

SINDROME DELL' INTESTINO IRRITABILE

Intestino, sistema nervoso, e microbiota:
un equilibrio a tre non scontato

Dott. Alberto Frosi

Studio di Medicina Interna, epatologia,
gastroenterologia e medicina psicosomatica

Sesto San Giovanni, Milano

Fisiopatologia dell'IBS

Eziologia sconosciuta, fisiopatologia multifattoriale e complessa.

Fattori fisiopatologici nella IBS:

- disregolazione del sistema nervoso centrale e autonomo
- alterazione dei neurotrasmettitori (serotonina)
- fattori psicologici
- motilità intestinale alterata
- ipersensibilità viscerale
- alterazioni della flora batterica intestinale (microbiota)
- malassorbimento degli acidi biliari
- permeabilità epiteliale alterata
- attivazione immunitaria mucosa
- infezioni (precedenti)
- fattori genetici

In alcuni pazienti agisce uno, o prevalentemente uno, di questi fattori, in altri, molti insieme, o forse tutti, concorrono nel determinare il disturbo



Definizione

La sindrome dell' intestino irritabile (IBS, nell'acronimo inglese) è un disturbo funzionale dell'intestino caratterizzato da dolore addominale e irregolarità delle feci, in assenza di anomalie strutturali rilevabili

Criteri diagnostici (Criteri di Roma IV)

Dolore addominale ricorrente, almeno 1 volta alla settimana negli ultimi 3 mesi, associato a 2 o più dei seguenti criteri.

(il dolore è):

- legato al comportamento dell'alvo
- associato a alterazione della frequenza delle

evacuazioni

- associato a alterazione della forma delle feci

I sintomi devono essere iniziati da almeno 6 mesi.

ROME IV

Functional Gastrointestinal Disorders

*Disorders of
Gut-Brain Interaction*

FOURTH EDITION

Douglas A. Drossman, MD, Senior Editor

with Editors

Lin Chang, MD
William D. Chey, MD
John Kellow, MD
Jan Tack, MD, PhD
William E. Whitehead, PhD
and the Rome IV Committees

IBS è il più importante e diffuso dei
disturbi gastrointestinali funzionali,

così definiti:

Disturbi

-

dell'interazione tubo digerente-cervello

Prevalenza dell'IBS

Mondo: 11%

Italia: 7,8 %

Rapporto F/M: 2:1

Gruppo di età più comune: 20-50 anni.

IBS peggiora la qualità della vita e la produttività lavorativa.

Porta a un numero considerevole di visite ambulatoriali.

Comporta notevolissimi costi diretti e indiretti

IBS può associarsi in modo non casuale con
altri disturbi funzionali gastrointestinali

Dispepsia funzionale

Pirosi

Malattia da reflusso gastroesofageo

Incontinenza fecale funzionale

Dissinergia del pavimento pelvico

Altre sindromi funzionali non gastrointestinali

Sindrome del dolore pelvico cronico

Cistite interstiziale

Prostatite cronica abatterica

Vulvodinia, dispareunia

Vescica iperattiva

Sindrome dolorosa prostatica

Sindrome premestruale

Disfunzioni sessuali (inclusa d. erettile)

**Altre malattie o sindromi più disparate
che si possono associare a IBS:**

Fibromialgia (prevalenza 3 volte di più)

Rachialgia, lombalgia

Endometriosi

Sindrome della fatica cronica

Emicrania

Dolore toracico non cardiovascolare

Intolleranze alimentari

IBS può associarsi in modo non casuale a
malattie psichiatriche
(co-morbidità psichiatrica):

Ansia

Ansia di malattia in particolare (ipocondria)

Depressione

Disturbi del comportamento alimentare

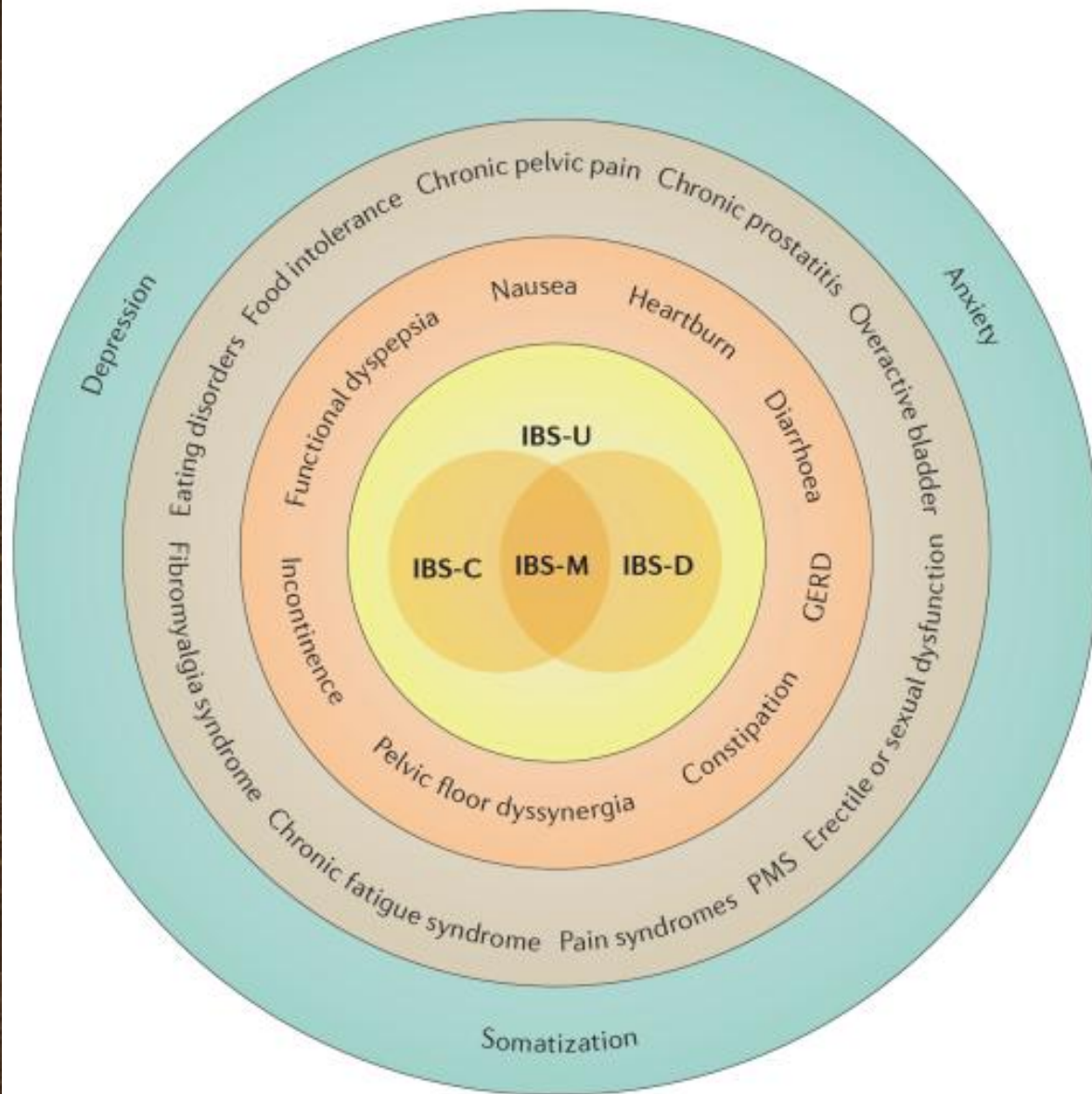
DSM-5

Disturbi da sintomi somatici:

include IBS e gli altri disturbi gastrointestinali

funzionali, oltre agli altri disturbi funzionali
non gastrointestinali.

Somatic symptom disorder



- Psychiatric disorders
- Functional non-gastrointestinal disorders
- Functional gastrointestinal disorders
- IBS

il “sistema solare” dei disturbi da sintomi somatici

Fisiopatologia dell'IBS

Eziologia sconosciuta, fisiopatologia multifattoriale e complessa.

Fattori fisiopatologici nella IBS:

- disregolazione del sistema nervoso centrale e autonomo
- alterazione dei neurotrasmettitori (serotonina)
- fattori psicologici
- motilità intestinale alterata
- ipersensibilità viscerale
- alterazioni della flora batterica intestinale (microbiota)
- malassorbimento degli acidi biliari
- permeabilità epiteliale alterata
- attivazione immunitaria mucosa
- infezioni (precedenti)
- fattori genetici

In alcuni pazienti agisce uno, o prevalentemente uno, di questi fattori, in altri, molti insieme, o forse tutti, concorrono nel determinare il disturbo

Disregolazione del sistema nervoso

Attivazione del giro cingolato corticale mediale
(studi sperimentali di RM funzionale)

Attivazione del lobo prefrontale (rete della
vigilanza, stato di allarme)

ASSE

SNC e P <---> intestino <---> microbiota <----> sistema immune
(in senso bidirezionale)

Fattori psicologici e psichiatrici
(si collegano col precedente aspetto)

Giro del cingolo

Fornice

GIRO
CINGOLATO
CORTICALE
MEDIALE

LOBO
PRE-
FRONT
ALE

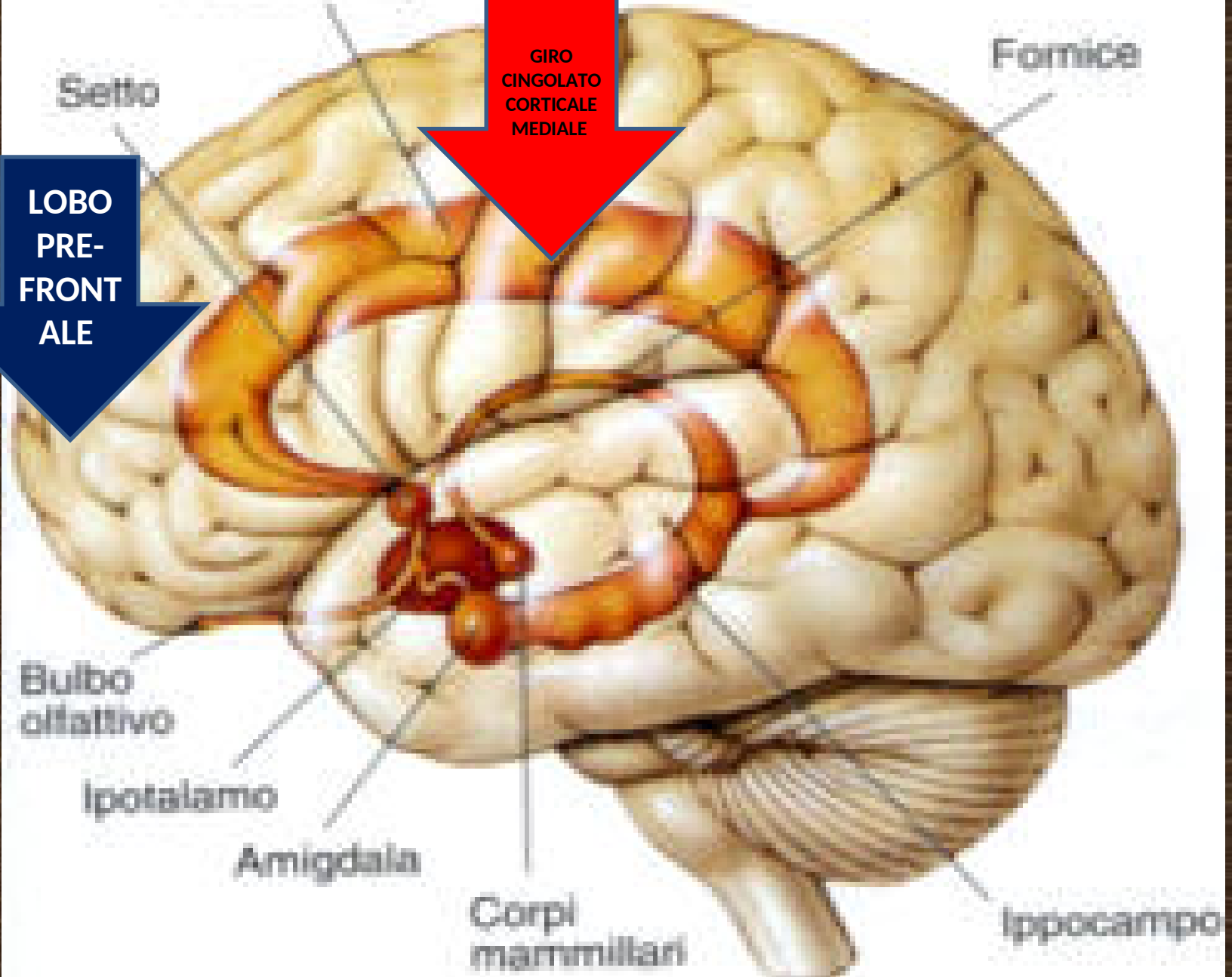
Bulbo
olfattivo

Ipotalamo

Amigdala

Corpi
mammillari

Ippocampo



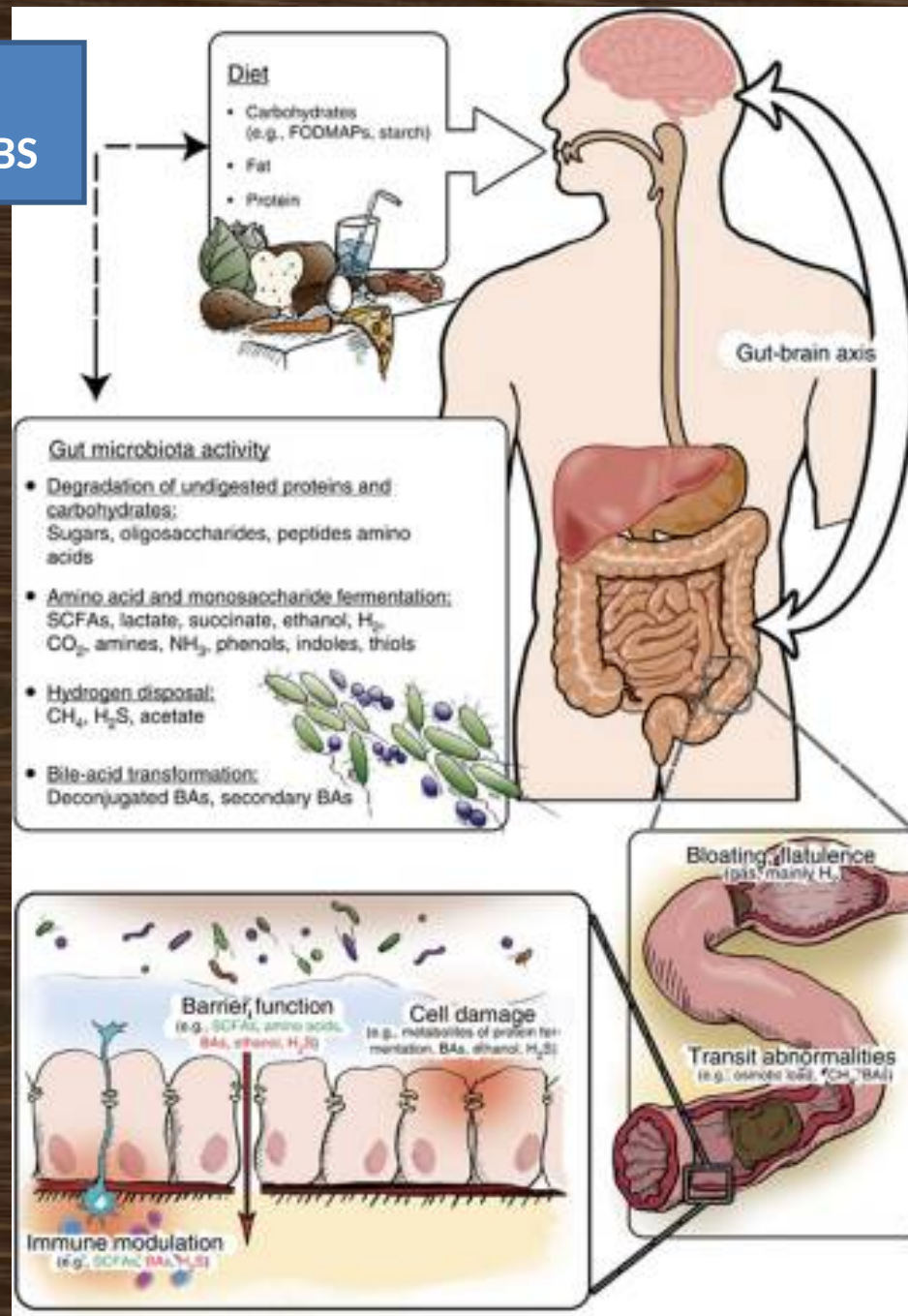
Cervello, tubo digerente, microbiota, sistema immunitario mostrano associazioni reciproche nello stato di salute e di malattia.

Il cervello, tramite il sistema nervoso autonomo e l'asse ipotalamico-pituitario-adrenocorticale, influenza:

- motilità intestinale
- secrezione dei liquidi nel lume intestinale
- permeabilità epiteliale intestinale
- immunità
- composizione del microbiota

(tutti sono disregolati nell'IBS)

Complessità della fisiopatologia dell'IBS



Bidirezionalità

!

Le disregolazioni periferiche, incluse quelle del microbiota, possono influenzare la struttura e la funzione del cervello, sia nel suo sviluppo che in risposta a perturbazioni acute, in modo circolare, cervello-intestino/intestino-cervello.

Aspetti psicologici nell'IBS

- modello biopsicosociale dell'IBS
- tiene conto della complessità dell'IBS
- stress
- abusi fisici, verbali, sessuali (anche remoti)
- ipervigilanza
- catastrofismo (v. definizione 2. Del Dizionario Devoto-Oli)
- pregiudizi di predizione del futuro, in senso negativo
- bassa soglia di percezione del dolore
- amplificazione dei sintomi
- iperalgesia
- ansia
- ansia di malattia
- vergogna, apprensione, imbarazzo



Luca Cipelletti, creative director, and Gianantonio Locatelli, founder of the Shit Museum.

Microbiota

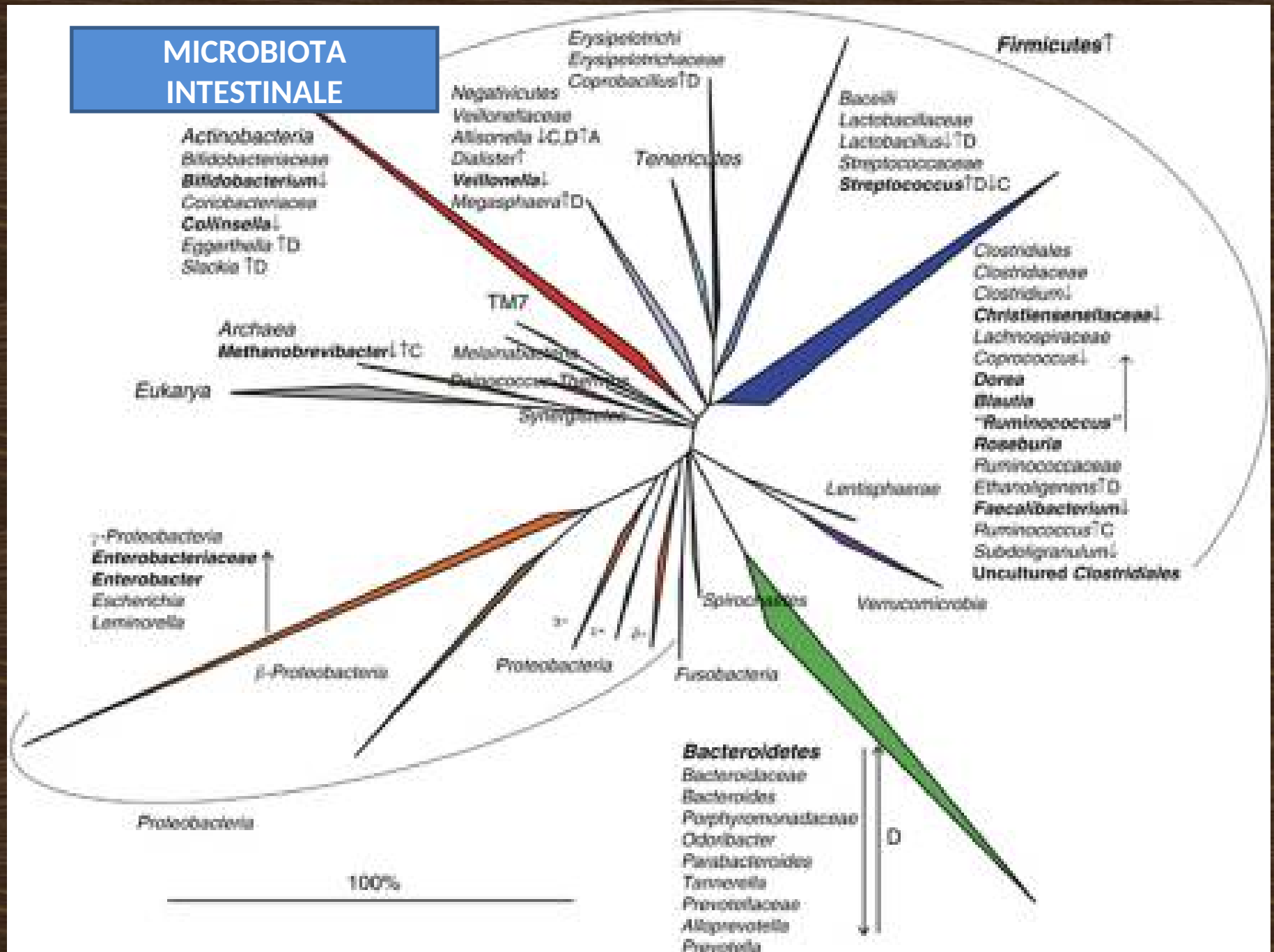
Nel lume del digerente:

- 1 Kg di microrganismi commensali
- 10^{14} microrganismi (batteri, miceti, virus)
- X 10/20 n. cellule eucariote dell'organismo umano

Disbiosi del microbiota: è dimostrata un' alterazione della composizione del microbiota nella IBS (in rapporto con stress, dieta)

- Il microbiota degrada componenti alimentari non digeribili.
- La fermentazione dei carboidrati ha effetto benefico di produrre acidi grassi a catena corta, protettivi sulla mucosa.
- D'altra parte, i carboidrati fermentabili, oligosaccaridi, disaccaridi, monosaccaridi e polioli (FODMAPs) possono provocare i sintomi dell'IBS.

MICROBIOTA INTESTINALE



Sottogruppi di IBS

- IBS-C: IBS con predominante stipsi (C = constipation)
- IBS-D: IBS con predominante diarrea
- IBS-M: IBS mista (metà C e metà D) (prevalente sugli altri)
- IBS non classificabile (è IBS ma non si riesce a inquadrare nei 3 precedenti)

La classificazione in sottogruppi deve essere fatta riferendosi a un periodo in cui il paziente non era ancora in terapia.

Lo stesso individuo può passare, nel tempo, da un sottogruppo all'altro (75%, e 30% entro 1 anno!)

IBS postinfettiva:

- è una forma atipica di IBS
- dopo circa il 10% di gastroenterite acuta batterica, virale o da altro microorganismo
- 1/3 dei pazienti hanno in anamnesi una gastroenterite acuta prima dell'inizio dell'IBS
- il rischio di svilupparla correla con la gravità e la durata della gastroenterite acuta
- le condizioni psicologiche influiscono negativamente
- ha meno tendenza della forma tipica a durare per tutta la vita
- può però persistere per molti mesi, anni (6 – 8)

Sintomi aggiuntivi dell'IBS

(supportano la diagnosi ma non sono specifici)

- sforzo a evacuare l'alvo
- urgenza
- sensazione di evacuazione incompleta
- muco nelle feci
- senso di gonfiore solo soggettivo (il gas non è aumentato nell'intestino)
- meteorismo “visibile”, con distensione, timpanismo e aumento della circonferenza alla vita (> gas)
- flatulenza
- eruttazioni

Gravità della IBS

(in base alla costanza dei sintomi, problemi psicosociali, comorbidità):

- lieve = 70% (M.M.G.)
- moderata = 25% → considerare visita specialistica
- grave = 5% → l'invio dallo specialista è sicuramente giustificato

L'IBS, in particolare le forme D e M, pur non riducendo (come è noto) l'aspettativa di vita, ne peggiora la qualità, più di alcune malattie molto più gravi, come il diabete mellito o l'insufficienza renale cronica.

IBS è una patologia cronica ma talvolta si risolve.



Esame obiettivo

- Conferma la diagnosi e rassicura il paziente!
- A volte, lieve/moderata dolorabilità in alcune e varie sedi addominali, per lo più alla FIDx (cieco), alla FISn (sigma) e all'ipocondrio dx
- Talvolta, l'addome appare convesso e/o timpanico (forme meteoriche)
- Assenti segni di malnutrizione, malassorbimento; non calo di peso

Diagnosi differenziale

Dolore quadranti alti: colelitiasi e altre patologie biliari, malattia peptica (ulcera, e altre), pancreatite, ischemia intestinale, neoplasie gastrica o pancreatiche.

Dolore ai quadranti inferiori: malattia diverticolare del colon, malattie infiammatorie intestinali, carcinoma del colon.

Dolore postprandiale con nausea, vomito, gonfiore addominale: gastroparesi o ostruzione intestinale.

Nell' IBS-D: intolleranza al lattosio

Dolore con diarrea e gonfiore: parassitosi da Giardia Lamblia.

Esami diagnostici

Quasi sempre, almeno la prima volta:

- emocromo
- PCR (VES)
- (sangue occulto nelle feci)

In casi selezionati:

- TSH
- Calprotectina fecale
(< 40 mcg /g : esclusa malattia infiammatoria intestinale)
- Test sierologici per celiachia (IBS-D o M)
- IgE se sospetto di allergia alimentare
- Coprocultura (IBS-D, difficile da trattare)
- Esame parassitologico delle feci (come sopra)
- Breath test per intolleranza al lattosio o periodo di sospensione di latte e prodotti caseari per 3 sett.
- Se dubbio con colelitiasi: ecografia addome (però le due malattie possono coesistere!)

Colonscopia (solo in casi selezionati):

- Sintomo o sintomi di allarme positivi
- Sospetto clinico di malattia infiammatoria intestinale $\pm$ calprotectina aumentata (può essere aumentata in alcuni casi di IBS!)
- diarrea cronica acquosa: colonscopia con biopsie random (per sospetto di *colite microscopica*)

Per dubbi sulla diagnosi differenziale e solo in alcuni casi:

- ecografia dell'addome
- EGDS
- ecocolordoppler dell'aorta e delle arterie mesenteriche (colite ischemica)

RED FLAGS DELL'INTESTINO: v. prossima tabella



Sintomi/segni di allarme:

- perdita di peso significativa non voluta con dieta ipocalorica
- anoressia
- ematochezia, a meno che non siano presenti emorroidi o ragadi (o sangue occulto positivo)
- anemia
- familiarità per neoplasia intestinale, Crohn o Colite ulcerosa, morbo celiaco
- febbre
- inizio dei sintomi > 50 anni
- diarrea notturna
- cambiamento dei sintomi, peggioramento “sospetto” (rivedere il paziente dopo 1 mese!)
- massa addominale (o equivalente ecografico)

Terapia dell'IBS

Approccio integrato:

- relazione medico-paziente efficace
 - ascolto
 - atteggiamento non giudicante *
 - informare
 - rassicurare
 - aspettative realistiche: aiuto, almeno, se non possibile guarigione
- consigli dietetici
- terapia farmacologica
- psicoterapia

* Quando va dal medico, il paziente con IBS cerca spesso conferma che i suoi sintomi sono reali!

Dieta e nutrizione nell'IBS

Non c'è una dieta che abbia successo “universale” per l'IBS!

Anamnesi alimentare meticolosa!

Possibili intolleranze alimentari, in alcuni pazienti con IBS
(intolleranza! non allergia! cambierebbe la diagnosi! non sarebbe IBS)

Provare a eliminare il lattosio per 3 o 4 settimane (anche senza fare il breath test)

Passo successivo: dieta a basso contenuto di FODMAPs
(oligosaccaridi fermentabili, disaccaridi, monosaccaridi, polioli)
(non è una dieta di esclusione ma di riduzione)

Passo successivo o alternativo:

Dieta senza glutine (o con drastica riduzione del glutine)
(sensibilità al glutine non celiaca, entità incerta;
glutine o altri componenti del frumento/segale/orzo? Cioè i *fruttani* ?).

Reintrodurre gradualmente gli alimenti precedentemente esclusi, se non beneficio

Sì o No? Dipende...



Nella IBS-C:

non usare la crusca (→ meteorismo)

fibre solubili (psyllo, gomma di guar o altre)
(si possono usare anche nella IBS-M e secondo alcuni
nella IBS-D)

- aumentare la dose molto gradualmente
- associare idratazione adeguata
- sospenderle se non tollerate (meteorismo)

Incoraggiare l'esercizio fisico aerobico regolare, specie nell'IBS-C ma anche nell'IBS-D e M.

Farmaci

La farmacoterapia dell'IBS deve essere guidata dal sintomo prevalente.

Antispastici

(anticolinergici sintetici): per i sintomi *dolore* e *diarrea*

- considerare le note controindicazioni e i noti effetti coll.
- prudenza negli anziani
- considerare l'effetto collaterale *stipsi* (specie nell'IBS-C), salvo la trimebutina
- 30-20 minuti prima dei pasti (per la diarrea e dolore post-prandiali da riflesso gastro-colico esagerato)
- si possono combinare con ansiolitici, anche nello stesso prodotto.

Antidiarroici (per IBS-D o M in fase diarroica):

Loperamide

- oppioide sintetico
- non supera la barriera emato-encefalica
- non da tolleranza
- prima di eventi stressanti previsti

Sequestranti degli acidi biliari:

Colestiramina (indicazione non approvata AIFA) , solo IBS-D

Antagonisti della serotonina (per l'IBS-D):

Ondansetron cpr (anche orosolubili) da 4 o da 8 mg, da 1 a 3 volte al giorno, prima dei pasti:

- migliora la diarrea, l'urgenza e il meteorismo, non il dolore
- farmaco di seconda linea
- l'IBS non c'è nelle indicazioni AIFA

Lassativi (per IBS-C o M in fase stitica):

Lassativi osmotici (polietilenglicole – PEG - macrogol)

- per IBS-C
- migliorano la stipsi ma non il dolore e il meteorismo (che anzi possono peggiorare)
- dosi gradualmente crescenti
- possono causare diarrea

Lattulosio e Lattitolo non sono l'ideale nell'IBS perché peggiorano il meteorismo e il dolore (sono farmaci di scelta per la stipsi nel malato di cirrosi epatica e nell'encefalopatia epatica).

Antibiotici non assorbibili

Rifaximina: ciclo di 14 giorni, ripetibile se necessario anche più volte (2 o 3 cicli) con intervalli di 2 mesi $\frac{1}{2}$.

Alternare con probiotici può avere un razionale.

Riduce la microinfiammazione modulando il microbiota e agendo sul sistema immunitario intestinale.

Elettivamente: se diarrea e/o meteorismo.

Indicazione non riconosciuta (off label)

Perciò: seconda linea

(gli studi con Rifaximina sono stati fatti con dosi più del doppio di quelle raccomandate dalla casa produttrice!)

Probiotici, simbiotici (prebiotico + probiotico)

Probiotici: preferibilmente nell'IBS-D o M
(raramente, peggiorano la stipsi)

Simbiotici: nell'IBS-C e nell'IBS-M
(contenendo prebiotici possono non essere tollerati)

Efficacia dimostrata

Al momento, nessun probiotico o prebiotico specifico ha dimostrato superiorità rispetto a altri

Forme di IBS con meteorismo preponderante:

Carbone vegetale: IBS-C

Simeticone: tutte le sottocategorie

Enzimi pancreatici: se pazienti che non possono fare a meno di diete ipercaloriche e ricche di lipidi

Altri enzimi: lattasi, alpha-galattosidasi, eventualmente associati
(razionale: in luogo delle diete di riduzione/eliminazione)

Antidepressivi

- Solo nelle forme moderate o gravi
- Si usano, al di fuori di comorbidità psichiatriche, a basse dosi.
- Non sono approvati per l'IBS (AIFA) (off label)
- Si deve spiegare bene al paziente che non si prescrivono perché pensiamo che egli sia depresso
- Iniziare con dosi bassissime, poi aumentare gradualmente
- Interrompere se effetti collaterali
- Molti pazienti li rifiutano a priori
- Non pochi li accettano per compiacere il medico ma non li iniziano o li interrompono dopo pochi giorni

Triciclici: per IBS-D (o IBS-M)

aumentano la soglia del dolore
utili specie se associate insonnia,
anoressia

Inibitori della ricaptazione della
serotonina:

più per IBS-C
specie se si associa ansia ($\pm$ ansiolitico)

Linacotide (agonista della guanilato ciclasi-C)

Aumenta la secrezione intestinale del cloro → effetto antistipsi (entro 1 settimana)

Riduce l'attivazione delle fibre dolorifiche afferenti
→ effetto antidolorifico (2 o 3 mesi per il pieno effetto)

Migliora anche il meteorismo

Solo per IBS-C (moderato o grave), farmaco di II linea

1 c. 290 mcg 1 volta al giorno, ½ ora prima di colazione

Approvato AIFA, non rimborsato SSN (100 Euro/mese)

Irritable Bowel Syndrome



Stress Management

Psicoterapia

Indicazione forte:

- IBS che non rispondono alle terapie farmacologiche dopo un congruo periodo di tempo
- IBS refrattario
- IBS + ansia o depressione

Indicazione possibile:

- in alternativa a terapie farmacologiche
- associata a terapie farmacologiche
- può ridurre i sintomi gastro-intestinali funzionali in almeno il 50% dei pazienti
- può ottenere risultati migliori della maggior parte dei farmaci!

Appendice 1

FODMAPs (carboidrati fermentabili, oligosaccaridi, disaccaridi, monosaccaridi e polioli)

Contenuti ritenuti responsabili: fruttosio, lattosio, fruttani, galatto-oligosaccaridi, polioli

Alcuni cibi o componenti di alimenti o bevande che contengono FODMAPs

- fruttosio, sorbitolo, mannitolo, maltitolo, xylitolo, isomalto (zuccheri e dolcificanti)
- additivi: frutto-oligosaccaridi
- succhi di frutta, ketchup
- latte, gelato, formaggi molli (yogurt alla frutta, meno se “bianco”)
- frumento, orzo, segale
- legumi (in particolare lenticchie, piselli e ceci)
- aglio, cipolla, porro
- cavoletti, broccoli, cavolfiori, verza
- carciofi, asparagi, sedano, finocchio
- cicoria
- barbabietole
- funghi
- molta della frutta (ciliegie, pere, prugne, anguria, pesche, cachi – mele ? ...)
- miele



Appendice 2

Dieta a basso contenuto di FODMAPs (alcuni alimenti suggeriti)

- Proteine: carni magre (praticamente tutte), pesce, uova
- Formaggi duri (grana, svizzero o simili), mozzarella
- Vegetali: zucchine, carote, cetrioli, melanzane, zucca, patate, mais, riso, pomodori
- Farine e preparati (pane, pasta, biscotti, ecc.) senza frumento/orzo/segale: a base di riso, avena, mais (granoturco), quinoa
- Frutta: banana, uva, pompelmo, kiwi, tutti gli agrumi, ananas, rabarbaro e tamarindo
- Noci, nocciole, mandorle e latte di mandorla
- Bevande: acqua (non gasata), tè, moderatamente il caffè, spremute di frutta (non “succhi di frutta”), latte di riso
- Soya, latte di soya, prodotti di soya: contenuto di FODMAPs variabile (poco nel tofu), dunque c'è un dubbio, non fanno parte degli alimenti raccomandati! A parte forse il tofu.
- *NB: non è tassativamente necessario utilizzare alimenti privi di glutine per celiaci!*

Bibliografia

- Chey W.D. e altri. Irritable bowel syndrome. A clinical review. JAMA 2015;313:949-958.
- Corsetti M. e altri. Managing irritable bowel syndrome in primary care. Practitioner 2015;259:21-24.
- Enck P. e altri. Irritable bowel syndrome. Nat Rev Dis Primers 2016; 2: 16014. (pg. 1-60).
- Farmaci per la sindrome dell'intestino irritabile. The Medical Letter, CIS Ed. Milano 2016 (pg.139-144).
- Gasbarrini A. Il microbiota intestinale. Verduci Ed. Roma 2013.
- Irritable bowel syndrome. Nature Outlook 2016; 533 (S102, 104, 107, 108, 110, 112, 114, 116, 118).
- Lehrer J.K. Irritable bowel syndrome. eMedicine 2017.
- Owyang C. Irritable bowel syndrome. (In: Harrison Principles of Internal Medicine, 19th Ed., McGrawHill 2015, pg-1965-1970).
- Velasco B.R. e altri. Irritable bowel syndrome. (In: Conn's Current Therapy 2016, pg 578-581).



GRAZIE PER L' ATTENZIONE!