uno specifico marker biologico, l'approccio pratico ma fortemente rivoluzionario dei criteri di Roma è stato quello di usare i sintomi per descrivere i disturbi funzionali e poiché i sintomi spesso si associano in cluster che caratterizzano alcune sindromi ben riconoscibili, i pazienti affetti da DFGI vengono oggi identificati per la loro appartenenza a specifici sottogruppi di sintomi. Il percorso dei Criteri di Roma, che parte dal 1986 e si evolve progressivamente fino al 2016, è un lungo processo che ha portato alla definizione della più completa e strutturata classificazione dei DFGI basata sui sintomi. Una storia di successo, se si considerano le innumerevoli citazioni su PUBMED (quasi 1 milione a tutt'oggi) ed il fatto che i criteri vengono regolarmente adottati e richiesti dalla FDA statunitense e dall'EMA europea per gli studi destinati all'approvazione dei farmaci.

La classificazione attuale (secondo i criteri di Roma IV), che include ben 28 diverse condizioni per gli adulti e 17 per i pazienti pediatrici, si compone di cinque sottogruppi sede-specifici (esofagei, gastroduodenali, biliari, intestinali, ano-rettali) cui sono stati recentemente aggiunti il Dolore Addominale Cronico e il Dolore Gastrointestinale Mediato da Alterazioni del Sistema Nervoso Centrale (Tabella 1) ².

È bene sottolineare che il confine fra i disordini organici e funzionali non può essere tracciato rigidamente, tanto è vero che negli ultimi 50 anni una serie di condizioni sono state identificate come “organiche” e sottratte al territorio “funzionale”. Ne sono un esempio il deficit di lattasi, la malattia celiaca, la iperproliferazione batterica del tenue e il malassorbimento di sali biliari, tutte condizioni che una volta erano incluse nella sindrome dell'intestino irritabile (IBS), così come molti pazienti etichettati come “funzionali” sono stati successivamente identificati, grazie ad esami più approfonditi, come affetti da alterazioni organiche, per esempio di tipo infiammatorio.

TABELLA 1

ROMA IV - DISORDINI FUNZIONALI GASTROINTESTINALI NELL'ADULTO	
A DISORDINI ESOFAGEI	
A1. DOLORE TORACICO FUNZIONALE	A4. GLOBO
A2. PIROSI FUNZIONALE	A5. DISFAGIA FUNZIONALE
A3. IPERSENSIBILITÀ DA REFLUSSO	
B DISORDINI GASTRODUODENALI	
B1. DISPEPSIA FUNZIONALE	B3. NAUSEA E VOMITO
B1A. SINDROME DA DISTRESS POSTPRANDIALE (PDS)	B3A. SINDR. DA NAUSEA E VOMITO CRONICI (CNVS)
B1B. SINDROME DA DOLORE EPIGASTRICO (EPS)	B3B. SINDR. DEL VOMITO CICLICO (CVS)
B2. DISORDINI DA ERUTTAZIONE	B3C. SINDR. DA IPEREMESI DA CANNABINOIDI (CHS)
B2A. ERUTTAZIONE SOVRAGASTRICA ECCESSIVA	B4. SINDROME DA RUMINAZIONE
B2B. ERUTTAZIONE GASTRICA ECCESSIVA	
C DISORDINI INTESTINALI	
C1. SINDROME DELL'INTESTINO IRRITABILE (IBS)	C2. STIPSIA FUNZIONALE
- IBS STIPSIA-PREVALENTE (IBS-C)	C3. DIARREA FUNZIONALE
- IBS DIARREA-PREVALENTE (IBS-D)	C4. GONFIORE/DISTENSIONE ADDOMINALE FUNZIONALE
- IBS CON ALVO MISTO (IBS-M)	C5. DISORDINE FUNZIONALE INTESTINALE NON SPECIFICATO
- IBS NON CLASSIFICATO (IBS-U)	C6. STIPSIA DA OPIOIDI
D DISORDINI DA DOLORE GASTROINTESTINALE MEDIATI A LIVELLO CENTRALE	
D1. SINDROME DA DOLORE ADDOMINALE MEDIATO A LIVELLO CENTRALE (CAPS)	
D2. SINDROME INTESTINALE DA NARCOTICI (NBS)/IPERALGESIA GASTRO-INTESTINALE DA OPIOIDI	
E DISORDINI DELLA COLECISTI E DELLO SFINTERE DI ODDI (SO)	
E1. DOLORE BILIARE	
E1A. DISORDINE FUNZIONALE DELLA COLECISTI	
E1B. DISORDINE FUNZIONALE DELLO SO BILIARE	
E2. DISORDINE FUNZIONALE DELLO SO PANCREATICO	
F DISORDINI ANORETTALI	
F1. INCONTINENZA FECALE	
F2. DOLORE ANORETTALE FUNZIONALE	F3. DISORDINI FUNZIONALI DELLA DEFECAZIONE
F2A. SINDROME DELL'ELEVATORE DELL'ANO	F3A. PROPULSIONE INADEGUATA ALLA DEFECAZIONE
F2B. DOLORE ANORETTALE FUNZIONALE NON SPECIFICATO	F3B. DEFECAZIONE DISSINERGICA
F2C. PROCTALGIA FUGAX	

Tabella 1 - Classificazione dei DFGI nell'adulto secondo i criteri di Roma IV.
 Modificato da: Drossman DA, Chang L, Chey WD, Kellow J, Tack J, Whitehead WE, eds. Functional Gastrointestinal Disorders. Disorders of Brain-gut Interaction. Volume 1. 4th ed. Raleigh, N.C.: Rome Foundation, 2016:1-32.

IL RUOLO DELLA MEDICINA NUCLEARE NELLO STUDIO DEI DFGI

Se per alcuni DFGI come la piroisi funzionale, l'IBS, il gonfiore addominale funzionale e la *proctalgia fugax* non esistono a tutt'oggi alterazioni strutturali o funzionali chiaramente identificabili, altri DFGI presentano invece alterazioni funzionali, in grado di influenzare il transito del contenuto, con caratteristiche talora sovrapponibili ad alcune condizioni patologiche motorie ben identificate.

Disporre di tecniche utili per una diagnosi differenziale di queste condizioni assume pertanto grande rilevanza clinica, specialmente quando i sintomi lamentati dai pazienti influenzano in maniera marcata la qualità di vita, la nutrizione, le relazioni sociali e la produttività lavorativa.

Le indagini diagnostiche di medicina nucleare hanno un ruolo ben definito nello studio della motilità gastrointestinale ed il loro impiego è giustificato dal fatto che esse possono indirizzare ad un trattamento efficace di questi pazienti ³.

FIGURA 1

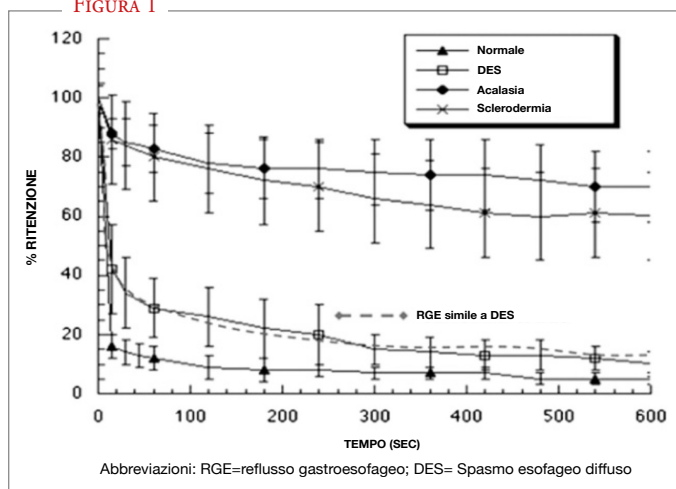


Figura 1. Scintigrafia del transito esofageo in differenti condizioni patologiche. Modificato da: Maurer AH. Gastrointestinal Motility, Part 1: Esophageal Transit and Gastric Emptying. J Nucl Med Technol 2016;44:1-11.

Lo studio del transito nei diversi tratti dell'esofago (superiore, medio e distale) mediante scintigrafia dopo somministrazione di un liquido marcato con isotopo radioattivo può essere utile nei pazienti affetti da disfagia, per meglio definire l'eziologia di un disturbo che potrebbe essere secondario a spasmo esofageo diffuso, acalasia, sclerodermia, malattia da reflusso gastroesofageo (Figura 1) o essere espressione di una "disfagia funzionale" ⁴.

La scintigrafia esofagea può inoltre essere utile per differenziare un reflusso gastroesofageo da un reflusso naso-faringeo, non sempre ben distinguibili con altre tecniche diagnostiche, o ancora documentare la presenza di una aspirazione polmonare del materiale refluito che correla assai bene con l'estensione prossimale del reflusso ^{5,6}.

Secondo una recente *consensus* internazionale, la scintigrafia rappresenta il *gold standard* di riferimento per la misurazione dello svuotamento gastrico ³. Poiché i sintomi addominali legati ad uno svuotamento gastrico accelerato o ritardato possono essere del tutto sovrapponibili, lo studio dello svuotamento gastrico può essere necessario per delineare il tipo di disfunzione motoria sottostante. I tempi di svuotamento di un pasto di 320 kcal, a base di uova strapazzate e marcato con ⁹⁹Tc, sono ormai standardizzati a livello internazionale e permettono di differenziare uno svuotamento normale da uno rallentato (se la ritenzione è > 75% dopo 2 ore e >25% dopo 4 ore).

Clinicamente la scintigrafia gastrica può essere utile nel diabete mellito scarsamente controllato, nel reflusso gastroesofageo severo che non risponde alla terapia con inibitori di pompa protonica (in particolare in previsione di una terapia chirurgica con *funduplicatio*), nel sospetto di sclerosi sistemica, dopo trapianto di polmone, nella malattia di Parkinson, in cui può esservi un rallentamento dello svuotamento gastrico più o meno grave, e nei pazienti da sottoporre a chirurgia intestinale o trapianto perché affetti da gravi disordini generalizzati della motilità.

La scintigrafia gastrica consente altresì di valutare la risposta clinica alla terapia con antibiotici dotati di proprietà procinetiche (eritromicina e, più recentemente, azitromicina) nei pazienti affetti da severa gastroparesi ⁷.

Lo studio scintigrafico mediante somministrazione combinata di un pasto solido ed uno liquido, marcati rispettivamente con ⁹⁹Tc e ¹¹¹In, permette inoltre di distinguere le modalità di svuotamento dei solidi e dei liquidi, utile in quei pazienti che possono presentare un rallentamento selettivo di una delle due componenti, differenziando la funzione motoria del fondo-corpo gastrico deputato principalmente allo svuotamento dei liquidi da quella dell'antro che provvede principalmente allo svuotamento dei solidi ⁴.

La scintigrafia è il metodo di riferimento per la valutazione del tempo di transito del tenue, anche se, sempre secondo la *consensus* internazionale già citata ², la metodica non è ancora standardizzata, presenta *range* di normalità ancora molto ampi e viene raramente eseguita al di fuori degli Stati Uniti.

Nello studio del transito del colon, la scintigrafia permette di fornire informazioni sul transito del contenuto nei diversi segmenti dell'intestino crasso e può rappresentare una alternativa al tradizionale e ben standardizzato studio dei tempi di transito con marcatori radiopachi. Rispetto a quest'ultimo, la scintigrafia, benché accurata nelle sue valutazioni, richiede tuttavia l'impiego di personale specializzato, è più costosa e ancora poco diffusa ⁸. Un impiego interessante della scintigrafia epatobiliare riguarda la diagnostica del dolore biliare definito, secondo i criteri di Roma, come un "dolore localizzato all'epigastrio e/o all'ipocondrio destro che aumenta progressivamente per poi rimanere fisso per almeno 30 minuti, si manifesta con intervalli variabili, è abbastanza severo da interrompere le attività quotidiane o condurre al Pronto Soccorso, non è correlato ad alterazioni dell'alvo e non viene alleviato da cambiamenti di postura o da terapia antiacida" ⁹.

Un possibile algoritmo nello studio del dolore biliare in un paziente colecistectomizzato nel sospetto di disordine funzionale dello sfintere di Oddi viene riportato in figura 2, ma occorre ricordare che purtroppo, malgrado l'indiscutibile valore clinico in talune situazioni ¹⁰, questo esame non può essere eseguito attualmente in Italia per l'indisponibilità del radiofarmaco.

FIGURA 2

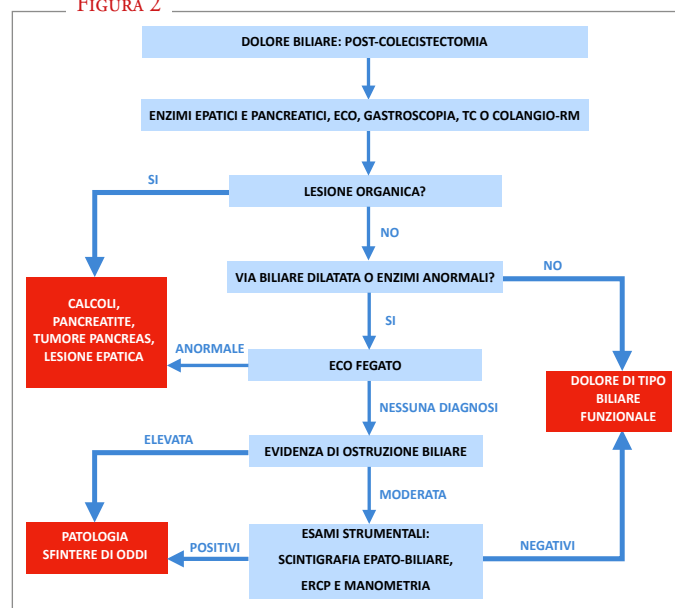


Figura 2 – Ruolo della scintigrafia nell'algoritmo diagnostico del dolore biliare.

CONCLUSIONI

Lo studio scintigrafico del transito gastrointestinale è molto utile nella valutazione dei pazienti con DFGI perché è fisiologico, non invasivo e fornisce informazioni di tipo quantitativo. Ha un ruolo primario nel valutare:

- 1) l'aspirazione polmonare in pazienti affetti da reflusso gastroesofageo;
- 2) lo svuotamento gastrico nei pazienti con sospetta gastroparesi;
- 3) il transito gastrointestinale totale o segmentario;
- 4) l'eventuale disfunzione dello sfintere di Oddi nei pazienti colecistectomizzati.

Sebbene alcune di queste metodiche necessitino ancora di una adeguata standardizzazione, i fattori principali che ne limitano ad oggi un impiego di routine sono essenzialmente la disponibilità relativamente limitata di Centri attrezzati per la loro esecuzione e la comunicazione tuttora carente fra il mondo della Gastroenterologia e quello della Medicina Nucleare. Un dialogo più proficuo fra gli specialisti delle due discipline è auspicabile per sfruttare al meglio le opportunità che la medicina nucleare offre nella valutazione non invasiva di svariate alterazioni motorie.

BIBLIOGRAFIA

1. Drossman DA, Corazziari E, Talley NJ, et al. Rome II Functional Gastrointestinal Disorders. Degnon Ass, McLean VA:2000.
2. Drossman DA, Chang L, Chey WD, Kellow J, Tack J, Whitehead WE, eds. Functional Gastrointestinal Disorders. Disorders of Brain-gut Interaction. Volume 1. 4th ed. Raleigh, N.C.: Rome Foundation, 2016:1-32.
3. Keller J, Bassotti G, Clarke J, et al; International Working Group for Disorders of Gastrointestinal Motility and Function. Expert consensus document: Advances in the diagnosis and classification of gastric and intestinal motility disorders. Nat Rev Gastroenterol Hepatol 2018;15:291-308.
4. Maurer AH. Gastrointestinal Motility, Part 1: Esophageal Transit and Gastric Emptying. J Nucl Med Technol 2016;44:1-11.
5. Amalachandran J, Simon S, Elangovan I, Jain A, Sivathapandi T. Scintigraphic Evaluation of Esophageal Motility and Gastroesophageal Reflux in Patients Presenting with Upper Respiratory Tract Symptoms. Indian J Nucl Med 2018;33:25-31.
6. Burton L, Falk GL, Parsons S, Cusi M, Van Der Wall H. Benchmarking of a Simple Scintigraphic Test for Gastro-oesophageal Reflux Disease That Assesses Oesophageal Disease and Its Pulmonary Complications. Mol Imaging Radionucl Ther 2018;27:113-20.
7. Larson JM, Tavakkoli A, Drane WE, Toskes PP, Moshiree B. Advantages of azithromycin over erythromycin in improving the gastric emptying half-time in adult patients with gastroparesis. J Neurogastroenterol Motil 2010;16:407-13.
8. Rao SS, Camilleri M, Hasler WL, et al. Evaluation of gastrointestinal transit in clinical practice: position paper of the American and European Neurogastroenterology and Motility Societies. Neurogastroenterol Motil 2011;23:8-23.
9. Cotton PB, Elta GH, Carter CR, Pasricha PJ, Corazziari ES. Rome IV. Gallbladder and Sphincter of Oddi Disorders. Gastroenterology 2016;150:1420-9.
10. Corazziari E, Cicala M, Habib FI, et al. Hepatoduodenal bile transit in cholecystectomized subjects. Relationship with sphincter of Oddi function and diagnostic value. Dig Dis Sci 1994;39:1985-93. ■

DIARREE FUNZIONALI CRONICHE

Giovanni Barbara

Dipartimento di Scienze Mediche e Chirurgiche
Università degli Studi di Bologna
Policlinico S. Orsola Malpighi, Bologna

INTRODUZIONE

I disturbi funzionali intestinali hanno una elevata prevalenza nella popolazione generale. In accordo con i Criteri di Roma IV, essi vengono considerati come uno spettro di condizioni all'interno del quale si distinguono 5 categorie: sindrome dell'intestino irritabile (IBS), stipsi funzionale, diarrea funzionale (DF), gonfiore/distensione funzionale addominale e forme non specificate (Figura 1). Tra i sintomi centrali che definiscono questo spettro troviamo il gonfiore e la distensione intestinale, il dolore addominale e le modificazioni dell'alvo, prevalentemente classificate secondo la scala di Bristol (Figura 2) ¹.

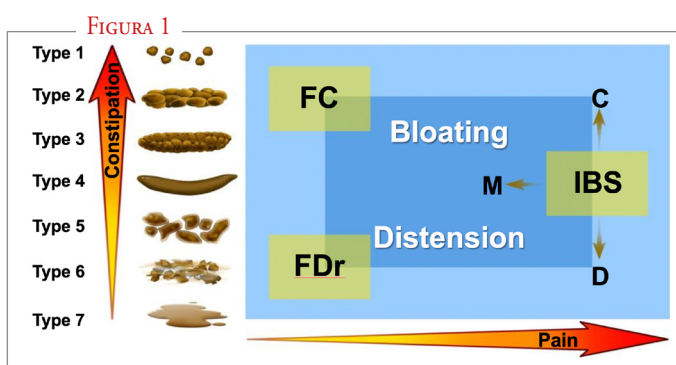


Figura 1. Spettro dei disturbi funzionali gastrointestinali in accordo con i principali sintomi. FC, stipsi funzionale; FDr, diarrea funzionale; IBS, sindrome dell'intestino irritabile; C, alvo stitico; M, alvo misto; D, alvo diarroico.

FIGURA 2

THE BRISTOL STOOL FORM SCALE		
☐ TIPO 1		Palline dure separate, come nocchie
☐ TIPO 2		Come una salsiccia di palline dure
☐ TIPO 3		Come una salsiccia, ma con fessure in superficie
☐ TIPO 4		Come una salsiccia o serpente, liscio e molle
☐ TIPO 5		Pezzi molli con bordi ben definiti
☐ TIPO 6		Pezzi lanuginosi con bordi non definiti con forma facilmente modificabile
☐ TIPO 7		Feci liquide

Figura 2. Forma e consistenza delle feci classificate in base alla "scala di Bristol".

DEFINIZIONI

Secondo i criteri di Roma IV, i disturbi funzionali intestinali con diarrea ricadono in due categorie principali. La diarrea funzionale e la sindrome dell'intestino irritabile ad alvo diarroico.

Diarrea Funzionale. La DF è caratterizzata da evacuazioni di feci molli o acquose (tipo 6-7 secondo la scala di Bristol). I pazienti con DF non devono soddisfare i criteri di Roma IV per la IBS con diarrea (IBS-D), sebbene il dolore addominale e/o il gonfiore possano essere presenti, ma non rappresentano i sintomi predominanti. L'esordio dell'alvo diarroico deve essere avvenuto almeno 6 mesi prima della diagnosi ed i sintomi devono essere presenti negli ultimi tre mesi ¹.

Sindrome dell'intestino irritabile ad alvo diarroico. L'IBS-D è definita come una sindrome caratterizzata da dolore addominale ricorrente associato alla evacuazione o ad una modificazione dell'alvo. Le feci sono molli o acquose (tipo 6-7 secondo la scala di Bristol). Le modificazioni dell'alvo sono tipicamente presenti, così come lo sono i sintomi del gonfiore/distensione addominale. L'esordio dei sintomi deve essere avvenuto almeno 6 mesi prima della diagnosi ed i sintomi devono essere presenti negli ultimi tre mesi ¹.

Per semplicità espositiva, nella successiva trattazione verrà preso in esame, come esempio paradigmatico, l'IBS-D, la cui epidemiologia, prevalenza e meccanismi fisiopatologici sono stati più ampiamente studiati e riportati nella letteratura internazionale e poiché molti di questi aspetti sono comuni anche alla DF.

EPIDEMIOLOGIA

Sebbene la prevalenza mondiale dell'IBS risulti in media attorno al 10% (in Italia, 12%), più elevata fra la seconda e la quarta decade di vita, con una predominanza per il sesso femminile (rapporto F:M pari a circa 2:1), l'introduzione dei recenti criteri di Roma IV, più restrittivi rispetto ai precedenti criteri di Roma III, ha ridotto significativamente la prevalenza dell'IBS che si attesta ora globalmente attorno al 4,1% (3,9-4,2), mentre il sottogruppo di IBS-D ha una prevalenza globale dell'1,2% (1,1-1,3) ed il gruppo delle diarree funzionali ha una prevalenza che si attesta attorno al 4,7% (4,5-4,9) ².

PATOGENESI CLINICA

L'IBS è una sindrome multifattoriale alla cui patogenesi partecipano tre meccanismi fisiopatologici principali: 1) un aumento della percezione degli stimoli provenienti dal canale alimentare (o ipersensibilità viscerale); 2) alterazioni della attività motoria gastrointestinale; 3) disturbi della sfera psicologica. Studi recenti hanno inoltre permesso di identificare diversi ulteriori meccanismi quali quelli genetici (polimorfismi principalmente implicati nel metabolismo della serotonina e nell'espressione delle citochine infiammatorie), le alterazioni dei neurotrasmettitori gastrointestinali, del microbiota intestinale, della permeabilità intestinale, del sistema immunitario di mucosa e del metabolismo degli acidi biliari ^{3,4}.

Alterazione della sensibilità viscerale

La percezione del dolore in seguito a distensione del retto con un palloncino si verifica con volumi di distensione significativamente inferiori rispetto ad un gruppo di volontari sani. Tale alterazione va sotto il nome di ipersensibilità viscerale e, al pari della disfunzione motoria gastrointestinale (si veda oltre), è stata documentata a diversi livelli del tratto gastrointestinale quali l'ileo, la regione retto-sigmoidea e quella anorettale. Tuttavia, dati recenti indicano come solo una percentuale variabile fra il 20 e il 70% dei pazienti con IBS presenti ipersensibilità viscerale.

Tale riscontro suggerisce che questo meccanismo fisiopatologico non è sufficiente per spiegare la genesi dei sintomi nella totalità dei pazienti ^{3,4}.

Giovanni Barbara

Alterazioni della motilità

Per la natura e la localizzazione dei sintomi riferiti dai pazienti (diarrea, stipsi, dolore lungo la cornice colica), la IBS è stata inizialmente considerata un disordine della funzione motoria del colon. Sono state osservate diverse alterazioni motorie del colon, fra cui un aumento delle contrazioni da stress psicologici e fisici o un aumento delle contrazioni postprandiali distali in pazienti con sintomi che insorgono dopo un pasto. Alcune alterazioni motorie sono state documentate anche a livello del tenue, tanto da giustificare la ormai ampiamente accettata definizione di "intestino irritabile" contrapposta a quella più restrittiva di "colon irritabile". Queste includono le *clustered contractions* nella porzione prossimale dell'intestino tenue e le contrazioni giganti propagate a livello ileale ³.

Fattori psicologici

Numerosi studi hanno documentato in pazienti con IBS la presenza di disturbi di natura psicologica quali ansia, ostilità, fobia, paranoia, somatizzazione, abuso di alcol e farmaci. Inoltre, i pazienti con IBS differiscono dai controlli sani o da persone affette da patologie organiche del tratto gastrointestinale per la tendenza a sviluppare reazioni sintomatiche esagerate dopo eventi stressanti. Sebbene uno stretto rapporto di causa ed effetto fra fattori psicologici e sintomi sia stato sempre ipotizzato nell'IBS, recenti evidenze hanno anche dimostrato come gli stessi sintomi gastrointestinali (dolore, gonfiore, stipsi, diarrea) possono indurre, nel lungo termine, disturbi psicologici. Pertanto si ritiene che il rapporto fra fattori psicologici e disturbi digestivi funzionali sia di natura bi-direzionale ⁵.

Ruolo dei gas

Si ritiene che alterazioni nel transito dei gas intestinali possano giocare un ruolo nella sintomatologia riportata dai pazienti, in particolare nella genesi di dolore, fastidio, gonfiore e distensione addominale. Nei pazienti con IBS, il volume dei gas a digiuno è simile a quello dei controlli sani, ma l'infusione intestinale di gas si associa ad una più lenta progressione del gas lungo l'intestino ed alla comparsa di sintomi, quali il gonfiore e la distensione addominale ⁶.

Fattori endoluminali e microbiota intestinale

Fra i fattori endoluminali potenzialmente coinvolti, vi sono fattori dietetici, componenti biochimici delle secrezioni digestive (come ad esempio gli acidi biliari; vedi oltre) e il microbiota intestinale. A supporto di una relazione tra microbiota e IBS vi è evidenza sia di una eccessiva fermentazione colica che di alterazioni del microbiota intestinale in alcuni pazienti con IBS. Studi microbiologici colturali su materiale fecale hanno documentato, in generale, una riduzione dei *Lattobacilli* e *Bifidobatteri* ed un aumento degli *Streptococchi* e dell'*Escherichia coli*. Studi più recenti, con tecniche di biologia molecolare, sembrano confermare differenze significative fra il microbiota fecale di pazienti con IBS rispetto ai controlli sani ⁴.

Alterazioni del sistema serotoninergico

La serotonina (5-idrossitriptamina, 5-HT) è una monoamina contenuta per il 5% a livello del sistema nervoso centrale e per il 95% nel tratto gastrointestinale (90% nelle cellule enterocromaffini e 10% nei neuroni enterici). I recettori per la serotonina sono strategicamente localizzati sia sulle vie nervose intrinseche (sistema nervoso enterico) implicate nel controllo dell'attività motoria gastrointestinale, sia sulle fibre nervose afferenti primarie, implicate nella trasmissione degli stimoli sensoriali viscerali. Alcuni studi

hanno dimostrato la presenza di alterazioni nel rilascio di 5-HT dalla mucosa intestinale e nel numero di cellule enterocromaffini. Un incremento del numero di cellule enterocromaffini è stato documentato in biopsie di mucosa rettale e colica di pazienti con IBS e successivamente confermato nei pazienti con IBS post-infettivo e in più ampie casistiche di pazienti con IBS. Altri studi hanno dimostrato come la concentrazione plasmatica post-prandiale di 5-HT sia ridotta nell'IBS-C ed aumentata nei pazienti con IBS-D, mentre uno studio recente ha dimostrato un aumentato rilascio spontaneo di 5-HT dalle biopsie di mucosa colica indipendentemente dalle caratteristiche dell'alvo dei pazienti presi in esame. Tali osservazioni supportano l'utilizzo dei farmaci modulatori dei recettori della 5-HT ⁴.

Ruolo delle infezioni gastrointestinali

La prima osservazione che episodi acuti di gastroenterite infettiva potessero essere implicati nella patogenesi della IBS risale agli anni '60. In tale studio, circa il 30% dei pazienti con IBS riferiva l'insorgenza della sintomatologia in seguito ad un episodio di gastroenterite infettiva documentata. Tale associazione è stata confermata in studi prospettici recenti. La gastroenterite infettiva è ad oggi l'unico fattore eziologico riconosciuto dell'IBS. In particolare, sintomi digestivi persistenti compatibili con la diagnosi di IBS insorgono in una percentuale che si attesta attorno al 10% in seguito ad un evento infettivo acuto. Tra i fattori di rischio implicati nella genesi della IBS post-infettiva vi sono la presenza di fattori psicologici quali ansia e depressione, il sesso femminile, la lunga durata dell'infezione gastrointestinale acuta, la tossicità batterica e l'uso di antibiotici nel corso dell'evento infettivo acuto ⁷.

Ruolo della barriera mucosa e dell'attivazione immunitaria/inflammation intestinale

Negli ultimi anni l'attenzione è stata rivolta al ruolo dei mastociti e dei loro mediatori che sembrano poter essere coinvolti nella disfunzione sensoriale-motoria presente nella IBS. Un maggior numero di mastociti è stato riscontrato nella mucosa del colon e dell'intestino tenue di alcuni sottogruppi di pazienti con IBS. Nell'intestino umano i mastociti si trovano a stretto contatto con l'innervazione presente a livello della mucosa. È stato recentemente dimostrato che i mastociti presenti nella mucosa colica, una volta attivati, sono in grado di rilasciare un'ampia gamma di mediatori che determinano, in animali da esperimento, un aumento dell'eccitabilità sia dei neuroni enterici intrinseci che dei neuroni afferenti estrinseci, con conseguenti anomalie delle funzioni motorie gastrointestinali ed ipersensibilità viscerale. Infine, il numero di mastociti attivati in prossimità delle fibre nervose presenti a livello della mucosa colica correla sia con la severità che con la frequenza del dolore addominale nei pazienti con IBS. Alcuni trial clinici hanno in parte segnalato l'efficacia dei farmaci stabilizzatori dei mastociti in particolari sottogruppi di pazienti con IBS. Recenti studi dimostrano che l'alterata permeabilità della barriera intestinale può contribuire alla fisiopatologia della IBS, esercitando un ruolo chiave nel rapporto tra ospite ed ambiente esterno. Esistono evidenze che i pazienti affetti da IBS presentano un'alterata permeabilità intestinale. In particolare, studi *in vivo* hanno dimostrato un'aumentata permeabilità dell'intestino tenue in alcuni sottogruppi di pazienti, per esempio quelli con IBS post-infettivo o con alvo prevalentemente diarroico ⁴.

Malassorbimento di acidi biliari (BAM)

Gli acidi biliari, sintetizzati a livello epatico, giocano un ruolo chiave nell'assorbimento dei lipidi assunti con la dieta. Gli acidi biliari vengono escreti nell'intestino attraverso l'albero biliare.

A livello dell'intestino tenue si uniscono ai lipidi e formano delle micelle per consentirne l'assorbimento. Gli acidi biliari vengono quasi integralmente assorbiti a livello dell'ileo terminale (circa il 95%) e attraverso il circolo enteroepatico raggiungono nuovamente il fegato. La restante quota (5%) viene eliminata con le feci. Il BAM si verifica principalmente per un difettoso riassorbimento degli acidi biliari nell'ileo terminale, cui consegue un aumentato afflusso di acidi biliari nel colon. A tale livello gli acidi biliari vengono de-idrossilati e de-coniugati determinando azioni prosecretorie e, in ultima analisi, diarrea ⁴. Una recente revisione sistematica della letteratura ha identificato sei studi di alta qualità che hanno valutato la prevalenza di BAM nell'IBS-D. I risultati hanno dimostrato un tasso di BAM del 17-35,3% nell'IBS-D. In conclusione, i dati supportano il concetto che fino ad un quarto dei pazienti con IBS-D è affetta da BAM ⁸.

DIAGNOSI E DIAGNOSI DIFFERENZIALE

Il dolore addominale ricorrente rappresenta il sintomo cardine dell'IBS. Sebbene presente in tutti i quadranti addominali, esso è principalmente riscontrabile ed evocabile con la palpazione lungo la cornice colica ed è da correlarsi alla funzione intestinale, essendo alleviato dall'evacuazione o associato ad una alterazione della frequenza o della consistenza delle feci. L'IBS si associa frequentemente ad altri disturbi funzionali digestivi, quali ad esempio la dispepsia (fra il 40% e l'87%), o extra-digestivi, quali la fibromialgia (fra il 20% e il 50%), la cefalea, la sindrome da fatica cronica e la cistite interstiziale. Nelle donne, accanto ai sintomi descritti, si può frequentemente riscontrare un peggioramento dei sintomi durante il periodo mestruale e la presenza di dispareunia. Queste comorbidità possono aumentare la severità della IBS e peggiorare la qualità di vita, oltre ad associarsi a fattori psichiatrici o psicologici ^{1,3}.

In accordo con i Criteri di Roma IV, la diagnosi di IBS è sostanzialmente clinica e si basa sull'anamnesi, sull'esame obiettivo, sui sintomi riferiti dai pazienti, sull'esclusione di sintomi e segni d'allarme e, quando appropriato, su un numero limitato di esami di laboratorio (emocromo completo, indici di infiammazione, sangue occulto fecale). La presenza di segni di allarme, anche se non consente di escludere una patologia funzionale, può suggerire la presenza di una patologia organica. Tra i segni d'allarme sono di particolare importanza l'età superiore a 50 anni, la familiarità per cancro colo-rettale o per malattie infiammatorie croniche intestinali o malattia celiaca, la presenza di febbre, di sangue nelle feci, di un'anemia sideropenica senza apparente causa, di un dimagrimento importante verificatosi in un breve lasso di tempo, di un cambiamento rilevante nella sintomatologia tipica o la presenza di sintomi notturni. Il loro riscontro deve suggerire la possibilità di una diagnosi differente dalla IBS ed imporre l'esecuzione di approfondimenti diagnostici volti ad escludere una patologia organica. Lo studio morfologico del grosso intestino mediante pan-colonosopia non è indicato in presenza di sintomi tipici compatibili con la diagnosi di IBS e in assenza di segni/sintomi di allarme ¹. Nel caso dell'IBS-D e della diarrea funzionale protratta e non responsiva alle terapie mediche, una colonscopia con biopsie può identificare in un numero esiguo di pazienti una colite microscopica, meritevole di terapie specifiche. Test sierologici per lo screening della malattia celiaca sono indicati nei pazienti con IBS con alvo diarroico o alterno in aree geografiche ad alta prevalenza per questa malattia. L'analisi dei costi suggerisce che la spesa per una indagine sierologica per la malattia celiaca è giustificata allorché la prevalenza della malattia celiaca nella popolazione è superiore all'1% ¹.

BIBLIOGRAFIA

1. Mearin F, Lacy BE, Chang L, Chey WD, Lembo AJ, Simren M, Spiller R. Bowel Disorders. *Gastroenterology* 2016;150:1393-1407.
2. Sperber AD, Bangdiwala SI, Drossman DA, et al. Worldwide Prevalence and Burden of Functional Gastrointestinal Disorders, Results of Rome Foundation Global Study. *Gastroenterology* 2020 doi: 10.1053/j.gastro.2020.04.014.
3. Enck P, Aziz Q, Barbara G, et al. Irritable bowel syndrome. *Nat Rev Dis Primers* 2016;2:16014.
4. Barbara G, Feinle-Bisset C, Ghoshal UC, et al. The Intestinal Microenvironment and Functional Gastrointestinal Disorders. *Gastroenterology* 2016;150:1305-18.
5. Van Oudenhove L, Crowell MD, Drossman DA, et al. Biopsychosocial Aspects of Functional Gastrointestinal Disorders. *Gastroenterology* 2016;150:1355-67.
6. Malagelada JR, Accarino A, Azpiroz F. Bloating and Abdominal Distension: Old Misconceptions and Current Knowledge. *Am J Gastroenterol* 2017;112:1221-31.
7. Barbara G, Grover M, Bercik P, Corsetti M, Ghoshal UC, Ohman L, Rajilic-Stojanovic M. Rome Foundation Working Team Report on Post-Infection Irritable Bowel Syndrome. *Gastroenterology* 2019;156:46-58.
8. Slattery SA, Niaz O, Aziz Q, Ford AC, Farmer AD. Systematic review with meta-analysis: the prevalence of bile acid malabsorption in the irritable bowel syndrome with diarrhoea. *Aliment Pharmacol Ther* 2015;42:3-11. ■

Lettura

DIARREA DA ACIDI BILIARI

Piero Portincasa

Clinica Medica "Augusto Murri"

Dipartimento di Scienze Biomediche e Oncologia Umana

Scuola di Specializzazione in Geriatria

Università Aldo Moro, Bari.

INTRODUZIONE

La diarrea da acidi biliari è una condizione clinica relativamente frequente, anche se spesso non adeguatamente diagnosticata, causata da un eccesso di acidi biliari nel colon, responsabile a sua volta di un aumento della motilità e della secrezione in questo tratto intestinale. L'eccesso di acidi biliari è legato ad una alterazione dei processi che governano il loro circolo enteroepatico.

Sotto il profilo epidemiologico, la prevalenza della diarrea da acidi biliari è di circa 25-35% in pazienti affetti da diarrea cronica ¹. In un recente studio americano su una popolazione afferente ad un ambulatorio specialistico gastroenterologico, la percentuale di pazienti affetti da questa condizione era 1% ². La prevalenza della diarrea da acidi biliari inoltre è maggiore in pazienti sottoposti a resezione ileale (quasi l'80%), mentre nelle forme di intestino irritabile con variante diarroica (IBS-D) o di diarrea funzionale può raggiungere il 40%.

SINTESI E OMEOSTASI DEGLI ACIDI BILIARI

Gli acidi biliari possono essere considerati dei metaboliti del colesterolo arricchiti in idrossili che ne aumentano la solubilizzazione in acqua. Nella bile gli acidi biliari rappresentano una fra le tre classi di lipidi (insieme al colesterolo e ai fosfolipidi) e agiscono come molecole *carrier* di colesterolo che altrimenti è altamente insolubile in soluzioni acquose come la bile. Nella bile rappresentano circa il 50% dei soluti. Chimicamente, sono steroidi polari a 24 atomi di carbonio caratterizzati da un ossidrilico in posizione 3 α e da una catena alifatica in D17 di atomi di carbonio. La sintesi degli acidi biliari è un complesso processo multienzimatico in cui una molecola di colesterolo trasferita al fegato dai tessuti periferici

(membrane cellulari), o sintetizzata dall'epatocita, viene convertita in acido biliare che nello stato ionizzato è anfipatica e altamente solubile in acqua. Gli acidi biliari prodotti dal fegato sono definiti "primari" e comprendono l'acido colico (CA) con idrossili in posizione 3 α , 7 α , 12 α e l'acido chenodesossicolico (CDCA) con idrossili in posizione 3 α , 7 α ³. I due maggiori *pathway* sintetici coinvolgono la via "classica" dove si attiva l'enzima citocromo P450 cholesterol 7 α -hydroxylase (CYP7A1) ^{4,5}, e la via "alternativa", che è controllata dall'enzima oxysterol 7 α -hydroxylase ^{6,7}. Prima di essere secreti nel canalicolo biliare, gli acidi biliari primari vengono coniugati nell'epatocita con gli aminoacidi glicina e taurina (in rapporto 2:1), divenendo in tal modo più solubili e idonei allo svolgimento delle loro funzioni nell'intestino. La secrezione degli acidi biliari avviene con meccanismo di trasporto attivo che richiede la presenza del trasportatore *bile salt export pump* (BSEP; ABCB11/Abcb11) ⁸.

Gli acidi biliari "secondari" si formano, invece, nel colon in seguito a biotrasformazione degli acidi biliari primari a contatto col microbiota intestinale. I vari step consistono nella deconiugazione, deidrogenazione, idrossilazione in posizione 7 α , ed epimerizzazione. Il CA pertanto viene trasformato in acido desossicolico (DCA), mentre il CDCA è trasformato in acido litocolico (LCA). Un altro metabolita del CDCA, il 7-oxo-LCA, viene inoltre trasformato nell'acido biliare "terziario" ursodesossicolico (UDCA), presente in piccola quantità nella bile umana, ma altamente idrofilico e meno citotossico per la configurazione β del gruppo ossidrilico in posizione 7. In condizioni fisiologiche la bile umana è pertanto costituita da acqua (95%) e da soluti come CA (40%), CDCA (40%), DCA (18%) e rimanenza come LCA e UDCA (Figura 1).

Il trasporto di lipidi biliari è complesso ⁹⁻¹¹: piccole quote di acidi biliari si ritrovano come monomeri, ma ad elevate concentrazioni devono assemblarsi in strutture micellari assieme a fosfolipidi e colesterolo o strutture vescicolari più grandi che sono arricchite in colesterolo. Vescicole e micelle agiscono come *carrier* del colesterolo nella bile e tale funzione è essenziale in quanto l'eliminazione del colesterolo corporeo può avvenire esclusivamente attraverso due vie: escrezione biliare e sintesi di acidi biliari ^{12,13}. A digiuno, gli acidi biliari vengono immagazzinati nella colecisti

FIGURA 1

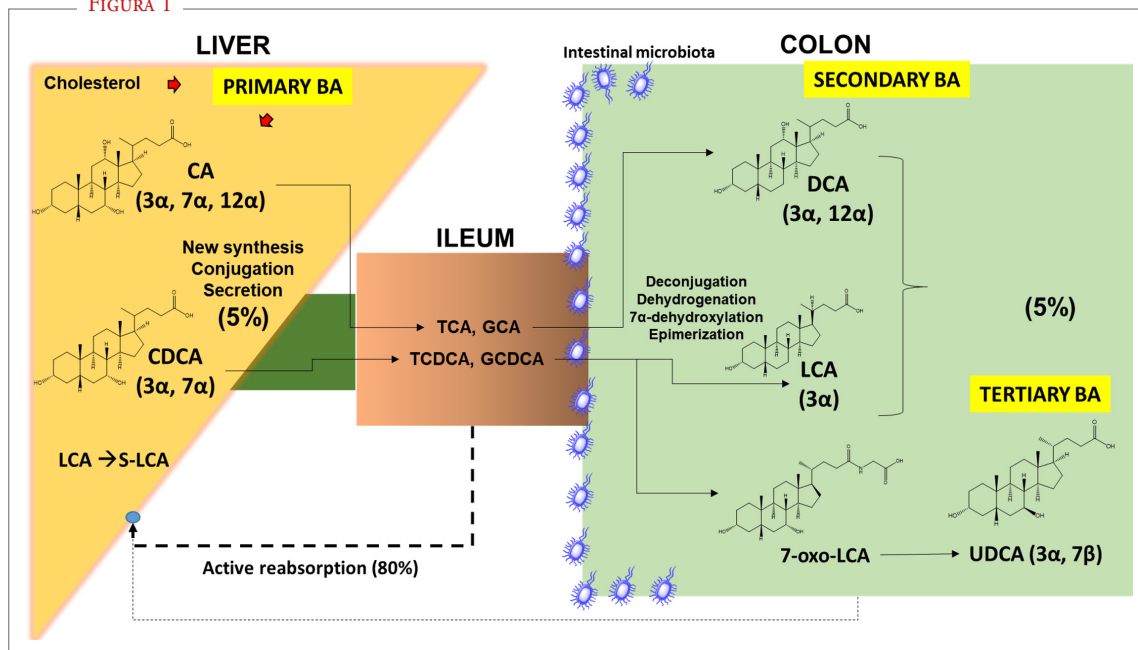


Figura 1. Acidi biliari primari, secondari e terziari nell'uomo. Modificato da: Portincasa et al, Nutrients, in press, 2020.

da cui vengono periodicamente dismessi nell'intestino sia durante il digiuno, in concomitanza della fase III del complesso motorio migrante controllato da vie vagali e dal rilascio dell'ormone motilina, che soprattutto nella fase postprandiale, dopo stimolo lipidico sull'enterocita che secerne l'ormone colecistochinina¹⁴. Oltre che per il mantenimento dell'omeostasi del colesterolo corporeo, gli acidi biliari sono fondamentali per i fenomeni digestivi che riguardano l'assorbimento dei lipidi alimentari e delle vitamine liposolubili (A, D, E, K). Tali fenomeni prevedono la micellizzazione dei lipidi presenti nel lume intestinale, allorché la bile concentrata in colecisti agisce in maniera detergente.

Gli acidi biliari hanno inoltre una importante funzione "enteroormonale" a livello dell'ileo terminale. Essi stimolano il recettore di membrana GPBAR-1, che attiva il rilascio di ormoni ad effetto metabolico ed antinfiammatorio GLP-1, GLP-2 e PYY attivi a livello dell'enterocita stesso, sulle cellule pancreatiche β , sul tessuto adiposo bruno, sul tessuto muscolare striato, su macrofagi e cellule di Kupffer¹⁵⁻¹⁷. Gli acidi biliari stimolano altresì il recettore nucleare Farnesoid X receptor (FXR), sensore fisiologico degli acidi biliari¹⁸⁻²¹, in grado di attivare il rilascio di un importante fattore endogeno, il *fibroblast growth factor* 19 (FGF-19) nell'uomo, FGF15 nell'animale, che, attraverso uno specifico recettore FGF receptor 4 (FGFR4) e un co-recettore β -klotho^{22,23}, svolge un effetto di controllo (feedback negativo) sulla sintesi epatica di acidi biliari^{21,24-28} e anche di inibizione della contrazione colecistica (permettendone il riempimento nella fase postprandiale)^{14,29-38}. A livello dell'ileo terminale circa l'80% degli acidi biliari è attivamente riassorbito mediante l'*apical sodium dependent bile acid transporter* (ASBT), trasportato a livello cellulare dall'*intestinal BA binding protein* (I-BABP) e secreti nella vena porta con il *basolateral heterodimeric organic solute transporter* (OST α/β). La quota di acidi biliari che entra nel colon è quasi totalmente assorbita passivamente e, sempre attraverso il circolo portale, ritorna al fegato dove viene captata da altri trasportatori specifici quali *organic anion transporting polypeptides* (OATP) e *Na⁺-taurocholate cotransporting polypeptide* (NCTP)¹⁴. In questo scenario, la sintesi giornaliera di acidi biliari è di 0,2-0,6 g/die, il pool totale di acidi biliari primari, secondari e terziari contenuti prevalentemente nel fegato e nell'intestino è di circa 3g, il ricircolo enteroepatico di acidi biliari

avviene 4-12 volte al giorno e quindi il pool "dinamico" di acidi biliari diventa di 12-36 g, mentre la perdita fecale è minima (5%) ed equivalente alla quantità sintetizzata giornalmente. In definitiva, tutti i meccanismi elencati contribuiscono in condizioni normali a mantenere costante il pool degli acidi biliari^{7,12,39} (Figura 2).

CLASSIFICAZIONE DELLA DIARREA DA ACIDI BILIARI

Dal punto di vista etiologico, la diarrea da acidi biliari viene attualmente classificata in 4 tipi⁴⁰:

- il **tipo 1** è legato al malassorbimento di acidi biliari nell'ileo e si verifica essenzialmente nelle malattie infiammatorie intestinali come il morbo di Crohn e la colite ulcerosa, in caso di resezione chirurgica o in seguito a terapia radiante per patologie neoplastiche;
- il **tipo 2** è essenzialmente idiopatico e caratterizza alcuni tipi di diarrea cronica o la variante diarroica dell'intestino irritabile (IBS-D)⁴¹;
- il **tipo 3** è caratterizzato da malassorbimento o alterazioni della motilità secondari a patologie bilio-pancreatiche, malattia celiaca o esiti di colecistectomia;
- il **tipo 4** è legato ad una eccessiva sintesi di acidi biliari, che si verifica essenzialmente nella ipertrigliceridemia e in corso di terapia antidiabetica con metformina.

Da un punto di vista fisiopatologico generale, se gli acidi biliari non vengono correttamente assorbiti a livello colico, possono indurre un effetto osmotico con abnorme secrezione di acqua, mucina e sodio (meccanismo AMP ciclico mediato), un danno mucoso diretto, un aumento della permeabilità intestinale e un aumento della motilità con successiva alterazione del transito.

Nel tipo 1, la patogenesi del malassorbimento è fondamentalmente correlata ad una ridotta densità di una proteina di trasporto apicale, denominata ASBT, che regola l'assorbimento degli acidi biliari, con conseguente diarrea o vera o propria steatorrea legata al malassorbimento di grassi (per es. nelle resezioni > 10 cm).

Nel tipo 2, caratteristico della IBS-D, è presente invece un difetto di motilità legato ad una maggiore biodisponibilità di CDCA o ad

FIGURA 2

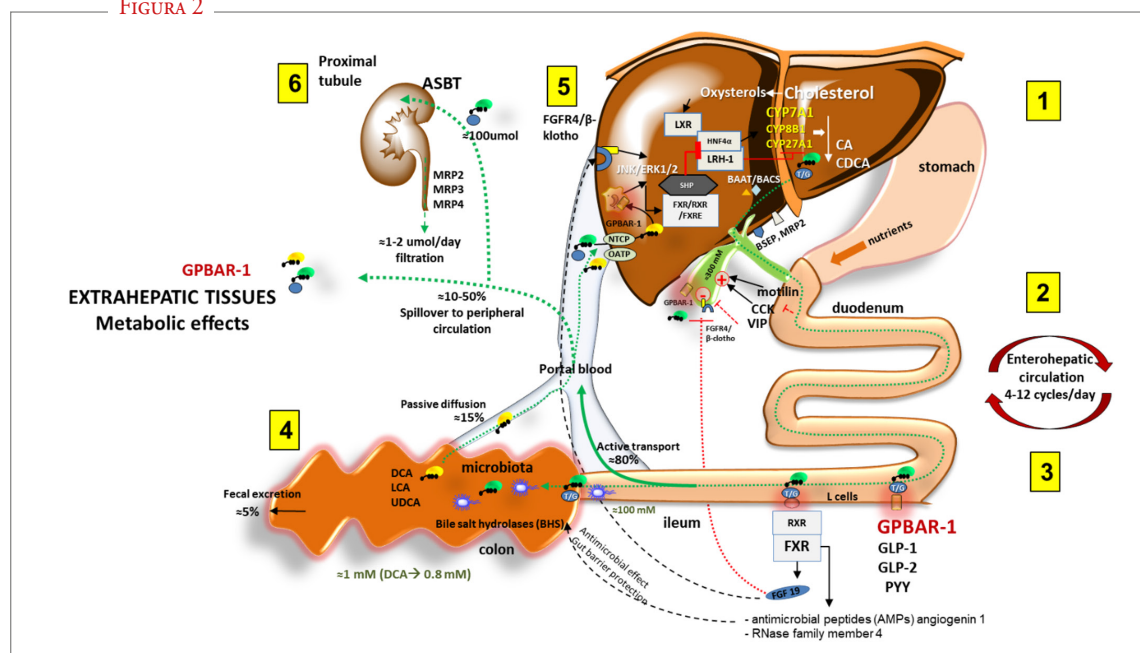


Figura 2. Biosintesi, circolo enteroepatico e funzioni degli acidi biliari mediate dai recettori. Modificato da⁷.

una ridotta trasformazione di acidi biliari da primari a secondari ad opera del microbiota.

A questo proposito, è stata recentemente descritta una sindrome caratterizzata da un malassorbimento primario o idiopatico di acidi biliari legata a svariate mutazioni genetiche che possono essere responsabili alternativamente di una alterazione del trasportatore apicale (ASBT), di una eccessiva sintesi di acidi biliari a livello epatico o escrezione, di una ridotta produzione di FGF-19 con alterato *feedback* sulla sintesi epatica, di livelli ridotti di proteine epatiche coinvolte nella sintesi di acidi biliari o infine di una up-regolazione del recettore ileale GPBAR-1 che stimola il transito intestinale ⁴² (Figura 3).

Sul ruolo del microbiota, infine, uno studio ha suggerito che le popolazioni batteriche sono in grado non solo di regolare il metabolismo degli acidi biliari, ma anche di inibirne la sintesi epatica attraverso il recettore FXR, sicché situazioni di disbiosi potrebbero verosimilmente alterare la biodisponibilità di acidi biliari più citotossici come il DCA o il LCA ⁴³.

Sotto il profilo patogenetico, dunque, la diarrea da acidi biliari può essere essenzialmente distinta come segue:

- 1) una forma da sovrapproduzione con riduzione dei meccanismi di feedback negativi della sintesi epatica di acidi biliari che vedono coinvolto FGF-19;
- 2) una forma da alterato riassorbimento di acidi biliari legato a varie patologie intestinali, ileali e non ⁴⁴ (Tabella 1).

DIAGNOSI

Clinicamente, un primo inquadramento del paziente può avvenire attraverso la compilazione di un diario settimanale/mensile degli episodi di evacuazione/diarrea, che riporti la frequenza dell'alvo e soprattutto tenga conto del numero di evacuazioni (> 3 scariche al dì). Ulteriori informazioni sono la presenza di urgenza all'evacuazione, di dolori addominali crampiformi e la consistenza delle feci valutata attraverso la scala di Bristol (grado 6 e 7) ⁴⁵.

La diagnosi si fonda tuttavia su tre tipi di test:

- 1) misura della ritenzione di acidi biliari (acido omocolico sintetico coniugato con taurina e marcato con ⁷⁵SeHCAT);
- 2) dosaggio nel siero di biomarker della sintesi di acidi biliari, e cioè il C4 (7alfa-idrossi-4-colesten-3-one), precursore della sintesi di acidi biliari, oppure dosaggio del FGF19;
- 3) dosaggio di acidi biliari primari o secondari nelle feci.

Il test con ⁷⁵SeHCAT è probabilmente la metodica più sensibile e specifica, grazie alla quale è possibile classificare con una certa confidenza la diarrea da acidi biliari in lieve, moderata o severa.

È stata dimostrata tra l'altro una buona correlazione fra il tasso sierico a digiuno dei biomarker precedentemente descritti (C4 e FGF19) e la perdita di acidi biliari ⁴⁶.

I test diagnostici attualmente disponibili sono stati oggetto di una recente revisione ⁴⁰ e sulla base di essi è stato anche formulato un algoritmo diagnostico (Figura 4).

Un altro aspetto da considerare riguarda infine le possibili conseguenze a lungo termine di un malassorbimento cronico di acidi biliari, a causa del loro effetto citotossico prolungato sull'epitelio intestinale.

Questo fenomeno potrebbe infatti attivare svariati meccanismi di stimolazione cronica che vanno oltre gli effetti noti sulla motilità e sul malassorbimento fino a promuovere, attraverso la perturbazione della membrana plasmatica e l'attivazione di svariati recettori ed enzimi, una trasformazione neoplastica della mucosa intestinale ⁴⁷ e, successivamente, del tessuto epatico ⁴⁸.

CONCLUSIONI

Alla base della diarrea da acidi biliari esiste una disregolazione del circolo enteroepatico degli acidi biliari.

La complessità dei meccanismi che governano l'omeostasi degli acidi biliari e l'esistenza di interazioni a livello di differenti tessuti, recettori e meccanismi fisiopatologici, rendono l'interpretazione di tale quadro non priva di incertezze.

Restano pertanto molti aspetti ancora da approfondire, in una condizione che rimane largamente sotto-diagnosticata e, di conseguenza, non adeguatamente trattata.

Se da una parte sono ben noti alcuni fattori di rischio (resezione ileale, colecistectomia, radioterapia), altri fattori rimangono ancora sconosciuti. Pertanto l'inquadramento diagnostico della diarrea da acidi biliari richiede tuttora l'integrazione fra test di laboratorio (*in primis*, di medicina nucleare) e trial terapeutico (con farmaci in grado di sequestrare gli acidi biliari nell'intestino).

Molto interessante, ma ancora oggetto di ricerca, appare infine il suo potenziale cancerogeno nei confronti del colon e del fegato.

FIGURA 3

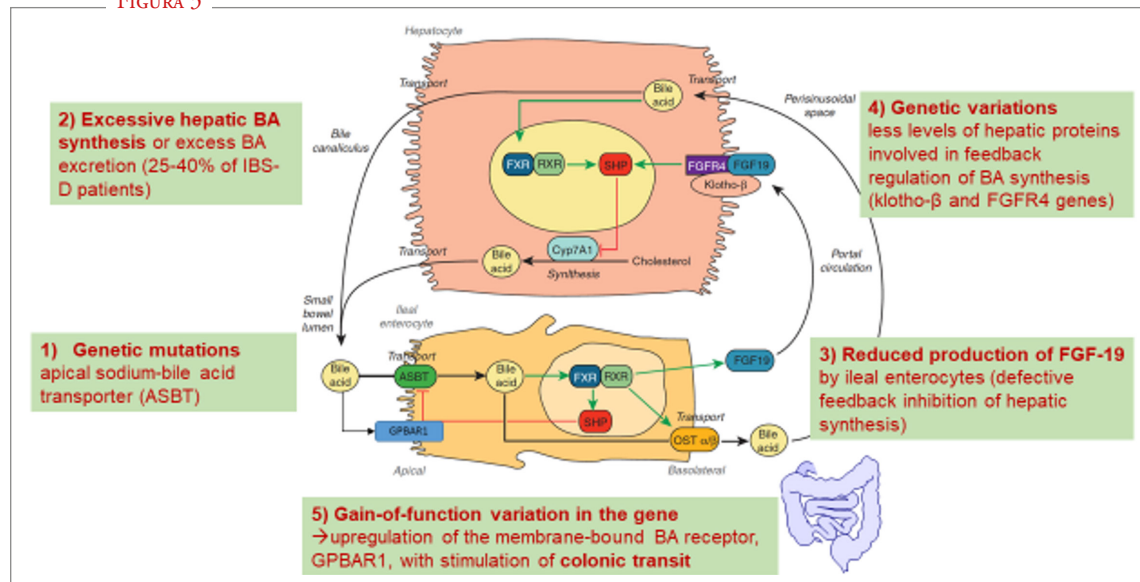


Figura 3. Malassorbimento primario o idiopatico degli acidi biliari. Modificato da ⁴².

TABELLA 1

Bile acid diarrhea Raised fecal BA Reduced SeHCAT retention			
Overproduction Primary BA Diarrhea		Impaired reabsorption Bile Acid Malabsorption	
↓ Feedback inhibition of BA synthesis (BA-FXR-FGF19-FGFR4/KLB pathway)		Associated with hypertriglyceridemia	
Impaired ileal FGF19 production	Hepatic resistance to FGF19 actions		
↓ Blood FGF19 ↓ Baseline FGF19 (associated ↓ ASBT) ± ↓ Stimulated FGF19	(? associated with FGFR4/KLB variants)	Secondary to ileal disease / resection	Secondary to other intestinal disorders

Tabella 1. Classificazione dei pazienti con diarrea da acidi biliari sulla base dei meccanismi fisiopatologici ⁴⁴.

FIGURA 4

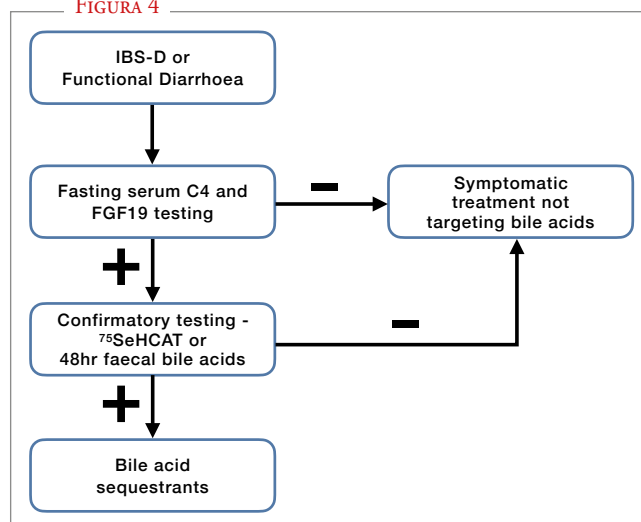


Figura 4. Ipotesi di algoritmo per la diagnosi della diarrea da acidi biliari in pazienti con IBS-D o diarrea funzionale, mediante dosaggio di FGF-19 e C4. Modificato da ⁴⁶.

BIBLIOGRAFIA

- Wedlake L, A'hern R, Russell D, Thomas K, Walters J, Andreyev H. Systematic review: the prevalence of idiopathic bile acid malabsorption as diagnosed by SeHCAT scanning in patients with diarrhoea-predominant irritable bowel syndrome. *Aliment Pharmacol Ther* 2009;30:707-17.
- Kurien M, Thurgar E, Davies A, Akehurst R, Andreyev J. Challenging current views on bile acid diarrhoea and malabsorption. *Frontline gastroenterology* 2018;9:92-7.
- Wang DQH, Neuschwander-Tetri BA, Portincasa P. The Biliary System, Second Edition. San Rafael, CA (USA): Morgan & Claypool Life Sciences, 2017.
- Myant NB, Mitropoulos KA. Cholesterol 7 alpha-hydroxylase. *J Lipid Res* 1977;18:135-53.
- Danielsson H, Sjoval J. Bile acid metabolism. *Annu Rev Biochem* 1975;44:233-53.
- Bloch K, Berg BN, Rittenberg D. The biological conversion of cholesterol to cholic acid. *J Biol Chem* 1943;149: 3.
- Di Ciaula A, Garruti G, Lunardi Baccetto R, et al. Bile Acid Physiology. *Ann Hepatol* 2017;16: s4-s14.
- Trauner M, Boyer JL. Bile salt transporters: molecular characterization, function, and regulation. *Physiol Rev* 2003;83:633-71.
- Portincasa P, Wang DQH. Gallstones. In: Podolsky KD, Camilleri M, Fitz JG, Kalloo AN, Shanahan F, Wang TC, eds. *Yamada's Textbook of Gastroenterology*. 6th ed. Hoboken, New Jersey (USA): Wiley-Blackwell, 2015:1808-34.
- Portincasa P, Wang DQH. Gallstones. In: Podolsky KD, Camilleri M, Fitz JG, Kalloo AN, Shanahan F, Wang TC, eds. *Yamada's Atlas of Gastroenterology*. 5th ed. Hoboken, New Jersey (USA): Wiley-Blackwell, 2016:335-53.
- Portincasa P, Moschetta A, Palasciano G. Cholesterol gallstone disease. *Lancet* 2006;368:230-239.
- Wang DQH, Portincasa P, Wang HH. Bile Formation and Pathophysiology of Gallstones. In: Kuipers, E.J. (ed.) *Encyclopedia of Gastroenterology*. 2nd ed. Oxford: Academic Press: Elsevier, 2020:287-306.
- Wang HH, Lee DK, Liu M, Portincasa P, Wang DQH. Novel Insights into the Pathogenesis and Management of the Metabolic Syndrome. *Pediatr Gastroenterol Hepatol Nutr* 2020;23:189-230.

14. Portincasa P, Di Ciaula A, Wang HH, et al. Coordinate regulation of gallbladder motor function in the gut-liver axis. *Hepatology* 2008;47:2112-26.
15. Li T, Chiang JY. Bile acid signaling in metabolic disease and drug therapy. *Pharmacol Rev* 2014;66:948-83.
16. Thulesen J. Glucagon-like peptide 2 (GLP-2), an intestinotrophic mediator. *Curr Protein Pept Sci* 2004;5:51-65.
17. Liu N, Zhao J, Wang J, Teng H, Fu Y, Yuan H. Farnesoid X receptor ligand CDCA suppresses human prostate cancer cells growth by inhibiting lipid metabolism via targeting sterol response element binding protein 1. *Am J Transl Res* 2016;8:5118-24.
18. Chiang JY. Bile acids: regulation of synthesis. *J Lipid Res* 2009;50:1955-66.
19. Parks DJ, Blanchard SG, Bledsoe RK, et al. Bile acids: natural ligands for an orphan nuclear receptor. *Science* 1999;284:1365-8.
20. Wang H, Chen J, Hollister K, Sowers LC, Forman BM. Endogenous bile acids are ligands for the nuclear receptor FXR/BAR. *Mol Cell* 1999;3:543-53.
21. Makishima M, Okamoto AY, Repa JJ, et al. Identification of a nuclear receptor for bile acids. *Science* 1999;284:1362-5.
22. Potthoff MJ, Kliewer SA, Mangelsdorf DJ. Endocrine fibroblast growth factors 15/19 and 21: from feast to famine. *Genes Dev* 2012;26:312-24.
23. Wu X, Lemon B, Li X, et al. C-terminal tail of FGF19 determines its specificity toward Klotho co-receptors. *J Biol Chem* 2008;283:33304-9.
24. Kim I, Ahn SH, Inagaki T, et al. Differential regulation of bile acid homeostasis by the farnesoid X receptor in liver and intestine. *J Lipid Res* 2007;48:2664-72.
25. Inagaki T, Choi M, Moschetta A, et al. Fibroblast growth factor 15 functions as an enterohepatic signal to regulate bile acid homeostasis. *Cell Metab* 2005;2:217-25.
26. Kong B, Wang L, Chiang JY, Zhang Y, Klaassen CD, Guo GL. Mechanism of tissue-specific farnesoid X receptor in suppressing the expression of genes in bile-acid synthesis in mice. *Hepatology* 2012;56:1034-43.
27. Goodwin B, Jones SA, Price RR, et al. A regulatory cascade of the nuclear receptors FXR, SHP-1, and LXR-1 represses bile acid biosynthesis. *Mol Cell* 2000;6:517-26.
28. Holt JA, Luo G, Billin AN, et al. Definition of a novel growth factor-dependent signal cascade for the suppression of bile acid biosynthesis. *Genes Dev* 2003;17:1581-91.
29. Diella G, Di Ciaula A, Lorusso MP, et al. Distinct Effects of two Almond Cultivars on Agreeability and Gastrointestinal Motility in Healthy Subjects: more than mere Nutraceuticals. *J Gastrointest Liver Dis* 2018;27:31-9.
30. Rizzello CG, Portincasa P, Montemurro M, et al. Sourdough Fermented Breads are More Digestible than Those Started with Baker's Yeast Alone: An In Vivo Challenge Dissecting Distinct Gastrointestinal Responses. *Nutrients* 2019;11: 2954.
31. Altomare DF, Portincasa P, Rinaldi M, et al. Slow-transit constipation: solitary symptom of a systemic gastrointestinal disease. *Dis Colon Rectum* 1999;42:231-40.
32. Di Ciaula A, Covelli M, Berardino M, et al. Gastrointestinal symptoms and motility disorders in patients with systemic sclerosis. *BMC Gastroenterol* 2008;8: 7.
33. Di Ciaula A, Grattagliano I, Portincasa P. Chronic alcoholics retain dyspeptic symptoms, pan-enteric dysmotility, and autonomic neuropathy before and after abstinence. *J Dig Dis* 2016;17:735-46.
34. Di Ciaula A, Molina-Molina E, Bonfrate L, Wang DQ, Dumitrascu DL, Portincasa P. Gastrointestinal defects in gallstone and cholecystectomized patients. *Eur J Clin Invest* 2019;49:e13066.
35. Luiking YC, Peeters TL, Stolk MF, et al. Motilin induces gall bladder emptying and antral contractions in the fasted state in humans. *Gut* 1998;42:830-5.
36. Palasciano G, Portincasa P, Belfiore A, et al. Gallbladder volume and emptying in diabetics: the role of neuropathy and obesity. *J Intern Med* 1992;231:123-7.
37. Portincasa P, Altomare DF, Moschetta A, et al. The effect of acute oral erythromycin on gallbladder motility and on upper gastrointestinal symptoms in gastrectomized patients with and without gallstones: A randomized, placebo-controlled ultrasonographic study. *Am J Gastroenterol* 2000;95:3444-51.
38. Portincasa P, Di Ciaula A, Baldassarre G, et al. Gallbladder motor function in gallstone patients: sonographic and in vitro studies on the role of gallstones, smooth muscle function and gallbladder wall inflammation. *J Hepatol* 1994;21:430-40.
39. Portincasa P, Peeters TL, van Berge-Henegouwen GP, van Solinge WW, Palasciano G, van Erpecum KJ. Acute intraduodenal bile salt depletion leads to strong gallbladder contraction, altered antroduodenal motility and high plasma motilin levels in humans. *Neurogastroenterol Motil* 2000;12:421-30.
40. Vijayvargiya P, Camilleri M. Current Practice in the Diagnosis of Bile Acid Diarrhea. *Gastroenterology* 2019;156:1233-8.
41. Moayyedi P, Mearin F, Azpiroz F, et al. Irritable bowel syndrome diagnosis and management: A simplified algorithm for clinical practice. *United European Gastroenterol J* 2017;5:773-88.
42. Camilleri M. Dissecting Molecular Mechanisms in Bile Acid Diarrhea. *Am J Gastroenterol* 2016;111:433-5.
43. Sayin SI, Wahlstrom A, Felin J, et al. Gut microbiota regulates bile acid metabolism by reducing the levels of tauro-beta-muricholic acid, a naturally occurring FXR antagonist. *Cell Metab* 2013;17:225-35.
44. Johnston IM, Nolan JD, Pattni SS, et al. Characterizing Factors Associated With Differences in FGF19 Blood Levels and Synthesis in Patients With Primary Bile Acid Diarrhea. *Am J Gastroenterol* 2016;111:423-32.
45. Lewis SJ, Heaton KW. Stool form scale as a useful guide to intestinal transit time. *Scand J Gastroenterol* 1997;32:920-4.
46. Vijayvargiya P, Camilleri M, Carlson P, et al. Performance characteristics of serum C4 and FGF19 measurements to exclude the diagnosis of bile acid diarrhoea in IBS-diarrhoea and functional diarrhoea. *Aliment Pharmacol Ther* 2017;46:581-8.
47. Barrasa JI, Olmo N, Lizarbe MA, Turnay J. Bile acids in the colon, from healthy to cytotoxic molecules. *Toxicol In Vitro* 2013;27:964-77.
48. Xie G, Wang X, Huang F, et al. Dysregulated hepatic bile acids collaboratively promote liver carcinogenesis. *Int J Cancer* 2016;139:1764-75. ■

LA DIAGNOSI DI DIARREA DA ACIDI BILIARI: È SUFFICIENTE UNA DIAGNOSI EMPIRICA?

Massimo Bellini

Sezione Fisiopatologia Digestiva

UO Gastroenterologia Universitaria, Pisa

La diarrea da acidi biliari (DAB) è una diarrea cronica acquosa che richiede una terapia a lungo termine ed è caratterizzata da un eccesso di Acidi Biliari (AB) nel colon che determina un conseguente incremento della motilità e della secrezione intestinali. Clinicamente i pazienti possono presentare, oltre ad un ovvio incremento della frequenza evacuativa e ad una diminuzione della consistenza fecale, anche urgenza defecatoria, dolori addominali crampiformi, sensazione di distensione addominale e flatulenza. Inoltre non è trascurabile la compromissione della qualità di vita e la comparsa di sintomi depressivi ¹.

La malattia è tutt'altro che rara poiché si stima che interessi circa l'1% della popolazione generale (10 milioni di individui in Europa e Nord-America) ² e che almeno un terzo dei pazienti con diagnosi di sindrome dell'intestino irritabile variante diarroica (IBS-D) e/o di diarrea funzionale (DF) siano affetti da DAB ^{3,4,5}. In sostanza, la DAB ha una frequenza sovrapponibile a quella della malattia celiaca, doppia rispetto alle malattie infiammatorie intestinali e 5 volte maggiore rispetto alla colite microscopica ^{2,6}.

Occorre poi ricordare la comorbidità con altre condizioni patologiche come la colecistectomia e le resezioni intestinali ⁷, l'enterite da radiazioni ⁸, la colite microscopica ⁹, le malattie infiammatorie croniche intestinali ¹⁰. La possibile presenza di DAB va comunque presa in considerazione anche nei pazienti con diarrea cronica nei quali sia stata già definita una diagnosi ma i cui sintomi non rispondano in maniera soddisfacente alla terapia ¹¹. Non è inoltre infrequente il rilievo di una DAB in pazienti sottoposti a radio- o chemioterapia per la presenza di una patologia neoplastica ⁸, nei quali la comparsa di diarrea spesso riduce la *compliance* al trattamento e peggiora la qualità della vita.

Purtroppo però, malgrado la sua diffusione, la diagnosi viene spesso trascurata sia per insufficiente consapevolezza dell'importanza e della frequenza di questa condizione da parte della classe medica sia per la scarsa diffusione di test diagnostici appropriati ¹². Non meraviglia quindi che fino al 50% dei pazienti debba attendere almeno 5 anni per ricevere una diagnosi certa di DAB.

METODI DIAGNOSTICI

Gli esami diagnostici attualmente utilizzabili sono ¹³:

- 1) *Determinazione degli acidi biliari nelle feci* raccolte per 24-48 h: metodica non priva di difficoltà pratiche e disponibile solo in alcuni laboratori;
- 2) *Dosaggio nel siero dei livelli di 7 α -hydroxy-4 cholesten-3-one (C4)* mediante cromatografia liquida: fornisce una stima della sintesi di AB perché esiste una elevata correlazione fra C4 e quantità di AB sintetizzati nel fegato. E' un test tuttavia gravato da falsi positivi in caso di epatopatie concomitanti o terapia con statine;

- 3) Dosaggio nel siero di "fibroblastic growth factor 19" (FGF 19) mediante test ELISA: i livelli di FGF 19 sono inversamente correlati a quelli di C4 e risultano ridotti in caso di DAB. E' un promettente metodo di screening dato il costo relativamente contenuto;
- 4) *Scintigrafia* con acido omotauricolico marcato con ⁷⁵Se (⁷⁵SeHCAT): misura la ritenzione addominale di tale composto dopo somministrazione per os. È il metodo attualmente più utilizzato nella diagnostica clinica ed è dotato di una buona correlazione con la quantità di AB non assorbiti a livello dell'ileo terminale ¹⁰.

Inoltre una metodica non invasiva, che potrebbe rivestire un certo interesse, ma che al momento è ancora sperimentale, è la determinazione nelle urine di composti organici volatili (VOCs) (2-propanolo e acetamide), la cui concentrazione è risultata significativamente aumentata nei pazienti con DAB rispetto ai controlli sani e ai pazienti con colite ulcerosa ¹⁴.

Sensibilità e specificità dei test comunemente utilizzati sono riportati nella tabella 1 ¹⁵ che evidenzia come il test ⁷⁵SeHCAT risulti attualmente il più affidabile.

TABELLA 1

	SENSIBILITÀ	SPECIFICITÀ
SeHCAT (<10%)	87.32%	93.2%
C4 sierico *	85.2%	71.1%
AB fecali °	66.6%	79.3%
FGF19 sierico *	63.8%	72.3%
* variazioni durante il corso della giornata con un graduale incremento che non indica necessariamente un'aumentata sintesi di AB		
° necessita di una dieta ad alto contenuto di grassi (100 gr/giorno) per 4 giorni; in genere la raccolta delle feci deve essere protratta per 48 ore		

Tabella 1. Sensibilità e specificità dei vari test diagnostici nella DAB ¹⁵.

Ad oggi nessuno degli altri i test viene adoperato regolarmente nella routine clinica ma del tutto recentemente i laboratori della *Mayo Clinic* hanno introdotto in commercio un test per il dosaggio del C4 e degli acidi biliari nelle feci ¹⁶.

Una recente *consensus* sottolinea che per identificare una eventuale DAB in pazienti con diarrea cronica esiste una "ragionevole raccomandazione" all'utilizzo sia del test ⁷⁵SeHCAT che del dosaggio di C4, anche se le evidenze disponibili sono ancora di basso livello, mentre manca al momento un accordo sulla utilità del dosaggio di FGF-19. In effetti, i dati disponibili indicano che sia per il dosaggio di C4 che per il dosaggio di FGF-19 non esistono ancora valori di *cut-off* universalmente condivisi per la diagnosi di DAB ^{17,18,19}.

Rispetto ad altri test, dunque, il ⁷⁵SeHCAT sembra dotato di maggiore sensibilità e specificità ed anche di una più elevata risposta predittiva alla terapia con colestiramina, specialmente nei casi in cui il malassorbimento di AB sia più grave ^{20,21}.

DIAGNOSI POSITIVA O TEST EMPIRICO?

La scarsa diffusione dei test diagnostici e le incertezze tuttora esistenti sulla loro affidabilità fanno sì che, a scopo diagnostico, si utilizzi spesso un trial empirico con colestiramina, da somministrare per 10 giorni a dosaggio variabile fra 4 e 36 g/die ²². Nei pazienti in cui si documenta un miglioramento sintomatico la terapia deve essere sospesa e, se i sintomi ricompaiono dopo 7 giorni, il test deve essere considerato positivo.

Il test empirico ha il vantaggio di essere poco costoso e facilmente eseguibile, anche se sfortunatamente il risultato non è supportato da alcun dato quantitativo, ma si basa unicamente su ciò che i pazienti riferiscono circa la presenza o assenza di un miglioramento clinico. Non esiste un dosaggio standardizzato di colestiramina da utilizzare e inoltre la risposta clinica può essere gravata da falsi positivi (effetto placebo, efficacia della colestiramina in altre forme di diarrea) o falsi negativi (scarsa *compliance* o dosaggio insufficiente del farmaco). Non vanno inoltre trascurati la scarsa specificità del test, poiché la colestiramina può inattivare in alcuni casi anche la tossina del *Cl.difficile*, gli eventuali effetti collaterali dovuti alle interazioni con altri farmaci e la difficoltà ad individuare il dosaggio realmente efficace ²³.

In definitiva, secondo le linee guida formulate dalla *British Society of Gastroenterology* sulla diagnosi di diarrea cronica ²⁴ nei pazienti adulti, nel sospetto di DAB non esistono al momento sufficienti evidenze per raccomandare il ricorso ad un trial empirico con colestiramina; si suggerisce invece di utilizzare le metodiche già note (⁷⁵SeHCAT o dosaggio di C4) e di ricorrere ad un approccio empirico solo se tali metodiche non sono disponibili. Le linee guida sottolineano inoltre che la positività di un test con ⁷⁵SeHCAT può avere il vantaggio addizionale sia di migliorare la *compliance* del paziente di fronte ad obiettivi difficili legati al trattamento sia di rassicurare il medico nel momento in cui dovesse essere necessario modificare il dosaggio di un prodotto notoriamente poco palatabile e non privo di interazioni farmacologiche e/o di effetti collaterali.

Una posizione analoga viene espressa dalle linee guida elaborate dalla Società Canadese di Gastroenterologia ²⁵ sulla gestione clinica della DAB, che sottolineano inoltre il rischio che un trial empirico possa ritardare pericolosamente la diagnosi di altre condizioni patologiche eventualmente associate, come ad esempio una colite microscopica.

Una diagnosi positiva, attraverso un test specifico, potrebbe infine comportare benefici di carattere economico, perché consentirebbe ad esempio di evitare l'esecuzione successiva di esami diagnostici non necessari (ecografie, TC, RM, esami endoscopici, etc) e di limitare anche il ricorso ad ulteriori visite ambulatoriali ^{26,27}, contribuendo fra l'altro ad alleggerire le liste di attesa. In termini economici questo può comportare, riferito al Sistema Sanitario Inglese, un risparmio per ogni paziente di circa 750 sterline che, in caso di un ritardo diagnostico di 2 anni e mezzo, potrebbe salire fino a 1570 sterline, senza tener conto del costo dei farmaci assunti in questo periodo dal paziente per cercare di migliorare la propria condizione clinica ⁵.

Per concludere, permanendo ancora diverse incertezze sull'iter diagnostico ottimale da seguire, le linee guida raccomandano a tutt'oggi l'esecuzione di studi comparativi fra i vari test diagnostici disponibili e di realizzare trial randomizzati controllati di confronto fra ⁷⁵SeHCAT e somministrazione empirica di farmaci sequestranti gli acidi biliari.

La sfida importante che abbiamo di fronte è quella di progettare e realizzare un trial multicentrico italiano con l'obiettivo primario di definire la prevalenza di questa patologia nei pazienti affetti da IBS-D e/o DF e, secondariamente, di individuare una correlazione fra ritenzione di ⁷⁵SeHCAT, gravità della malattia e qualità della vita.

BIBLIOGRAFIA

1. Vijayvargiya P, Camilleri M. Current Practice in the Diagnosis of Bile Acid Diarrhea. *Gastroenterology* 2019;156:1233-8.
2. Walters JR. Defining primary bile acid diarrhea: making the diagnosis and recognizing the disorder. *Expert Rev Gastroenterol Hepatol* 2010;4:561-7.
3. Bannaga A, Kelman L, O'Connor M, Pitchford C, Walters JR, Arasaradnam RP. How bad is bile acid diarrhoea: an online survey of patient-reported symptoms and outcomes. *BMJ Open Gastroenterol* 2017;4:e000116.
4. Valentin N, Camilleri M, Altayar O, et al. Biomarkers for bile acid diarrhoea in functional bowel disorder with diarrhoea: a systematic review and meta-analysis. *Gut* 2016;65:1951-9.
5. Fernandes DCR, Poon D, White LL, Andreyev HJN. What is the cost of delayed diagnosis of bile acid malabsorption and bile acid diarrhoea? *Frontline Gastroenterol* 2019;10:72-7.
6. Mottacki N, Simrén M, Bajor A. Review article: bile acid diarrhoea - pathogenesis, diagnosis and management. *Aliment Pharmacol Ther* 2016;43:884-98.
7. Ford G, Preece J, Davies I, et al. Use of the SeHCAT test in the investigation of diarrhoea. *Br Med J* 1992;68:272.
8. Kurien M, Evans KE, Leeds JS, et al. Bile acid malabsorption: an under-investigated differential diagnosis in patients presenting with diarrhea predominant irritable bowel syndrome type symptoms. *Scand J Gastroenterol* 2011;1-5.
9. Gracie D, Kane J, Mumtaz S, et al. Prevalence of, and predictors of, bile acid malabsorption in outpatients with chronic diarrhea. *Neurogastroenterol Motil* 2012;24:983- e538.

10. Borghede MK, Schlütter JM, Agnholt JS, et al. Bile acid malabsorption investigated by selenium-75-homocholic acid taurine (75Se-HCAT) scans: causes and treatment responses to cholestyramine in 298 patients with chronic watery diarrhoea. *Eur J Intern Med* 2011;22:e137-40.
11. Lim SJ, Gracie DJ, Kane JS, et al., Prevalence of, and predictors of, bile acid diarrhea in outpatients with chronic diarrhea: A follow-up study. *Neurogastroenterol Motil* 2019;31:e13666.
12. Kurien M, Thurgar E, Davies A, Akehurst R, Andreyev J. Challenging current views on bile acid diarrhoea and malabsorption. *Frontline Gastroenterol* 2018;9:92-7.
13. Mena Bares LM, Carmona Asenjo E, García Sánchez MV, et al. 75SeHCAT scan in bile acid malabsorption in chronic diarrhoea. *Rev Esp Med Nucl Imagen Mol* 2017;36:37-47.
14. Covington JA, Westenbrink EW, Ouaret N, et al. Application of a novel tool for diagnosing bile acid diarrhoea. *Sensors (Basel)* 2013;13:11899-912.
15. Lyutakov I, Ursini F, Penchev P, et al. Methods for diagnosing bile acid malabsorption: a systematic review. *BMC Gastroenterol* 2019;19:185.
16. Schiller LR. Good News about BAD. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2020;18:45-7.
17. Vijayvargiya P, Camilleri M, Carlson P, et al. Performance characteristics of serum C4 and FGF19 measurements to exclude the diagnosis of bile acid diarrhoea in IBS-diarrhoea and functional diarrhoea. *Aliment Pharmacol Ther* 2017;46:581-8.
18. Brydon WG, Culbert P, Kingstone K, et al. An evaluation of the use of serum 7-alpha-hydroxycholestenone as a diagnostic test of bile acid malabsorption causing watery diarrhea. *Can J Gastroenterol* 2011;25:319-23.
19. Sauter GH, Münzing W, von Ritter C, Paumgartner G. Bile acid malabsorption as a cause of chronic diarrhea: diagnostic value of 7alpha-hydroxy-4-cholesten-3-one in serum. *Dig Dis Sci* 1999;44:14-9.
20. Wedlake L, A'Hern R, Russell D, Thomas K, Walters JR, Andreyev HJ. Systematic review: the prevalence of idiopathic bile acid malabsorption as diagnosed by SeHCAT scanning in patients with diarrhoea-predominant irritable bowel syndrome. *Aliment Pharmacol Ther* 2009;30:707-17.
21. Ruiz-Campos L, Gisbert JP, Ysamat M, et al. Systematic review with meta-analysis: the prevalence of bile acid malabsorption and response to colestyramine in patients with chronic watery diarrhoea and previous cholecystectomy. *Aliment Pharmacol Ther* 2019;49:242-50.
22. Wilcox C, Turner J, Green J. Systematic review: the management of chronic diarrhoea due to bile acid malabsorption. *Alimentary Pharmacology & Therapeutics*. 2014;39:923-39.
23. Fani B, Bertani L, Paglianiti I, et al. Pros and Cons of the SeHCAT Test in Bile Acid Diarrhea: A More Appropriate Use of an Old Nuclear Medicine Technique. *Gastroenterol Res Pract* 2018;2097359.
24. Arasaradnam RP, Brown S, Forbes A, et al. Guidelines for the investigation of chronic diarrhoea in adults: British Society of Gastroenterology, 3rd edition. *Gut* 2018;67:1380-99.
25. Sadowski DC, Camilleri M, Chey WD, et al. Canadian Association of Gastroenterology Clinical Practice Guideline on the Management of Bile Acid Diarrhea. *J Can Assoc Gastroenterol* 2020;3:e10-e27.
26. Turner JM, Pattni SS, Appleby RN, Walters JR. A positive SeHCAT test results in fewer subsequent investigations in patients with chronic diarrhoea. *Frontline Gastroenterol* 2017;8:279-83.
27. Fernandez-Bañares F, Esteve M, Salas A, et al. Bile acid malabsorption in microscopic colitis and in previously unexplained functional chronic diarrhea. *Dig Dis Sci* 2001;46:2231-8. ■

Lettura

LA MEDICINA NUCLEARE IN GASTROENTEROLOGIA

Venanzio Valenza

Medicina Nucleare, Dipartimento di Diagnostica per Immagini
Radioterapia Oncologica e Scienze Ematologiche
Fondazione Policlinico Universitario A. Gemelli IRCCS
Università Cattolica S. Cuore - Roma

Le applicazioni della Medicina nucleare alla Gastroenterologia risalgono agli anni '60 del secolo scorso, quando ancora non erano disponibili l'ecografia o la Tomografia computerizzata e la scintigrafia epatica o pancreatica, ad esempio, erano le uniche metodiche di *imaging* per lo studio morfo-funzionale di questi organi.

Oggi abbiamo a disposizione per lo studio dell'apparato gastroenterico un pannello diagnostico completo di esami per valutare diverse patologie funzionali, dai disturbi della deglutizione alla dispepsia, dal malassorbimento fino alle alterazioni del transito intestinale (stipsi o diarrea).

In particolare, per quanto riguarda il colon, gli esami scintigrafici sono un metodo sicuro e fisiologico in grado di fornire informazioni sia morfologiche (per esempio sulla presenza di un dolicocolon), che funzionali (ad esempio l'alterazione della permeabilità intestinale) ma anche, infine, una stima quantitativa della velocità del transito intestinale totale e segmentario (utile nei casi di stipsi cronica o diarrea) (figura 1).

Un campo clinico poco o mal studiato riguarda la patologia da malassorbimento cronico degli acidi biliari che si manifesta con diarrea cronica. Per lo studio di questa peculiare forma di diarrea, disponiamo attualmente di svariate metodiche ¹, ma quella che interessa la medicina nucleare è la scintigrafia con acido ⁷⁵Se-tauroselcolico, che misura la ritenzione addominale dell'acido biliare omocolico sintetico coniugato con taurina e marcato con ⁷⁵Se.

SCINTIGRAFIA CON ACIDO ⁷⁵SE-TAUROSELCOLICO

La storia di questo test parte da lontano, perché il farmaco è stato reso disponibile sul mercato europeo fin dal 1981, ma per svariati motivi ha ricevuto l'autorizzazione all'immissione in

commercio in Italia solo alla fine del 2017 per essere poi definitivamente lanciato sul mercato nel 2019.

Sotto il profilo farmacologico, il test utilizza un acido biliare sintetico: l'acido tauro-23-25 omocolico, con sostituzione in posizione C23 di un atomo di C con un atomo di ⁷⁵Se. Il composto viene confezionato in una capsula bicolore dotata di attività pari a 370 kBq (10 µCi) con scadenza a 12 settimane. L'isotopo (selenio) ha una emivita fisica di circa 120 giorni ed emette raggi gamma con 4 differenti picchi energetici (121, 132, 264 e 279 Kev).

Il ⁷⁵SeHCAT è in sostanza un acido biliare sintetico che si comporta a tutti gli effetti come gli acidi biliari endogeni che, escreti con la bile, vengono riassorbiti nell'ileo terminale dagli enterociti attraverso un sistema di trasporto attivo la cui regolazione dipende dai recettori nucleari, soprattutto dal recettore farnesoide X (FXR), per aumentare la sintesi del fattore di crescita fibroblastico 19 (FGF-19) che regola la formazione e la secrezione della bile e il circolo enteroepatico degli acidi biliari ².

Pertanto, il ⁷⁵SeHCAT segue il circolo enteroepatico degli acidi biliari endogeni che nei soggetti normali ha una frequenza pari a circa 5 volte al giorno (35 volte in una settimana) con una percentuale di *reuptake* variabile dal 95% al 97% ³ ad ogni passaggio.

Secondo la letteratura corrente, il test ha una accuratezza diagnostica superiore rispetto agli altri per la diagnosi di diarrea da acidi biliari (tabella 1) ⁴.

TABELLA 1

	SERUM FGF 19	FECAL BA	SERUM C4	SeCHAT (<10%)
SENSIBILITÀ	64	67	85	87
SPECIFICITÀ	72	79	71	93

Tabella 1. Sensibilità e specificità dei test per la diagnosi di malassorbimento degli acidi biliari ⁴.

Dal punto di vista tecnico, il protocollo prevede che il paziente si presenti a digiuno da almeno 4 ore, assuma la capsula del radiofarmaco e quindi, dopo un periodo variabile da 1 a 3 ore, si sottoponga, in posizione supina o prona, ad una prima acquisizione con centraggio sull'addome della durata di 5 minuti, nella proiezione antero-posteriore e postero-anteriore per il calcolo della media geometrica delle attività rilevate (all'occorrenza è possibile acquisire anche immagini con tecnica "total body"). Dopo 7 giorni verrà ripetuta, con le medesime modalità, l'acquisizione dello studio scintigrafico.

Per una corretta esecuzione del test viene raccomandata la sospensione di eventuali trattamenti farmacologici (es: sequestranti gli acidi biliari o lassativi) ed inoltre occorre avvisare il paziente di evitare di eseguire il test a meno di 7 giorni di distanza da una eventuale colonscopia o entero-TC, perché i farmaci adoperati per la pulizia del colon, aumentando violentemente la peristalsi intestinale, possono interferire con la captazione del farmaco. Benché ancora discusso, per acquisire le immagini, oggi si ricorre preferibilmente all'uso di una gamma camera senza collimatore (ma con schermo di protezione del cristallo in plexiglas) avendo cura di "depurare" i conteggi ottenuti dal paziente con la sottrazione del "fondo radioattivo" ⁵: a tal fine si acquisisce un'immagine "a vuoto" con la stessa procedura tecnica usata per il paziente.

FIGURA 1

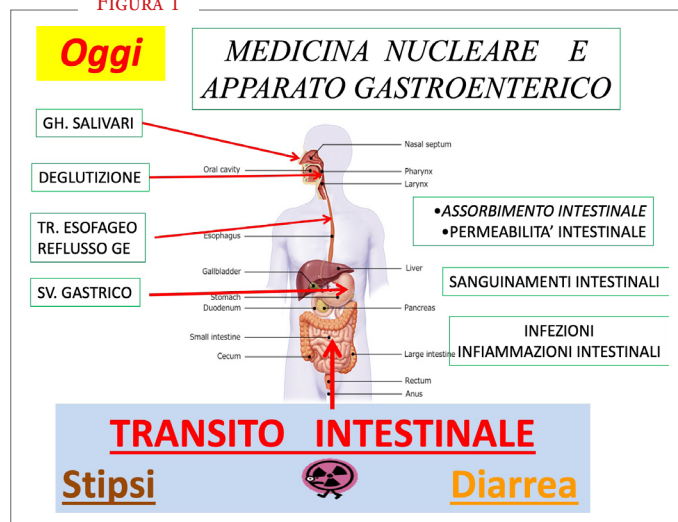


Figura 1. Applicazioni attuali delle tecniche di Medicina nucleare in Gastroenterologia.

Il risultato del test viene determinato sulla base della percentuale di ritenzione di $^{75}\text{SeHCAT}$ calcolata dopo 7 giorni dall'assunzione: una ritenzione superiore al 15% viene considerata normale, mentre valori inferiori al 15% indicano una perdita eccessiva di acidi biliari.

Più in particolare, un valore di captazione fra 10% e <15% viene considerato indice di malassorbimento di grado lieve, un valore fra 5% e <10% indice di un malassorbimento di grado medio e un valore < 5% di un malassorbimento di grado elevato ⁶.

La scelta di un adeguato “valore soglia” discriminante fra normale e patologico appare fondamentale poiché è noto che la risposta alla terapia con colestiramina è correlata alla gravità del malassorbimento: per questo motivo taluni autori propongono di adottare un cut-off discriminante più rigido inferiore al 10%, poiché hanno evidenziato come i pazienti con indice di captazione inferiore a tale valore rispondono in percentuale maggiore alla terapia ^{7,8} (tabella 2).

Nella figura 2 vengono riprodotte le immagini scintigrafiche ottenute da due pazienti con malassorbimento di grado medio e severo. Un metodo alternativo, ma molto più indaginoso e di difficile applicazione nella routine, per la stima diretta della perdita di acidi biliari prevede la misurazione della quantità di acidi biliari escreta giornalmente sui campioni fecali raccolti per 7 giorni consecutivi, dopo l'assunzione della capsula contenente il farmaco radioattivo.

TABELLA 2

VALORI % SeCHAT	N. STUDI	N. PAZIENTI	N. TEST POSITIVI	% PATOLOGICI	RISPOSTA COLESTIRAMINA
<5%	5	429	43	10%	96%
<10%	17	1073	339	32%	80%
<15%	7	618	163	26%	70%
TOTALI	29	2120			

Tabella 2. Efficacia diagnostica del test con acido ^{75}Se -tauroselcolico ⁷ in relazione alla percentuale di ritenzione del farmaco, predittiva della risposta al trattamento farmacologico con colestiramina.

Circa gli aspetti dosimetrici, occorre sottolineare che la quantità di radioattività assunta con il test è relativamente trascurabile, pari in media a 0,26 mSv, valore nettamente inferiore rispetto ad una TC addominale (15-25 mSv), ad una scintigrafia ossea (4 mSv) o a una PET (7-10 mSv). Questo dato permette, qualora si renda necessario verificare l'efficacia di un trattamento, di ripetere agevolmente e senza particolari rischi l'esame.

Ad oggi non esiste un algoritmo per studio della diarrea da malassorbimento degli acidi biliari ben codificato e universalmente riconosciuto, tuttavia sia la Società Scientifica Spagnola nel 2017 ¹ sia la Società Inglese di Gastroenterologia nel 2018 ⁹, hanno presentato a tale scopo loro proposte.

FIGURA 2

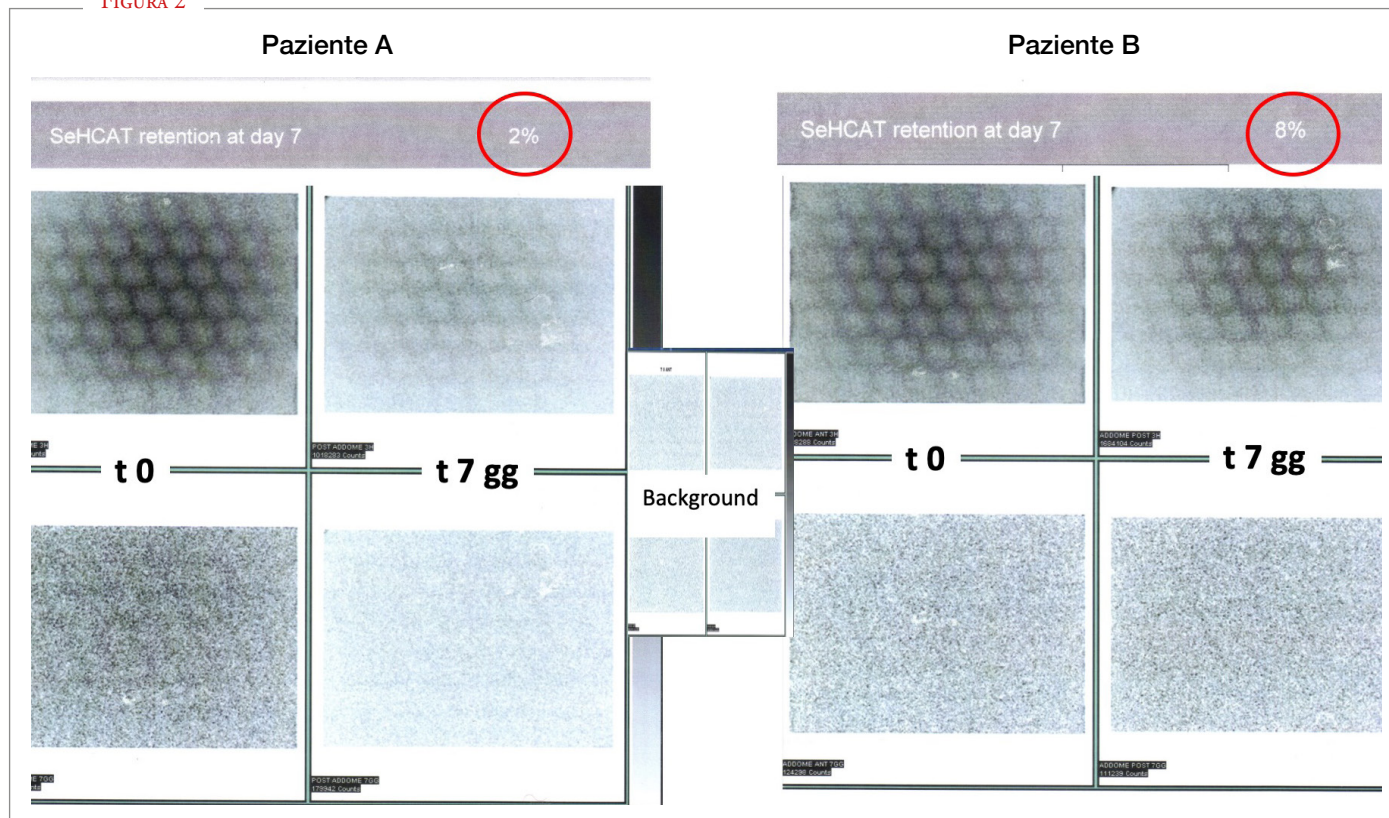


Figura 2. Esempi di test scintigrafici con SeHCAT.

A sinistra paziente con una percentuale di ritenzione al 7° giorno del 2% (positività elevata al test); a destra paziente con percentuale di ritenzione al 7° giorno del 8% (positività media). La variazione di intensità di captazione (scala dei grigi) nei due pazienti, quindi di risposta al test a distanza di 7 giorni, è già evidente nelle immagini inferiori (a sinistra: immagine “bianca” al 7° giorno come per assenza di significativa ritenzione del farmaco radioattivo a livello addominale; a destra immagine tenuamente “grigia” al 7° giorno come per scarsa ritenzione).

CONCLUSIONI

Il test con acido ^{75}Se -tauroselcolico è indicato in prima istanza nei pazienti con diarrea cronica (diarrea che persiste da almeno 4 settimane, con alterazione della consistenza delle feci e numero di scariche giornaliere superiore o uguale a 3), qualora si sospetti un malassorbimento di acidi biliari.

L'esame può essere, eventualmente, integrato con uno studio della permeabilità intestinale con $^{99\text{m}}\text{Tc}$ -DTPA.

L'indagine scintigrafica va eseguita in un centro di medicina nucleare dotato di gamma camera a doppia testa, da un medico nucleare possibilmente con esperienza in campo gastroenterologico, sia allo scopo di ottimizzare la selezione dei pazienti (essenziale per evitare esami inutili e spreco di risorse) sia per avere un costante confronto con il clinico per la corretta valutazione del risultato.

Si tratta in definitiva di un test fisiologico, che fornisce informazioni funzionali, a ridottissima dosimetria, in grado di identificare con elevata specificità e sensibilità la causa della patologia e di controllare, se necessario, la risposta alla terapia.

BIBLIOGRAFIA

1. Mena Bares LM, Carmona Asenjo E, García Sánchez MV, et al. ^{75}Se HSCAT scan in bile acid malabsorption in chronic diarrhoea. *Rev Esp Med Nucl Imagen Mol* 2017;36:37-47.
2. Michael Camilleri. Bile Acid Diarrhea: Prevalence, Pathogenesis, and Therapy. *Gut Liver* 2015;9:332-9.
3. Pattni S, Walters JRF. Recent Advances in the Understanding of Bile Acid Malabsorption. *Br Med Bull* 2009;92:79-93.
4. Lyutakov I, Ursini F, Penchev P, et al. Methods for diagnosing bile acid malabsorption: a systematic review. *BMC Gastroenterol* 2019; 19:185.
5. Wright JW, Lovell LA, Gemmell HG, McKiddie F, Staff RT. Se-HSCAT Retention Values as Measured With a Collimated and an Uncollimated Gamma Camera: A Method Comparison Study. *Nucl Med Commun* 2013;34:718-21.
6. Fernández-Bañares F, Esteve M, Salas A, et al. Systematic evaluation of the causes of chronic watery diarrhea with functional characteristics. *Am J Gastroenterol* 2007;102:2520-8.
7. Wedlake L, A'Hern R, Russell D, Thomas K, Walters JR, Andreyev HJ. Systematic review: the prevalence of idiopathic bile acid malabsorption as diagnosed by SeHSCAT scanning in patients with diarrhoea-predominant irritable bowel syndrome. *Aliment Pharmacol Ther* 2009;30:707-17.
8. Ruiz-Campos L, Gisbert JP, Ysamat M, et al. Systematic review with meta-analysis: the prevalence of bile acid malabsorption and response to colestyramine in patients with chronic watery diarrhoea and previous cholecystectomy. *Aliment Pharmacol Ther* 2019;49:242-50.
9. Arasaradnam RP, Brown S, Forbes A, Fox MR, Hungin P, Kelman L, Major G, O'Connor M, Sanders S, Sinha R, Smith SC, Thomas P, Walters JRF: Guidelines for the investigation of chronic diarrhoea in adults: British Society of Gastroenterology, 3rd edition. *Gut* 2018;67:1380-99. ■

ESPERIENZA CLINICA

Maria Beatrice Panarotto

Medicina Nucleare
Spedali Civili, Brescia

INTRODUZIONE

Efficacia clinica e costi della scintigrafia con l'acido ^{75}Se -tauroselcolico (SeHCAT), un analogo degli acidi biliari impiegato nella diagnostica del malassorbimento di acidi biliari (BAM), sono oggetto di dibattito e ricerca da lungo tempo e i quesiti cui occorre dare una risposta sono:

1. Quali sono i vantaggi del SeHCAT nella diagnosi differenziale della diarrea cronica e quali sono gli *outcome* clinici e i costi legati alla esecuzione o meno del test.
2. Quali sono gli effetti dei farmaci sequestranti gli acidi biliari nei pazienti che hanno un test positivo o negativo al SeHCAT.
3. La positività o negatività del test è in grado di predire un vantaggio sotto il profilo clinico ed economico?

Una meta-analisi sull'argomento pubblicata nel 2013, basata su diversi studi clinici, sottolineava che nei pazienti affetti da diarrea cronica, sia essa di origine funzionale od organica, non esistevano sicure evidenze sulla opportunità di eseguire o non eseguire il test in prima istanza, ma suggeriva comunque la necessità 1) di standardizzare preliminarmente la definizione di positività del test e 2) valutare ulteriormente la capacità del test di predire la risposta ai farmaci sequestranti gli acidi biliari ¹.

Un punto cruciale è la determinazione del *cut-off* adoperato per definire un test normale o patologico.

Diversi studi pubblicati negli ultimi anni indicano infatti che la risposta alla terapia varia in relazione al livello di *cut-off* utilizzato, anche se manca tuttora un accordo unanime su quale sia il valore ottimale per la diagnosi di BAM. Attualmente questo varia generalmente fra $\leq 5\%$ e $\leq 15\%$ ² e gli studi più autorevoli classificano il BAM in lieve, moderato e severo in base a un indice di ritenzione dell'acido ^{75}Se -tauroselcolico al 7° giorno rispettivamente $\leq 15\%$, $\leq 10\%$ e $\leq 5\%$ ^{3,4}.

In effetti, l'efficacia dei sequestranti gli acidi biliari sembra correlare con l'entità del malassorbimento, poiché oscilla fra il 74 e il 100% se il *cut off* è del 5%, ma si abbassa sensibilmente quando il valore adoperato è pari al 15% (risposta fra il 62 e l'86%) ⁵.

Per questo motivo alcuni considerano solo il 5 e il 10% come valori di *cut off* affidabili per la definizione di normalità/anormalità del test ². In ogni caso, la severità del BAM classificata con la scintigrafia permette al clinico di predire con una certa confidenza la risposta alla terapia e rappresenta un ottimo punto di partenza per monitorare l'evoluzione del trattamento ².

NOSTRA ESPERIENZA

Presso gli Spedali Civili di Brescia il test con SeHCAT è ormai in uso da oltre 25 anni e le principali indicazioni proposte nel corso degli anni '90 sono riportate nella figura 1.

Occorre peraltro sottolineare che le richieste, dopo aver subito un momentaneo rallentamento nei primi anni del 2000, sono invece sensibilmente aumentate nel corso degli ultimi anni.

Il costo di una capsula di SeHCAT è attualmente di circa 345 euro, mentre l'esecuzione dell'esame nel nostro Ospedale prevede un rimborso in solvenza di 192 euro in caso di "Studio dell'assorbimento metaboliti biliari" e di 396 euro per la

FIGURA 1

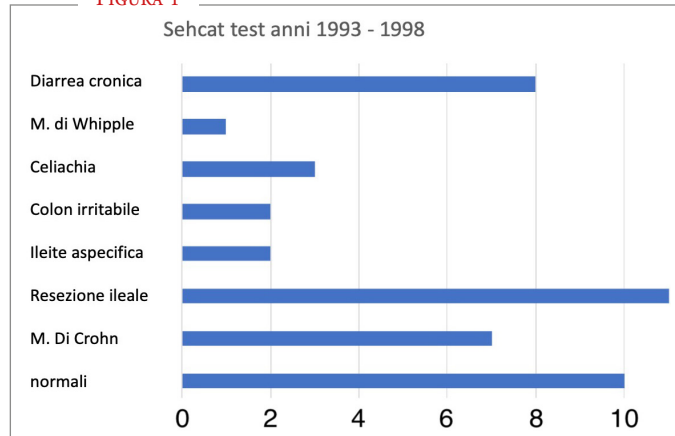


Figura 1. Principali indicazioni per l'esecuzione della scintigrafia con SeHCAT negli Spedali Civili di Brescia.

"Scintigrafia globale corporea con indicatore positivo".

Sotto il profilo tecnico, rispetto al protocollo standard, il paziente viene sottoposto nel nostro Centro anche ad una rilevazione basale prima della somministrazione del radiofarmaco (T0) e ad una acquisizione ulteriore a distanza di 3 giorni (secondo le modifiche proposte da Thomson et al ⁶).

Non manca inoltre una acquisizione attenta e ripetuta della radioattività ambientale che deve ovviamente essere sottratta alla determinazione finale.

CASO CLINICO N. 1

Ragazzo di 25 anni, obeso, sottoposto alcuni anni prima a colecistectomia per litiasi e colecistite gangrenosa, affetto da diarrea cronica di lunga data, abitualmente post-prandiale, mai notturna, caratterizzata da 6-7 scariche al dì, accompagnata da dolori addominali. La diarrea veniva parzialmente controllata dall'impiego, peraltro discontinuo, di sequestranti gli acidi biliari (colestiramina e, successivamente, colesevelam) associati ad antidiarroici. Non venivano riportate allergie, intolleranze alimentari o reflusso gastroesofageo.

L'esame, eseguito dopo la sospensione dei farmaci, ha dimostrato a distanza di 7 giorni un indice di riassorbimento $< 5\%$, espressione di un BAM di grado severo (figura 2).

CASO CLINICO N. 2

Uomo di 30 anni affetto da molti anni da episodi saltuari di diarrea, intervallati da periodi di remissione variabili da 7 a 15 giorni, etichettati pertanto come "colon irritabile". Sottoposto ad intervento per emorroidi e ragade anale, era risultato negativo per celiachia o altre intolleranze alimentari ed era stato sottoposto a colonscopia con biopsie, risultate negative.

Effettuava terapia con mesalazina, antidiarroici, fermenti lattici e antibiotici intestinali, ma senza apprezzabili miglioramenti. Il test ha dimostrato in questo caso un indice di ritenzione del 5% confermando il sospetto clinico di BAM (figura 3).

CASO CLINICO N. 3

Donna di 56 anni sottoposta 20 anni prima ad un intervento di chirurgia bariatrica che per molti anni non aveva determinato problemi a livello intestinale, fino alla comparsa avvenuta alcuni mesi prima di una diarrea cronica caratterizzata da 7-8 scariche al dì e accompagnata da un sensibile calo ponderale (oltre 20 kg nell'ultimo anno). La paziente era inoltre affetta da osteoporosi ed artrite reumatoide. Esami clinici e strumentali dimostravano la

Maria Beatrice Panarotto

presenza di steatosi epatica, microlitiasi renale, piccola ernia iatale, positività ad Hp, calcificazioni alla colecisti e il rilievo di una falda liquida a livello delle anse intestinali di sinistra. Una colonscopia aveva sollevato il sospetto di una colite infettiva o, in alternativa, di una malattia infiammatoria cronica in fase attiva, senza poter risolvere il dubbio.

La somministrazione di rifaximina, prescritta nel sospetto di una sindrome da *overgrowth* batterico, era risultata inefficace e la terapia in corso prevedeva l'assunzione di metotrexate (per l'artrite), sali minerali, fermenti lattici e colestiramina (16 g/die).

La SeHCAT in questo caso dimostrava già dopo tre giorni la completa eliminazione del tracciante, indicando la presenza di un BAM particolarmente severo che ha indotto i medici ad aumentare il dosaggio dei sequestranti gli acidi biliari (figura 4).

CASO CLINICO N. 4

Uomo di 33 anni, ex fumatore, bevitore sporadico, con pregressa epatite tipo A, affetto da malattia da reflusso gastroesofageo e iperuricemia, lamentava diarrea da 12 anni, ad andamento sporadico, ma successivamente peggiorata dalla comparsa di *discomfort* addominale, in seguito al quale era stato diagnosticato un colon irritabile.

Esami strumentali e di laboratorio indicavano la presenza di steatosi epatica, con iniziale aumento di transaminasi e γ GT, successivamente migliorati con la dieta e l'attività fisica. Veniva riportato un recente dimagrimento, di circa 10 kg, probabilmente correlato alla dieta. Il paziente assumeva saltuariamente fermenti lattici, integratori e colestiramina (12 g/die).

L'esecuzione del SeHCAT ha permesso in questo caso di documentare un indice di riassorbimento a 7 giorni del 13%, suggerendo l'opportunità di ridurre la dose di sequestranti gli acidi biliari. In seguito a tale provvedimento il paziente ha riportato un miglioramento stabile della sintomatologia (figura 5).

CASO CLINICO N. 5

Uomo di 37 anni che lamentava diarrea da 20 anni, caratterizzata da 4-5 scariche al dì, presenti sia durante che dopo i pasti, accompagnata da dolore addominale. Nell'anamnesi erano riportati una intolleranza al lattosio e la presenza di 2 polipi nella colecisti, documentati all'ecografia insieme alla presenza di "materiale corpuscolato nell'ileo terminale". Anche questo paziente era in terapia con colestiramina associata ad acido ursodesossilico, levosulpiride e vitamina D.

Il quesito clinico verteva sulla diagnosi differenziale fra colon irritabile, sindrome da *overgrowth* batterico o BAM, considerando peraltro che alla sospensione della terapia una settimana prima dell'esame la sintomatologia era nettamente peggiorata.

L'esecuzione del SeHCAT ha fornito in questo caso un indice di riassorbimento a 7 giorni pari al 30%, indicando pertanto la sicura assenza di un BAM e orientando l'ipotesi diagnostica sulla presenza di una sindrome da *overgrowth* batterico (figura 6).

A conferma di quanto suggerito dall'esperienza del nostro Centro, l'analisi retrospettiva di alcuni casi ha dimostrato che le caratteristiche cliniche del paziente, valutate ad esempio sulla base dell'entità del dimagrimento o del numero di scariche giornaliere, non sembrano correlate alla eziologia della diarrea e quindi non permettono, se considerate isolatamente, di orientare il medico verso una diagnosi precisa. Ciò dimostra che l'esecuzione del SeHCAT può essere assai preziosa, se non dirimente, per la diagnosi. Il test inoltre consente di adattare la terapia con i sequestranti gli acidi biliari, se questa è già stata instaurata, sulla base della gravità del malassorbimento osservato.

BIBLIOGRAFIA

1. Riemsma R, Al M, Corro Ramos I, et al. SeHCAT [Tauriselenocholic (selenium-75) Acid] for the Investigation of Bile Acid Malabsorption and Measurement of Bile Acid Pool Loss: A Systematic Review and Cost-Effectiveness Analysis. *Health Technol Assess* 2013;17:1-236.
2. Fani B, Bertani L, Paglianiti I, et al. Pros and Cons of the SeHCAT Test in Bile Acid Diarrhea: A More Appropriate Use of an Old Nuclear Medicine Technique. *Gastroenterol Res Pract* 2018;2097359.
3. Merrick MV, Eastwood MA, Ford MJ. Is bile acid malabsorption underdiagnosed? An evaluation of accuracy of diagnosis by measurement of SeHCAT retention. *BMJ* 1985;290:665-8.
4. Borghede MK, Schlutter JM, Agnholt JS, Christensen LA, Gormsen LC, Dahlerup JF. Bile acid malabsorption investigated by selenium-75-homocholic acid taurine ((75) SeHCAT) scans: causes and treatment responses to cholestyramine in 298 patients with chronic watery diarrhoea. *Eur J Intern Med* 2011;22:e137-e140.
5. Wedlake L, A'hern R, Russell D, Thomas K, Walters JRE, Andreyev HJN. Systematic review: the prevalence of idiopathic bile acid malabsorption as diagnosed by SeHCAT scanning in patients with diarrhoea-predominant irritable bowel syndrome. *Alim Pharmacol & Ther* 2009;30:707-17.
6. Notghi A, O'Brien J, Low CS, Thomson W. Measuring SeHCAT retention: a technical note. *Nucl Med Commun* 2011;32:960-6. ■

FIGURA 2

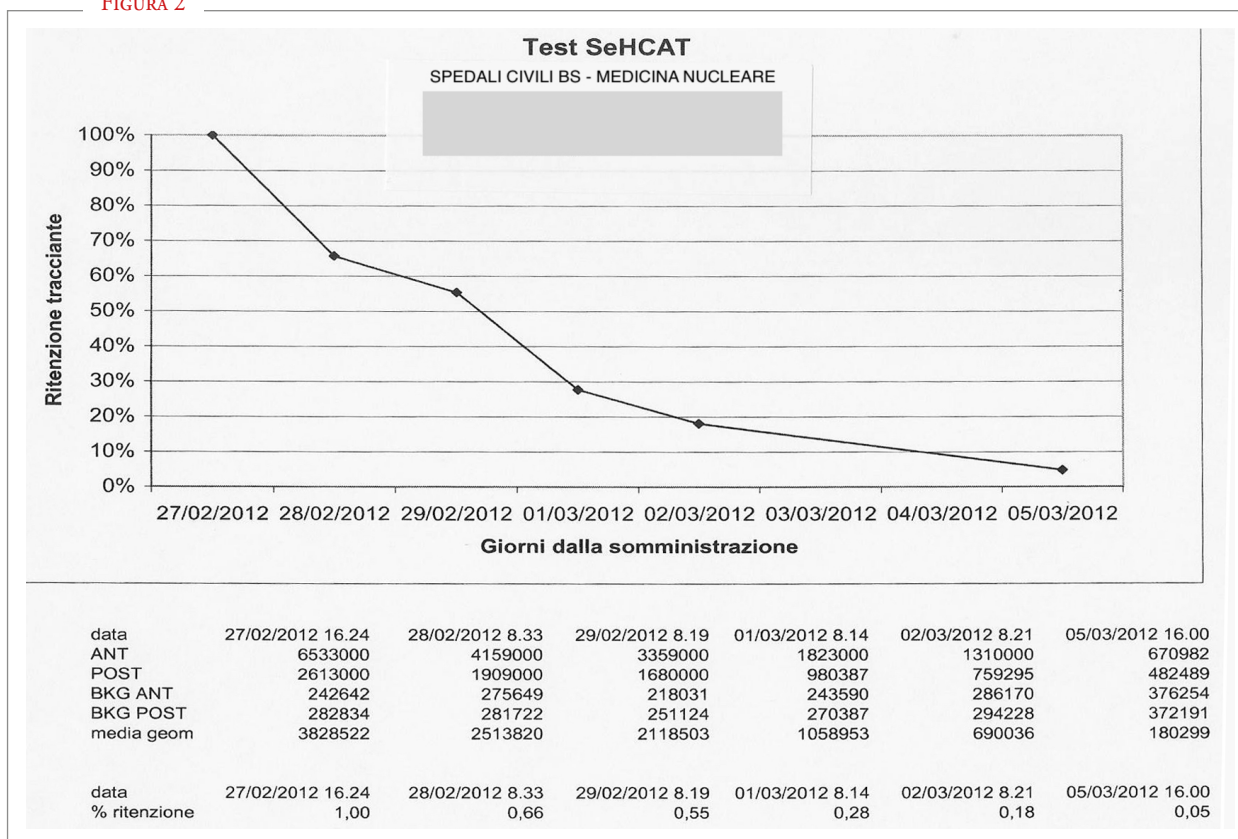


Figura 2. Caso Clinico N. 1

FIGURA 3

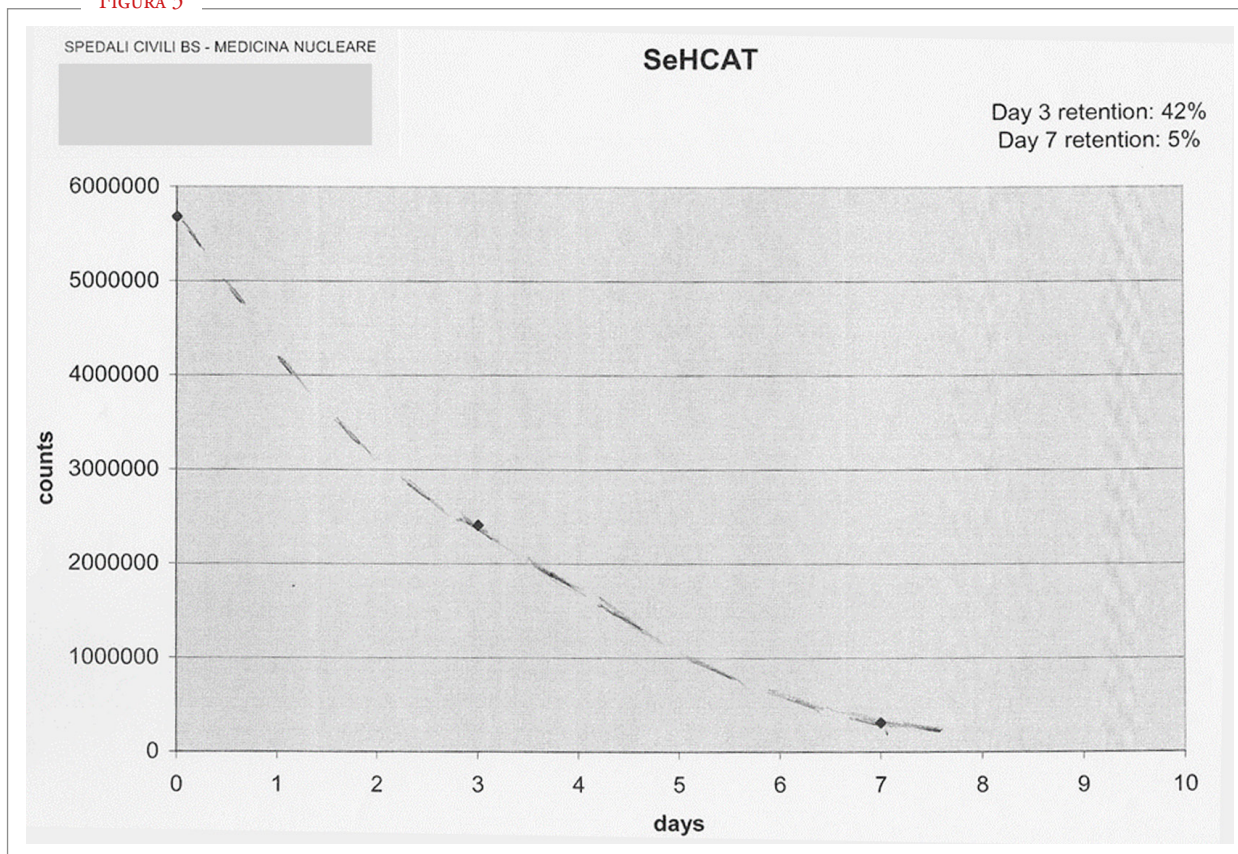


Figura 3. Caso Clinico N. 2

LA MEDICINA NUCLEARE *incontra* LA GASTROENTEROLOGIA

DIAGNOSI E TRATTAMENTO DELLA DIARREA DA MALASSORBIMENTO DEGLI ACIDI BILIARI

Maria Beatrice Panarotto

FIGURA 4

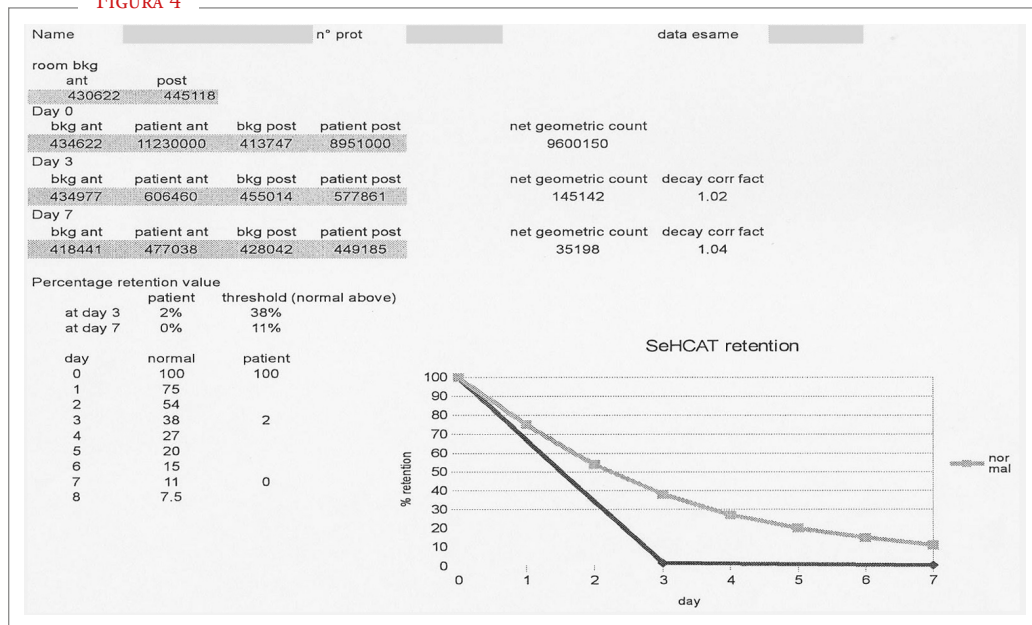


Figura 4. Caso Clinico N. 3

FIGURA 5

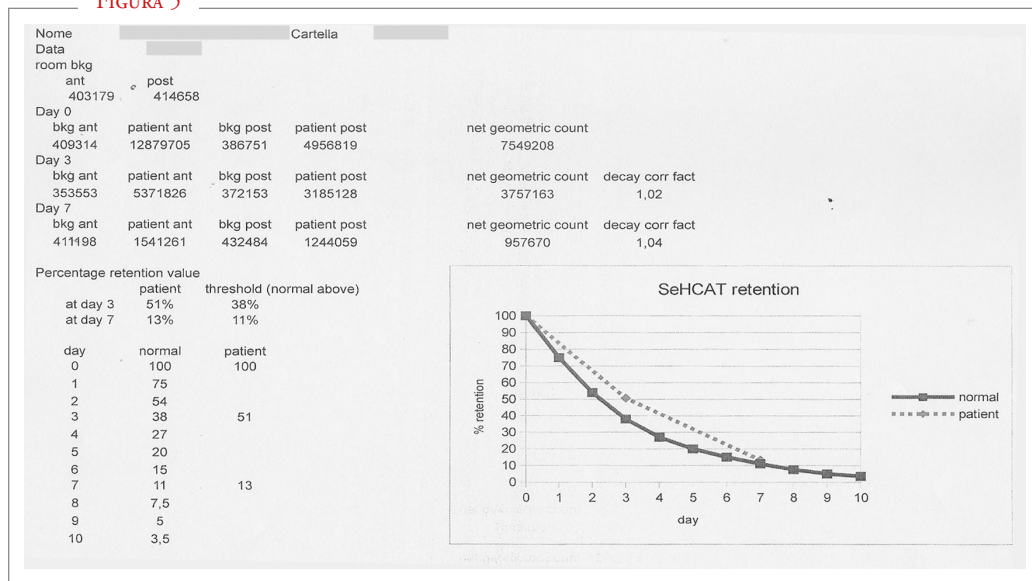


Figura 5. Caso Clinico N. 4

FIGURA 6

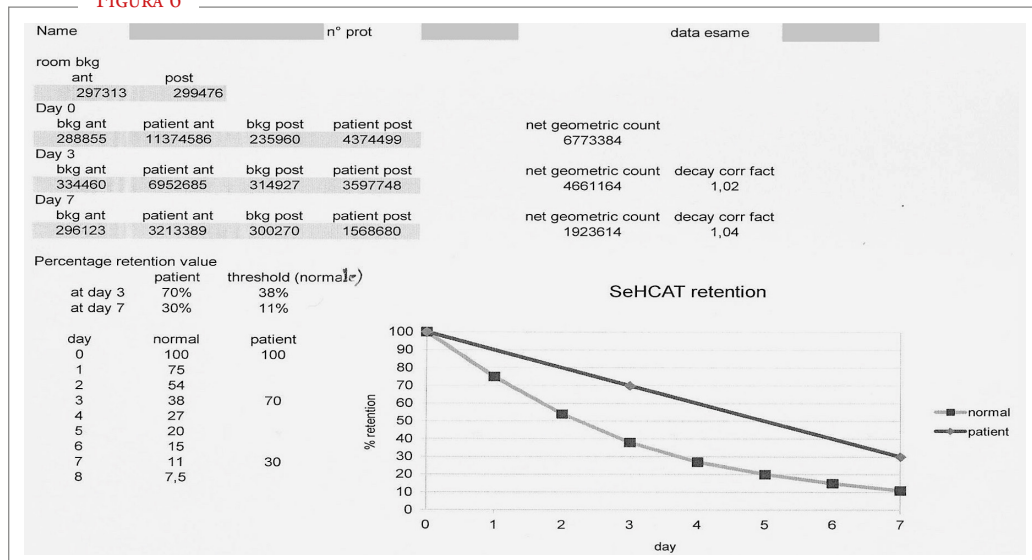


Figura 6. Caso Clinico N. 5

ESPERIENZA CLINICA

Duccio Volterrani

Centro Regionale di Medicina Nucleare
Dipartimento di Ricerca Traslationale
e delle Nuove Tecnologie in Medicina e Chirurgia
Università degli Studi di Pisa

L'esperienza clinica con la scintigrafia per lo studio del malassorbimento degli acidi biliari con acido tauroselcolico marcato con selenio-75 (^{75}Se) ha avuto inizio presso la UO di Medicina Nucleare dell'Azienda Ospedaliero-Universitaria Pisana nel 2016. La casistica è attualmente costituita da 82 pazienti con diarrea funzionale (DF) o sindrome dell'Intestino Irritabile variante diarroica (IBS-D), definite in base ai criteri di Roma IV. Di questi pazienti, 38 (46,3%) sono risultati positivi per malassorbimento degli acidi biliari dopo scintigrafia con acido ^{75}Se -tauroselcolico. L'elevata percentuale di diagnosi positive è chiara testimonianza del fatto che, grazie alla proficua collaborazione con i colleghi della UO di Gastroenterologia dell'Azienda Ospedaliero-Universitaria Pisana, è possibile effettuare una corretta selezione, su base clinica, dei pazienti candidati a questo tipo di esame diagnostico. Più in particolare, dei 38 pazienti identificati come positivi, 19 hanno mostrato un malassorbimento di grado lieve mentre l'altra metà ha mostrato un malassorbimento di grado moderato-grave. L'iter clinico-terapeutico seguito in questi pazienti è riassunto nella figura 1.

FIGURA 1

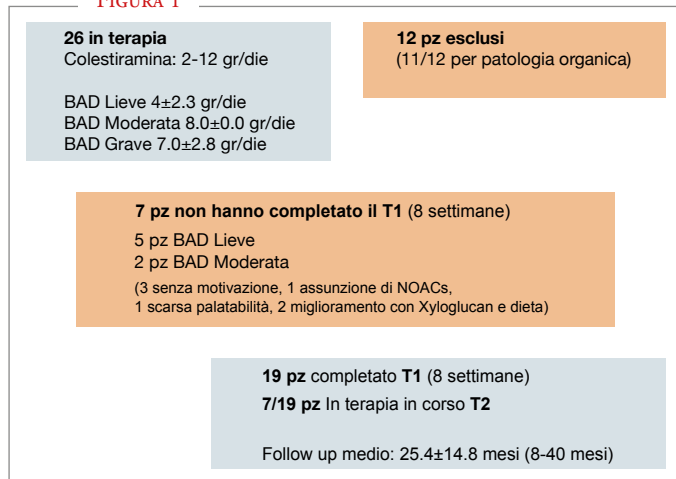


Figura 1. Gestione clinico-terapeutica dei pazienti identificati come positivi a malassorbimento degli acidi biliari con acido ^{75}Se -tauroselcolico (BAD = diarrea da acidi biliari).

Il protocollo utilizzato presso la nostra UO è un protocollo standard secondo il quale il paziente, a digiuno da almeno 4 ore, assume una capsula di radiofarmaco ed effettua una prima acquisizione della durata di pochi minuti mediante una gamma camera, sia sull'addome che in modalità *total body*, che viene poi ripetuta nelle medesime condizioni a distanza di 7 giorni. Per evitare interferenze con il test, l'eventuale assunzione di farmaci sequestranti gli acidi biliari o di lassativi viene interrotta prima del test (figura 2).

I valori di ritenzione del radiofarmaco a distanza di 7 giorni sono considerati normali se $>15\%$. È presente invece un malassorbimento di acidi biliari di tipo lieve per valori compresi tra 10-15%, moderato per valori tra 5-10% e grave per valori $<5\%$.

FIGURA 2

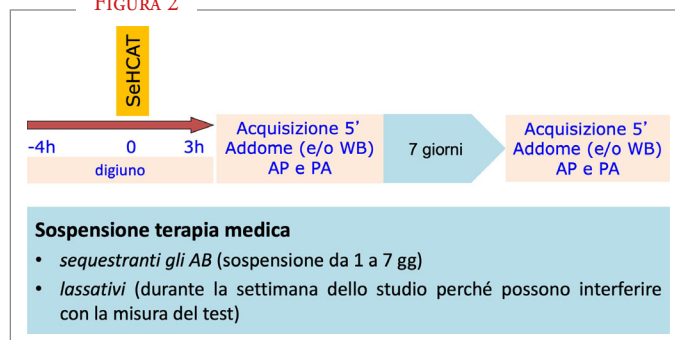


Figura 2. Protocollo di acquisizione della scintigrafia con acido ^{75}Se -tauroselcolico.

A titolo di esemplificazione dell'utilità clinica di questa metodica, riportiamo il caso di una donna di 46 anni, visitata presso l'ambulatorio di Gastroenterologia dell'Università di Pisa per la comparsa, da circa 7-8 mesi, di un alvo diarroico caratterizzato da 4-5 scariche al dì, associato a meteorismo, senza sangue nelle feci e in assenza di dolore addominale. La paziente riferiva, inoltre, un calo ponderale, sviluppatosi gradualmente nel corso degli ultimi 5 anni.

La paziente presentava in anamnesi un'immunodeficienza IgG ed IgA di tipo comune, gastrite atrofica, litiasi biliare, vitiligine e un ipotiroidismo subclinico. Dagli esami strumentali eseguiti in precedenza (colonscopia, TC dell'intestino tenue, entero-RM, EGDS) non emergevano reperti particolarmente significativi, se si eccettua la gastrite cronica atrofica, mentre gli esami ematochimici evidenziavano un'anemia sideropenica (sideremia 31 mcg/dl, ferritina 8 ng/ml) e una lieve ipercomplementemia (C4: 67 mg/dl; vn 10-40).

Sono stati pertanto consigliati il dosaggio della calprotectina fecale su tre campioni, una ecografia con studio delle anse intestinali, una colonscopia con biopsie random e una scintigrafia con acido ^{75}Se -tauroselcolico.

Quest'ultima ha evidenziato un grave malassorbimento di acidi biliari (indice di ritenzione di acido ^{75}Se -tauroselcolico $<3\%$) (figura 3) mentre dalla colonscopia con biopsie è emersa la presenza di una "colite microscopica collagenosica".

FIGURA 3

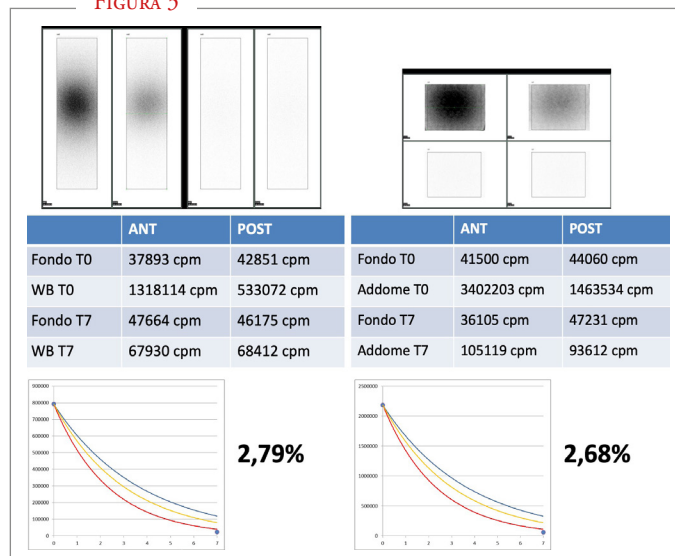


Figura 3. La scintigrafia con acido ^{75}Se -tauroselcolico mostra nella paziente una ritenzione a 7 giorni $<3\%$, indicativa di un grave malassorbimento di acidi biliari.

La diarrea da acidi biliari associata a colite microscopica di tipo collagenosico è una condizione clinica ben conosciuta, tutt'altro che rara, e la sua diagnosi è stata possibile solo associando alla colonscopia con biopsie la scintigrafia con acido ^{75}Se -tauroselcolico. La corretta individuazione con la scintigrafia della diarrea da acidi biliari potrà essere di aiuto per ottimizzare la terapia: infatti, alla paziente con diagnosi di colite microscopica di tipo collagenosico, attualmente in terapia con corticosteroidi, sulla base della risposta clinica, potranno essere inseriti nel piano terapeutico in modo mirato anche farmaci sequestranti gli acidi biliari.

PER APPROFONDIRE

1. Arasaradnam RP, Brown S, Forbes A, et al. Guidelines for the investigation of chronic diarrhoea in adults: British Society of Gastroenterology, 3rd edition. *Gut* 2018;67:1380-99.
2. Baena García A, Partida Palma F, García Martínez S, et al. (75) Se-Homocholic acid taurine scintigraphy ((75)SeHCAT®), a standard benchmark test in bile acid malabsorption? *Rev Esp Med Nucl Imagen Mol* 2019;38:305-11.
3. Black CJ, Ford AC. Rational Investigations in Irritable Bowel Syndrome. *Frontline Gastroenterol* 2019;11:140-7.
4. Fani B, Bertani L, Pagliani I, et al. Pros and Cons of the SeHCAT Test in Bile Acid Diarrhea: A More Appropriate Use of an Old Nuclear Medicine Technique. *Gastroenterol Res Pract* 2018;2097359.
5. Hoekman DR, Zeevenhooven J, D'Haens GR, Benninga MA. The prevalence of irritable bowel syndrome-type symptoms in inflammatory bowel disease patients in remission. *Europ J Gastroenterol & Hepatol* 2017;29:1086-90.
6. Merrick MV, Eastwood MA, Ford MJ. Is bile acid malabsorption underdiagnosed? An evaluation of accuracy of diagnosis by measurement of SeHCAT retention. *BMJ* 1985;290:665-8.
7. Riemsma R, Al M, Corro Ramos I, et al. SeHCAT [tauroselcholic (selenium-75) acid] for the investigation of bile acid malabsorption and measurement of bile acid pool loss: a systematic review and cost-effectiveness analysis. *Health Technol Assess* 2013;17:1-236.
8. Slattery SA, Niaz O, Aziz Q, Ford AC, Farmer AD. Systematic review with meta-analysis: the prevalence of bile acid malabsorption in the irritable bowel syndrome with diarrhoea. *Aliment Pharmacol Ther* 2015;42:3-11.
9. Summers JA, Peacock J, Coker B, et al. Multicentre prospective survey of SeHCAT provision and practice in the UK. *BMJ Open Gastro* 2016;3:e000091.
10. Valentin N, Camilleri M, Altayar O, et al. Biomarkers for bile acid diarrhoea in functional bowel disorder with diarrhoea: a systematic review and meta-analysis. *Gut* 2016;65:1951-9.
11. Vijayvargiya P, Camilleri M. Update on Bile Acid Malabsorption: Finally Ready for Prime Time? *Curr Gastroenterol Rep* 2018;20:10. ■

TERAPIA DELLA DIARREA DA ACIDI BILIARI

Rosario Cuomo

U.O.C. Gastroenterologia ed Endoscopia Digestiva
 Azienda Ospedaliera di Rilevanza Nazionale "Sant'Anna e San
 Sebastiano", Caserta.

Il malassorbimento degli acidi biliari (AB) è legato ad un difetto della circolazione enteroepatica degli AB primari, acido colico (CA) e acido chenodesossicolico (CDCA), che non vengono adeguatamente riassorbiti nell'ileo e raggiungono così in maggiore quantità il colon dove, attraverso meccanismi di deconiugazione e deidrossilazione, avviene la loro trasformazione in acido desossicolico (DCA) ed acido litocolico (LCA). I due AB secondari provocano un incremento della secrezione di fluidi per attivazione di processi di secrezione cellulare, aumento della permeabilità mucosa, secrezione di muco e inibizione dello scambio Cl/OH¹.

Sotto il profilo eziopatogenetico, esistono tre tipi di diarrea da acidi biliari (DAB), il primo dei quali si osserva classicamente in caso di resezione o bypass ileale o nella malattia di Crohn. Il secondo tipo, detto primitivo o idiopatico, non è associato ad una eziologia definita o alla presenza di alterazioni istologiche evidenti nell'ileo, mentre il terzo tipo riconosce cause diverse fra cui gli esiti di chirurgia del tratto gastrointestinale superiore

(es: la post-colecistectomia), la pancreatite cronica, la malattia celiaca, la sovracrescita batterica intestinale e l'enterite da raggi². Sulla base dei meccanismi fisiopatologici coinvolti nella sintesi e nella circolazione degli AB, i target di una strategia terapeutica razionale sono: 1) gli AB presenti all'interno del lume intestinale, 2) il loro riassorbimento a livello della cellula ileale e 3) la sintesi e la secrezione a livello epatocitario (figura 1)³.

Sequestranti degli acidi biliari

Una indagine condotta nel 2010 su un gruppo di gastroenterologi per conoscere le loro attitudini terapeutiche nella DAB ha rivelato che quasi la metà del campione intervistato impiegava la colestiramina⁴ che, insieme a colestipolo e, più recentemente, al colesevelam, appartiene al gruppo più importante di farmaci adoperati in questa condizione, i c.d. sequestranti degli acidi biliari, resine non digeribili che legano gli AB nell'intestino dando origine a un complesso insolubile che viene successivamente eliminato con le feci. Questa classe di farmaci è stata originariamente usata per ridurre i livelli di colesterolo nel sangue poiché, attraverso un meccanismo di feedback, il sequestro di AB nell'intestino determina una aumentata conversione a livello epatico di colesterolo in acidi biliari⁵. Colestiramina e colestipolo modificano la composizione della bile legando preferibilmente i due acidi più idrofobici, CDCA e DCA, laddove il colesevelam lega preferibilmente il CA che è maggiormente idrofilo.

FIGURA 1

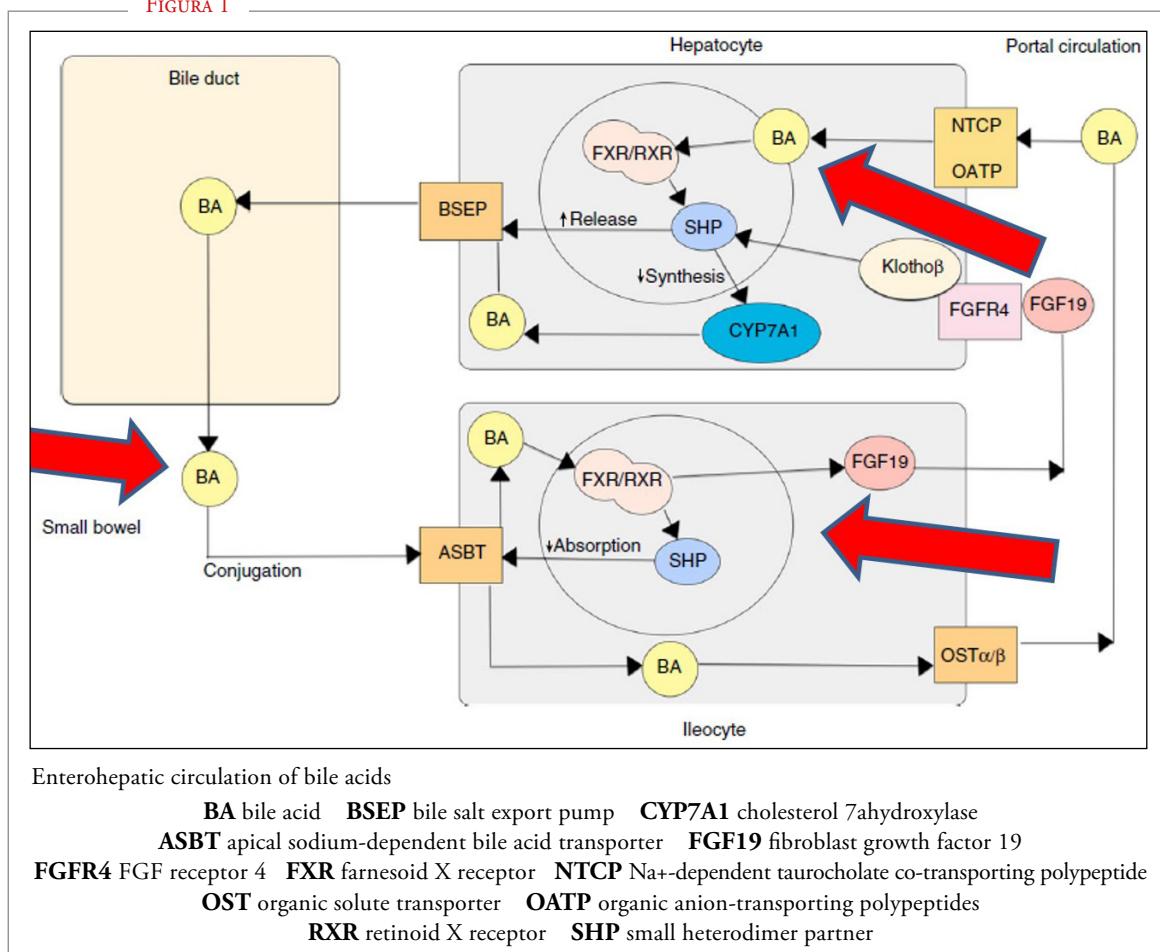


Figura 1. Target della terapia medica nel malassorbimento di AB. Modificato da³.

LA MEDICINA NUCLEARE *incontra* LA GASTROENTEROLOGIA

DIAGNOSI E TRATTAMENTO DELLA DIARREA DA MALASSORBIMENTO DEGLI ACIDI BILIARI

Rosario Cuomo

Secondo una recente revisione della letteratura ⁵ che ha esaminato 23 studi per un totale di 801 pazienti valutati prevalentemente mediante scintigrafia con ⁷⁵SeHCAT, la terapia con colestiramina determina una buona risposta clinica (definita attraverso la riduzione della diarrea, il miglioramento dei sintomi intestinali e della qualità di vita) in circa il 70% dei pazienti, mantenendo la risposta anche nel corso del follow-up. Nel 30% dei pazienti la terapia si rivela invece inefficace e viene quindi sospesa. In generale, non è stata osservata una associazione fra la severità clinica della DAB e la risposta alla colestiramina ⁶.

Assai meno studiato è invece il colestipolo che, secondo uno studio che lo ha utilizzato in un esiguo campione di pazienti dopo il fallimento di un trattamento di prima linea con colestiramina, determina un miglioramento della diarrea entro 1 settimana, mantenuto poi nei successivi 2 mesi ⁷.

Molto più interessante è invece il ruolo del colesevelam, che ha un meccanismo d'azione differente rispetto alla colestiramina ed è anche dotato di maggiore affinità e specificità per gli AB. Il farmaco è stato studiato complessivamente come terapia di prima linea in 24 pazienti affetti da sindrome dell'intestino irritabile variante diarroica (IBS-D) in un trial controllato randomizzato, rilevando clinicamente un miglioramento della consistenza delle feci e, soprattutto, del transito intestinale (figura 2).

Tale miglioramento era più evidente nei pazienti con più elevati livelli basali di C4 che, come è noto, rappresenta un buon indice della sintesi di AB ⁸.

I benefici clinici di colesevelam sono stati confermati in un altro studio retrospettivo su 45 pazienti neoplastici affetti

FIGURA 2

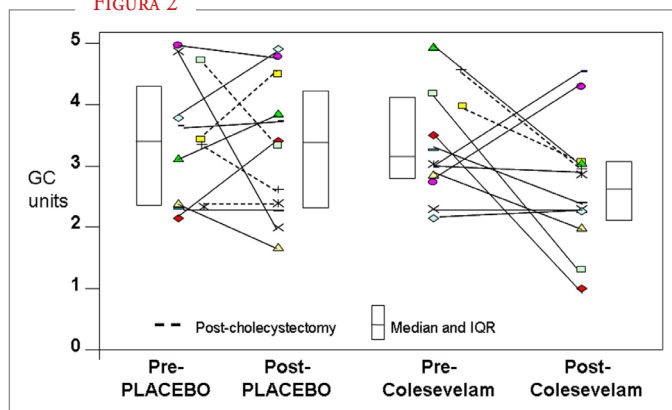


Figura 2. Efficacia di colesevelam sul transito intestinale e le caratteristiche delle feci in pazienti con DAB. Modificato da ⁸.

da DAB, spesso correlata alle terapie anti-tumorali, molti dei quali avevano assunto in prima linea colestiramina senza ottenere apprezzabili benefici.

I dati dello studio dimostrano che con colesevelam il miglioramento della diarrea, della steatorrea, della urgenza, del dolore addominale e della incontinenza oscilla fra il 65 e l'83% ⁹. Vantaggi, svantaggi e modalità d'uso dei tre farmaci considerati sono sintetizzati in tabella 1, ricordando che per colestipolo e colesevelam sono necessari ulteriori studi su popolazioni più ampie per meglio definirne il ruolo in questa patologia.

TABELLA 1

TREATMENT	ADVANTAGES	DISADVANTAGES	DOSAGE RANGE AND SCHEDULE
Colestyramine	- Most studied and established treatment - Appears to be effective in high proportion of patients.	- Can be poorly tolerated due to unpalatability and abdominal side effects (come in powders) - May reduce the bioavailability of co-administered agents and fat-soluble vitamins (levels therefore need to be monitored and supplemented where necessary)	4 g daily initially, increased by 4 g at weekly intervals (in 1-4 divided doses) to max. 36 g daily - Other drugs should be taken 1 h before or 4-6 h after
Colestipol	May be an effective alternative in those who cannot tolerate taste of colestyramine	- Not traditionally indicated and no large-scale studies to date - Can be poorly tolerated due to unpalatability (come in granules) and abdominal side effects - May reduce the bioavailability of co-administered agents and fat-soluble vitamins (levels therefore need to be monitored and supplemented where necessary)	5 g daily initially, increases in 5 g increments every 1 month to max. 30 g daily - Other drugs should be taken 1 h before or 4-6 h after
Colesevelam	- Available in tablet form - May have improved tolerability - Apparent lack of effect on the bioavailability of co-administered agents	- Not licensed for BAM - No large-scale studies to date - Tablets are large in size - Rather expensive compared with other bile acid sequestrants if administered at low dose	3.75 g daily in 1-2 divided doses; max. 4,375 g daily

Tabella 1. Vantaggi, svantaggi e modalità d'uso dei tre principali farmaci sequestranti gli acidi biliari.

Antidiarroici

Sull'impiego degli antidiarroici convenzionali esiste tuttora una scarsa letteratura. I pochi dati disponibili indicano che essi sono complessivamente meglio tollerati dei sequestranti degli acidi biliari, non hanno effetti sulla biodisponibilità di eventuali farmaci adoperati in co-somministrazione e sono relativamente poco costosi. Uno studio, piuttosto datato, sulla loperamide in pazienti neoplastici affetti da DAB post-attinica, riporta una efficacia sui sintomi del 50% circa ¹⁰.

Idrossido di alluminio

Può avere un ruolo nella terapia della DAB anche l'idrossido di alluminio, tradizionalmente usato in terapia come antiacido, ma in grado di legare efficacemente gli AB nell'intestino e quindi ridurne l'assorbimento con conseguente maggiore eliminazione nelle feci. Analogamente agli antidiarroici convenzionali, il farmaco è meglio tollerato e meno gravato da effetti collaterali rispetto alla colestiramina, ma non esistono studi su larga scala sulla sua efficacia nella DAB ¹¹.

Dietoterapia

Per quanto riguarda le misure di ordine dietetico, esiste una certa evidenza che una dieta elementare povera di grassi può incrementare l'escrezione fecale di AB nella malattia di Crohn ¹², ma l'efficacia di questo provvedimento trova il suo limite nella probabile scarsa compliance dei pazienti ad una dieta di questo tipo, oltre che nella mancanza di studi su larga scala.

Acido obeticolico

Interessante infine è il ruolo dell'acido obeticolico, analogo semisintetico del CDCA e agonista selettivo del recettore X farnesoide (FXR), recettore nucleare espresso nel fegato e nell'intestino. Il CDCA è il ligando naturale per FXR che ha un ruolo chiave nella sintesi e nella circolazione enteroepatica degli AB: l'attivazione di FXR da parte dell'acido obeticolico inibisce dunque la sintesi di AB negli epatociti a partire dal colesterolo e ne aumenta l'eliminazione dal fegato, determinando in ultima analisi una riduzione complessiva del pool circolante ¹³.

Il farmaco svolge pertanto un ruolo "epatoprotettivo" nei confronti dei possibili effetti tossici derivanti dall'accumulo di AB nel fegato e per questo motivo trova indicazione in pazienti affetti da: 1) cirrosi biliare primitiva 2) steatosi associata al diabete, 3) steatoepatite non alcolica e 4) (probabilmente) DAB.

Un recentissimo studio dimostra che la terapia con acido obeticolico in 3 gruppi di pazienti affetti da DAB (primaria con ⁷⁵SeHCAT <15%, secondaria a Crohn con resezione ileale e idiopatica cronica con ⁷⁵SeHCAT >15) riduce la produzione di AB (misurata direttamente e attraverso i biomarker FGF 19 e C4) e determina un miglioramento delle caratteristiche delle feci e del numero di scariche giornaliere in tutti i tipi di diarrea considerati (tabella 2) ¹⁴.

TABELLA 2

	Weekly number of stools			Mean stool form (BSFS)			Stool index*		
	W2	W4	P	W2	W4	P	W2	W4	P
Primary BAD									
n = 10	23	14	0.03	5.2	4.3	0.05	113	76	0.005
	11-27	9-27		4.5-5.6	4.0-4.8		81-144	44-104	
Secondary BAD									
n = 10	23	17	0.17	6.0	5.6	0.04	132	127	0.03
	14-44	17-42		5.3-6.9	4.6-6.7		72-473	47-321	
Resection <45 cm	17	12	0.03	5.7	5.2	0.02	95	62	0.02
n = 7	15-29	10-27		4.4-6.2	4.2-6.0		71-202	42-166	
Idiopathic									
n = 7†	15	18	0.31	4.9	4.9	0.74	96	83	0.61
	11-17	13-19		4.3-5.9	4.1-5.0		69-100	65-101	
Overall									
n = 27	17	17	0.12	5.4	4.9	0.01	100	83	0.0007
	11-28	11-27		4.5-6.0	4.1-5.3		72-151	49-118	
Values are medians and IQR. Week 2 (W2) and week 4 (W4) values were compared by Wilcoxon paired rank tests. BSFS = Bristol Stool Form Scale. Significant values (P < 0.05) are in bold.									
* The stool index = ([weekly stool frequency × mean BSFS] + loperamide use [weekly mg × 3]).									
† One patient did not return diaries that could be analysed.									

Tabella 2. Variazioni dei sintomi clinici rispetto al basale dopo trattamento con acido obeticolico a distanza di 2 e 4 settimane. *Modificato da* ¹⁴.

Per concludere, il bagaglio terapeutico a disposizione del medico per il trattamento della DAB è attualmente ampio, anche se per alcuni farmaci, per esempio gli antidiarroici convenzionali, gli effetti documentati sono relativamente scarsi, mentre per altri (acido obeticholico) sono necessari ulteriori studi. Laddove è possibile individuare una causa sottostante (per esempio, la malattia di Crohn) la terapia deve necessariamente essere indirizzata alla condizione specifica identificata, mentre per gli altri pazienti, per i quali non ci sono cause ancora ben stabilite o trattabili, restano ancora ampie prospettive di ricerca.

BIBLIOGRAFIA

1. Johnston I, Nolan J, Pattni SS, Walters JR. New insights into bile acid malabsorption. *Curr Gastroenterol Rep* 2011;13:418-25.
2. Pattni S, Walters JR. Recent advances in the understanding of bile acid malabsorption. *Br Med Bull* 2009;92:79-93.
3. Mottacki N, Simrén M, Bajor A. Review article: bile acid diarrhoea - pathogenesis, diagnosis and management. *Aliment Pharmacol Ther* 2016;43:884-98.
4. Khalid U, Lalji A, Stafferton R, Andreyev J. Bile acid malabsorption: a forgotten diagnosis? *Clin Med* 2010;10:124-6.
5. Wilcox C, Turner J, Green J. Systematic review: the management of chronic diarrhoea due to bile acid malabsorption. *Aliment Pharmacol Ther* 2014;39:923-39.
6. Borghede MK, Schlütter JM, Agnholt JS, Christensen LA, Gormsen LC, Dahlerup JF. Bile acid malabsorption investigated by selenium-75-homocholic acid taurine (75SeHCAT) scans: causes and treatment responses to cholestyramine in 298 patients with chronic watery diarrhoea. *Eur J Intern Med* 2011;22:e137-40.
7. Ung KA, Gillberg R, Kilander A, Abrahamsson H. Role of bile acids and bile acid binding agents in patients with collagenous colitis. *Gut* 2000;46:170-5.
8. Odunsi-Shiyanbade ST, Camilleri M, McKinzie S, et al. Effects of chenodeoxycholate and a bile acid sequestrant, colestevlam, on intestinal transit and bowel function. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2010;8:159-65.
9. Wedlake L, Thomas K, Lalji A, Anagnostopoulos C, Andreyev HJ. Effectiveness and tolerability of colestevlam hydrochloride for bile-acid malabsorption in patients with cancer: a retrospective chart review and patient questionnaire. *Clin Ther* 2009;31:2549-58.
10. Valdés Olmos R, den Hartog Jager F, Hoefnagel C, Taal B. Effect of loperamide and delay of bowel motility on bile acid malabsorption caused by late radiation damage and ileal resection. *Eur J Nucl Med* 1991;18:346-50.
11. Sali A, Murray WR, MacKay C. Aluminium hydroxide in bile-salt diarrhoea. *Lancet* 1977;2:1051-3.
12. Koga T, Nishida T, Miwa H, et al. Effects of dietary butter fat on fecal bile acid excretion in patients with Crohn's disease on elemental diet. *Dig Dis Sci* 1984;29: 994-9.
13. Hofmann AF. Chronic diarrhea caused by idiopathic bile acid malabsorption: an explanation at last. *Expert Rev Gastroenterol Hepatol* 2009;3:461-4.
14. Walters JR, Johnston IM, Nolan JD, Vassie C, Pruzanski ME, Shapiro DA. The response of patients with bile acid diarrhoea to the farnesoid X receptor agonist obeticholic acid. *Aliment Pharmacol Ther* 2015;41:54-64. ■

LA MEDICINA NUCLEARE *incontra* LA GASTROENTEROLOGIA
DIAGNOSI E TRATTAMENTO DELLA DIARREA DA MALASSORBIMENTO DEGLI ACIDI BILIARI

Proceedings • Evento Formazione a Distanza ECM 352-301502

Coordinamento Emanuela Crescini

Indirizzo per la corrispondenza info@messagginternational.org

Segreteria Organizzativa

Messaggi International Publisher & Events s.r.l.

Viale Piave 40/b - 20129 Milano

Codice Fiscale e Partita IVA 10084510964 - C.C.I.A.A. Milano R.E.A. n. 2503770

Tel. +39 349 7292510 +39 333 6230140

Provider ECM n. 352

Ideas Group s.r.l.

Viale Santo Spirito 11 - 50125 Firenze

Codice Fiscale e Partita IVA IT05237260483 - C.C.I.A.A. Firenze R.E.A. n. 531295

Tel. +39 055 2302663

© Copyright 2020 MESSAGGI INTERNATIONAL PUBLISHER & EVENTS s.r.l. - Viale Piave 40/B - 20129 Milano

Tutti i diritti riservati. Vietata la riproduzione

