



Publicazione 44

Estratto da:

Volume IX - N. 9

Settembre 1988

il giornale
di chirurgia

L'interessamento
dell'apparato digerente
nella sclerodermia:
una rara causa
di pseudo-ostruzione
intestinale

A. RACALBUTO, B. SCILLETTA, I. DI CARLO,
G. LI DESTRI, G. TROMBATORE, T. PONTILLO,
L. SUCCI, A. DI CATALDO, S. PULEO



CIC EDIZIONI INTERNAZIONALI

Via L. Spallanzani, 11 - 00161 Roma

L'interessamento dell'apparato digerente nella sclerodermia: una rara causa di pseudo-ostruzione intestinale

A. RACALBUTO, B. SCILLETTA, I. DI CARLO, G. LI DESTRI, G. TROMBATORE, T. PONTILLO, L. SUCCI, A. DI CATALDO, S. PULEO

RIASSUNTO: L'interessamento dell'apparato digerente nella sclerodermia: una rara causa di pseudo-ostruzione intestinale.

A. RACALBUTO, B. SCILLETTA, I. DI CARLO, G. LI DESTRI, G. TROMBATORE, T. PONTILLO, L. SUCCI, A. DI CATALDO, S. PULEO.

Gli Autori descrivono un caso di pseudo-ostruzione intestinale in corso di sclerodermia, discutendo gli aspetti funzionali nel coinvolgimento dell'apparato digerente e concludono che bisogna evitare, una volta diagnosticata la malattia sistemica, un intervento chirurgico non necessario.

SUMMARY: Scleroderma as a cause of intestinal pseudo-obstruction: a case report.

A. RACALBUTO, B. SCILLETTA, I. DI CARLO, G. LI DESTRI, G. TROMBATORE, T. PONTILLO, L. SUCCI, A. DI CATALDO, S. PULEO

The Authors report a case of intestinal pseudo-obstruction in a sclerodermic patient. They discuss clinical and therapeutic problems related to the intestinal tract involvement with the disease and conclude that when the systemic nature of the disease has been diagnosed, an unnecessary operation should be avoided.

KEY WORDS: Sclerodermia - Pseudo-ostruzione intestinale.
Scleroderma - Intestinal pseudo-obstruction.

Premessa

La sclerosi sistemica progressiva, o più comunemente sclerodermia, è una malattia caratterizzata dall'abnorme aumento del connettivo fibroso in vari organi ed apparati, prevalentemente cute e sottocute, con frequente interessamento anche del tratto gastrointestinale.

Le manifestazioni sclerodermiche dell'apparato digerente interessano nel 50% dei casi l'esofago, ma il canale alimentare può essere sede della malattia in ogni suo tratto. Il coinvolgimento dello stomaco, dell'intestino tenue e del colon avviene in percentuale minore ed in genere si verifica nella malattia conclamata.

La sintomatologia digestiva lamentata dai pazienti può essere a volte di tale intensità da assumere caratteri d'urgenza chirurgica e solo il riconoscimento del coinvolgimento intestinale da parte della malattia sistemica consente di evitare un intervento chirurgico del tutto inutile.

La personale esperienza di un paziente giunto con i sintomi e i segni di un addome acuto rivelatosi una

pseudo-ostruzione intestinale su base sclerodermica ci ha indotti ad una revisione delle manifestazioni funzionali della sclerodermia a carico dell'apparato digerente.

Caso clinico

Il paziente, L.B.C., 74 anni, presentava al momento del ricovero alvo chiuso a feci e a gas, vomito, dolori addominali di tipo colico, meteorismo diffuso; una radiografia diretta dell'addome evidenziava una dilatazione gassosa delle anse del tenue senza livelli idroaerei e soprattutto una notevole dilatazione del colon. Una prima indagine anamnestica non metteva in luce malattie degne di nota o attinenti l'attuale sintomatologia, ma la presenza di acrocianosi nasale, anelasticità ed amimia del viso, turbe vasomotorie alle mani (fenomeno di Raynaud) ed il racconto di una disfagia insorta da qualche anno, eruttazioni, rigurgiti acidi e piroso retrosternale ci fecero avanzare il sospetto di una collagenopatia sclerodermica in cui sembrava prevalere l'interessamento intestinale con una pseudo-ostruzione del colon in atto. Il sospetto diagnostico ci consigliò un atteggiamento di attesa; il paziente venne reidratato, fu posizionato un sondino nasogastrico e l'obiettività addominale migliorò progressivamente fino all'apertura dell'alvo a feci e a gas tre giorni dopo il ricovero.

In una fase successiva iniziammo uno studio mirato al riconoscimento della malattia sclerodermica con particolare riguardo alle sue manifestazioni intestinali. Gli esami di laboratorio, oltre ad aumento della V.E.S. ed ipocomplementemia, evidenziarono la presenza di anticorpi antinucleari (ANA 1:320), idrossiprolinuria nelle urine delle 24 ore (30mg; v.n. 12-20mg/24h). Lo studio radiografico dell'appara-

to digerente mise in evidenza una dilatazione del terzo medio ed inferiore dell'esofago, assenza di peristalsi esofagea, rigidità dello stomaco con atteggiamento tubuliforme ed allungamento del tempo di transito intestinale con visualizzazione del cieco alla 26^a ora, colon distonico con diverticoli sigmoidi.

L'esofagogastroduodenoscopia confermò la dilatazione del terzo medio dell'esofago con segni di esofagite e il restringimento gastrico con rigidità parietale. La colonscopia documentò la dilatazione del viscere e la presenza dei diverticoli sigmoidi. I prelievi biotici, oltre ad erosioni superficiali ed atrofia parcellare della mucosa rettale e colica con riduzione dell'attività mucipara dell'epitelio ghiandolare, rilevarono atrofia muscolare con infiltrazione di collagene. Lo studio del paziente si concluse con una biopsia cutanea (mano) che dimostrò depositi di collagene nel derma e nei vasi, con notevole ispessimento della parete di questi ultimi.

All'indagine manometrica dell'esofago furono riscontrati i segni caratteristici della sclerodermia: assenza di coordinazione peristaltica nei due terzi distali (muscolatura liscia), bassa ampiezza delle onde motorie, notevole riduzione della pressione del L.E.S.

Discussione

La sclerosi sistemica progressiva (S.S.P.) è una malattia che può presentarsi in diverse forme cliniche: acrosclerosi, sclerodermia diffusa, sclerodermia a chiazze multiple. Colpisce prevalentemente il sesso femminile in un'età compresa tra la quinta e la sesta decade di vita, ma può anche osservarsi prima dei trent'anni o al di sopra dei sessanta.

L'esofago è il tratto del canale alimentare maggiormente interessato dalla malattia. I segni clinici della sua compromissione si riscontrano nel 50% dei casi, ma spesso, ciononostante, questi pazienti sono asintomatici, mentre gli esami strumentali ne indicano il coinvolgimento nel 90% dei casi.

I sintomi vanno dalla disfagia alla piroisi retrosternale, la prima da attribuire a perdita della capacità propulsiva esofagea sugli ingestivi, la seconda al reflusso gastrico che arriva in un esofago con turbe di tipo peristaltico per l'alterazioni muscolari e con perdita capacità di «clearance».

Per poter meglio spiegare le alterazioni motorie esofagee è necessario prendere in esame i reperti anatomopatologici osservabili nella malattia in fase conclamata che riguardano sia la muscolatura e la sottomucosa sia i vasi. Si riscontra così fibrosi di vario grado fino all'atrofia, diminuzione del numero e restringimento del lume dei piccoli vasi per proliferazione concentrica dell'intima, ispessimento della membrana basale ed iperplasia della media con deposizione perivascolare di collagene.

Le alterazioni muscolari sono quindi dovute sia ad ischemia del tessuto muscolare e nervoso conseguente alle alterazioni vascolari sia ad atrofia muscolare secondaria all'aumento del collagene che ingloba anche le fibre nervose.

Questi due eventi possono riscontrarsi in due momenti diversi e comunque evolutivi della malattia. Gli esami strumentali che permettono di evidenziare l'interessamento esofageo nella sclerodermia sono:

- esofagogramma con pasto baritato;
- manometria e pH-metria;
- esofagoscopia.

La sorveglianza a distanza va eseguita con esami endoscopici e prelievi biotici. Per uno studio funzionale delle alterazioni morfologiche descritte si ricorre ad esame manometrico e la diminuzione pressoria con discinesia del L.E.S. è il primo segno di rilievo, associato ad incoordinazione dell'attività motoria, contrazioni deboli ed inefficaci, ma comunque mai onde peristaltiche nei due terzi inferiori del viscere.

L'attività ed i valori pressori dello sfintere esofageo superiore (S.E.S.), sono in genere regolari, ma qualche Autore ne ha constatato il decremento. Sec. Krejs il riscontro di ipotonia del L.E.S. e discinesia dei due terzi inferiori dell'esofago, con conservazione della contrattilità della muscolatura striata è quadro patognomnico dell'esofagopatia sclerodermica.

Lo stomaco si presenta ipototonico con ristagno anche notevole, quest'ultimo conseguenza di un elevato allungamento del tempo di svuotamento gastrico, responsabile della piroisi e del senso di tensione epigastrica lamentati da tali pazienti.

Lo studio della funzionalità motoria gastrica è importante poiché la stasi ed il reflusso duodeno-gastrico possono condizionare l'entità e la lesività del reflusso gastroesofageo. Per indagare tale funzione si ricorre ad esame manometrico gastro-duodenale e test di svuotamento gastrico con gamma camera, metodica in grado di rilevare la stasi gastrica ed utile anche per lo studio non invasivo del reflusso duodeno-gastrico.

A livello duodenale la lesione morfologica interessa la via nervosa e la muscolatura liscia; infatti distendendo il duodeno con acqua tiepida non si riscontra un aumento dei potenziali d'azione (spikes): ciò fa pensare ad un'alterazione dei riflessi intrinseci da coinvolgimento della via colinergica. Quadro simile si rileva dopo somministrazione di secretina o pentagastrina. Cohen, somministrando questi ormoni a pazienti sclerodermici, ha notato che alcuni presentavano aumento degli spikes come i soggetti normali, mentre altri (50%) non rispondevano. Il gruppo dei responders aveva una minore incidenza di dilatazione duodenale e di steatorrea ed una più alta pressione del L.E.S. rispetto ai non responders; questi ultimi invece andavano incontro a dilatazione duodenale e steatorrea per alterazione del sistema di attivazione neuronale; da ciò si evince che anche a livello duodenale le anomalie neurali e della muscolatura liscia insieme contribuiscono alla genesi dei sintomi come nell'esofago.

Il coinvolgimento ileale nella S.S.P. viene evidenziato all'indagine radiografica da un allungamento abnorme del tempo di transito con dilatazione diffusa e affastellamento delle valvole conniventi che appaiono ristrette.

Tale quadro, secondo i dati della letteratura, si osserva nel 40% dei pazienti.

La dilatazione e l'alterazione dell'attività peristaltica conducono alla stasi del contenuto intestinale con eccessiva proliferazione batterica, il cui corrispettivo clinico è dato da turbe croniche quali distensione addominale, dolori di tipo colico, turbe dell'alvo con stipsi, diarrea o steatorrea fino alla grave costipazione che può

simulare un ileo dinamico. La stasi intestinale causa una rapida moltiplicazione batterica che può esitare in una sindrome di malassorbimento. I batteri anaerobi deconjugano i sali biliari con interruzione del circolo enteroepatico e diminuzione della concentrazione totale degli stessi nella porzione prossimale del piccolo intestino; conseguentemente si ha formazione di micelle inadeguate, peggioramento della digestione, solubilizzazione ed assorbimento dei lipidi. In tali casi l'antibiototerapia può dimostrarsi efficace, ma il malassorbimento può non essere completamente corretto e la steatorrea persistere, suggerendo così che la crescita batterica non è il solo fattore da chiamare in causa. Difatti, pur apparendo normali la struttura dei villi e la morfologia delle cellule epiteliali, si riscontra sclerosi perigliandolare ed incapsulamento delle ghiandole di Brunner ad opera del collagene che infiltra anche la muscolaris mucosae. Se questi pazienti non riescono ad utilizzare quantità adeguate di elementi nutritivi, anche con la somministrazione di diete elementari, nei casi più gravi, per evitare inanizione e morte da causa infettiva, si ricorre a N.P.T.

Un regime metabolico stabile richiede da 30 a 40 Kcal/Kg/die ed 1gr/Kg/die di aminoacidi con aggiunta di adeguata concentrazione di elettroliti, vitamine, sali minerali ed emulsioni lipidiche; queste ultime debbono fornire il 30% delle calorie giornaliere.

La localizzazione colica, infine, oscilla tra il 20 e il 50%. Il clisma a doppio contrasto è la prima metodica di studio; oltre la dilatazione, è frequente osservare diverticoli con ampio colletto ubicati principalmente nell'ascendente e nel trasverso. Si ipotizza che insorgano in aree di atrofia della muscolatura. Segno clinico è la stipsi ostinata che può arrivare alla pseudo-ostruzione intestinale, spiegabile come conseguenza dell'ischemia per fibrosi delle arteriole di piccolo calibro, che è incapace di provocare un infarto intestinale, ma può condurre ad atrofia muscolare e pseudo-ostruzione. L'improvvisa distensione addominale con dolori crampiformi, nausea e vomito simula un addome acuto che talvolta può indurre ad un intervento chirurgico non necessario.

* * *

Il meccanismo patogenetico della malattia non è conosciuto e attualmente si ipotizza che alla base del fenomeno possa esserci una mutazione genica dei fibroblasti. Le manifestazioni cliniche sono comunque da attribuire all'interferenza che l'eccessiva sintesi e deposizione di collagene ha con la funzionalità degli organi. La

terapia deve pertanto prevedere l'impiego di farmaci che controllino l'eccessiva deposizione di collagene. I preparati usati sono la D-penicillamina e la Colchicina.

La D-penicillamina interferisce con il processo di maturazione del collagene per cui se ne dovrebbe prevenire l'ulteriore deposito nella malattia in fase attiva; agisce inoltre riducendone la sintesi. Gli studi controllati hanno dimostrato che nessun effetto benefico si ha nei pazienti in remissione o con decorso lento della malattia. Jimenez ha indicato dei criteri di ammissione alla terapia che sono:

- malattia insorta da meno di sedici mesi;
- assenza di decorso fulminante.

Il dosaggio va da 250mg/die come attacco, aumentando gradualmente fino a raggiungere alla sesta settimana i 1500mg/die; solo quando si raggiunge questa dose si ha la regressione dei sintomi. Gli eventuali effetti collaterali vanno controllati con il monitoraggio ematologico, della funzione epatica e renale ogni due settimane; le complicanze tossiche regrediscono prontamente con la sospensione del farmaco. La suddetta terapia va integrata con vit. B6 poiché la D-penicillamina compete con la fibra nervosa nell'utilizzazione di detta vitamina.

Le alterazioni connettivali però non sono sempre da riferire ad aumento della sintesi di collagene bensì, talvolta, a difetto del processo di degradazione. In tali casi il razionale terapeutico prevede la somministrazione di Colchicina che si è dimostrata in grado di stimolare la sintesi di collagenase, enzima responsabile della degradazione del collagene; ne inibisce inoltre la secrezione per distruzione dei microtubuli necessari al trasferimento delle molecole di nuova sintesi nell'ambiente extracellulare.

Il paziente da noi osservato, dopo aver evitato un intervento chirurgico non necessario sulla base del semplice sospetto diagnostico, una volta confermata la natura sclerodermica dei suoi disturbi con le indagini precedentemente descritte, è stato sottoposto a terapia generale con D-penicillamina e specifica con H₂-antagonisti, Domperidone e a sorveglianza periodica sia con esami strumentali che con la valutazione dei parametri nutrizionali. Ad un anno di distanza dall'episodio acuto la malattia appare in fase stazionaria, non avendo più il paziente accusato episodi pseudo-ostruttivi ma riferendo anzi un sensibile miglioramento della sintomatologia dispeptica e delle funzioni intestinali, con un buon recupero dello stato nutrizionale.

Bibliografia

1. ABBATI A., ANDRIERI D., BALLARDINI G. et al.: *Scleroderma e alterazioni esofagee*. Giorn. It. Derm. Vener., 119, 233, 1984.
2. COHEN S., LAUFER I., SNAPE W.J. Jr, SHIAU Y.F., LEVINE G.M., JIMENEZ S.: *The gastrointestinal manifestations of scleroderma: pathogenesis and management*. Gastroenterology, 79, 115, 1980.
3. DELFINO M., SUPPA F., TRICARICO A., SAMMARCO G., TRIGGIANI E.: *La diagnosi ed il follow-up dell'esofagopatia sclerodermica mediante elettromanometria*. Giorn. It. Derm. Vener., 119, 271, 1984.
4. FEI L., DI MARTINO N., AMATO G., LANDOLFI V., AMBROSIO A., COSENZA A., DEL GENIO A.: *La pH-metria combinata esofago-gastrica di lunga durata (24 ore) nello studio dei pazienti sclerodermici*. Min. Med., 77, 441, 1986.
5. HAMEL-ROY J., DEVROEDE G., ARHAN P., TÊTREAUULT

- L., DURANCEAU A., MÉNARD H.A.: *Comparative esophageal and anorectal motility in scleroderma*. Gastroenterology, 88, 1, 1985.
6. KREJS G.J., LOBSIGER M.M., RAU R., BRON B.A., VON BUREN U.S., PETER P., BRANDLI H.H., PIROZYNSKI W., BLUM A.L.: *Esophageal function in progressive systemic sclerosis*. Acta Hepato-Gastroenterol., 23, 40, 1976.
7. LORENTZEN M., HOFFMAN J.: *Scleroderma of the colon presenting with acute abdominal symptoms*. Acta Chir. Scand., 150, 511, 1984.
8. MORONI P., BISIGHINI G., FRACCHIA L., ALBERTINI G., LO SCOCCO G., DAVALLI R.: *Alcuni quadri viscerali nella scleroderma*. Giorn. It. Derm. Vener., 119, 275, 1984.
9. PESERICO A., NOSADINI A., GLORIOSO S., ZANINOTTO G., RUFFATTI A., ANCONA E., TODESCO S.: *La patologia discinetica dell'esofago nella sclerosi sistemica progressiva*. Giorn. It. Derm. Vener., 119, 279, 1984.
10. PISANI M., DEL GENIO A.: *Alterazioni esofagee nella scleroderma*. Giorn. It. Derm. Vener., 119, 281, 1984.
11. TOSTI A., VAROTTI C., BALLARDINI G., FACCANI A., VERONESI S.: *Terapia della scleroderma con penicillina G*. Giorn. It. Derm. Vener., 118, 183, 1983.
12. VEYRAC M., MEUNIER L., AUBIN J.P., GUILLOT B., MICHEL B., BORIES P., MEYNADIER J., MICHEL H.: *Sclérodemie systémique: apport de la manométrie oesophagienne*. Presse Med., 21, 957, 1986.
-