

Malattia diverticolare e Conferenza di Consenso Italiana

Giovanni Marasco, Federico Ravaoli, Antonio Colecchia, Davide Festi

INTRODUZIONE

La malattia diverticolare del colon rappresenta una frequente condizione clinica, in crescente prevalenza nei paesi industrializzati, soprattutto a causa della maggiore aspettativa di vita della popolazione e costituisce una frequente causa di ospedalizzazione.

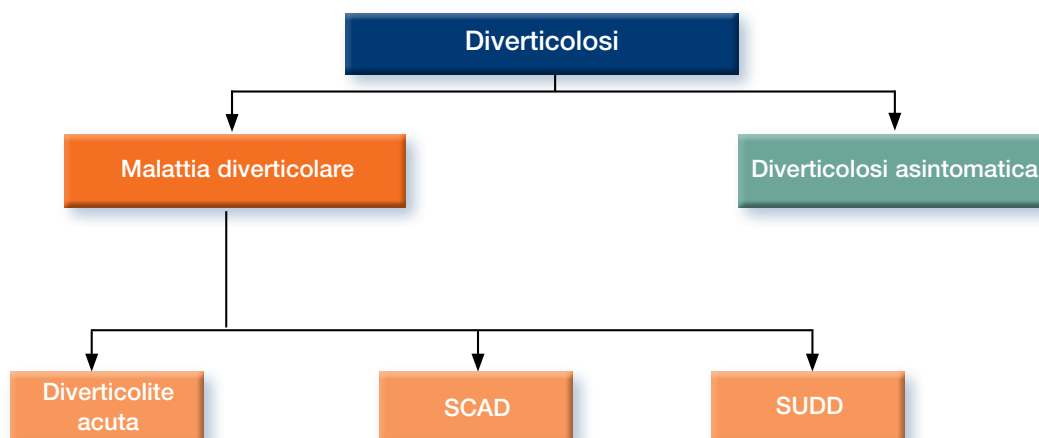
Il termine malattia diverticolare include diverse entità patologiche che spaziano dalla diverticolosi alla diverticolite (1) (figura 1). Per diverticolosi si intende la sola presenza di diverticoli a livelli colico, che generalmente sono acquisiti e derivano dall'erniazione di mucosa e sottomucosa attraverso la parete del viscere, più frequentemente nella porzione sinistra del colon; il rilievo casuale degli stessi, durante colonscopia o altre metodiche diagnostiche, è definito diverticolosi colica (1). In caso di presenza di sintomi addominali quali dolore e meteorismo, in assenza di altre condizioni patologiche, si parla invece di Malattia diverticolare sintomatica non complicata (SUDD, Symptomatic Uncomplicated Diverticular Disease) (2).

La diverticolite acuta si caratterizza, invece, per la presenza di dolore addominale severo e prolungato, febbre e leucocitosi fino alla possibilità di sviluppo di complicanze quali ascessi, perforazioni e peritonite (3).

In letteratura è riportato che nell'ultimo ventennio l'incremento di ospedalizzazione per diverticolite acuta spazia dal 9.5% al 26%, mentre la mortalità associata a diverticolite acuta è diminuita, sebbene nelle forme complicate il rischio rimanga elevato per la frequente presenza di comorbidità (1). Una piccola percentuale di pazienti può sviluppare una colite segmentale associata alla diverticolosi (SCAD, Segmental Colitis Associated with Diverticulosis) (2).

L'eterogeneità di questi quadri clinici si ripercuote nella pratica clinica in altrettanti diversi approcci farmacologici o chirurgici. Questo articolo valuta criticamente le evidenze disponibili in letteratura su questa patologia, anche alla luce dei risultati di una recente Conferenza di Consenso italiana (2).

Figura 1 Malattia diverticolare: tassonomia



QUALI SONO I FATTORI DI RISCHIO E COME SI SVILUPPA LA MALATTIA DIVERTICOLARE?

La storia naturale della malattia diverticolare si caratterizza per una prima fase nella quale si sviluppano i diverticoli e per una seconda nella quale possono comparire i sintomi. Le evidenze disponibili in letteratura, spesso, non differenziano i fattori di rischio della formazione del diverticolo da quelli implicati nello sviluppo dei sintomi. Per quanto riguarda la formazione del diverticolo, i maggiori determinanti, secondo gli studi attualmente disponibili in letteratura, sono l'età e gli stili di vita, ed in particolare l'assenza di una attività fisica costante (4), il fumo, l'obesità viscerale (5) e una dieta povera in fibre (6). Quest'ultimo fattore è stato messo in discussione da un recente studio condotto da *Peery et al* (7) che ha evidenziato come una dieta ad alto contenuto di fibre era associata alla presenza di diverticolosi e non viceversa come riportato nei primi studi condotti da *Painter e Burkitt* del 1971 (8). Ulteriori meccanismi patogenetici nella formazione dei diverticoli sono stati attribuiti ad un'alterata attività motoria del colon, ad un'aumentata pressione intraluminale e a fattori genetici che agirebbero sulla struttura della parete colica (2).

Per quanto concerne la patogenesi dello sviluppo dei sintomi nei pazienti con SUDD, questa rimane ancora incerta, sebbene recenti dati di letteratura sembrano attribuire alla presenza di un'inflammatione di basso grado, di un alterato microbiota intestinale, di una ipersensibilità viscerale e di un'alterata motilità del colon un ruolo chiave nello sviluppo dei sintomi (9) (figura 2).

Particolare attenzione è da porre alle terapie farmacolo-

giche che il paziente con malattia diverticolare potrebbe assumere per altre comorbidità: molti studi hanno mostrato che l'assunzione regolare di farmaci anti-infiammatori non steroidei (FANS) aumenta significativamente il rischio di sviluppo dei sintomi associati alla diverticolosi e della diverticolite acuta complicata (10); più controverso è il ruolo dell'assunzione della aspirina (>2 volte/settimana) associato al rischio di diverticolite acuta; importanti lavori hanno mostrato come le terapie con corticosteroidi ed analgesici oppioidi siano associate ad un aumentato rischio di perforazione diverticolare e come l'assunzione in cronico di corticosteroidi sia associata ad un'aumentata mortalità per diverticolite acuta (11) (figura 3).

Figura 3 Fattori di rischio per diverticolite acuta
(da Collins G, *J Clin Gastroenterol* 2015)

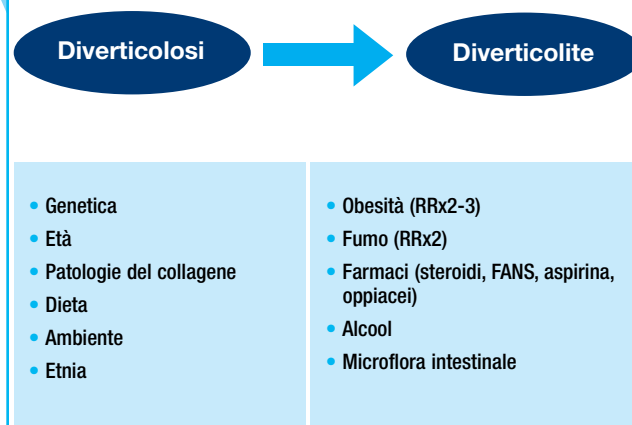
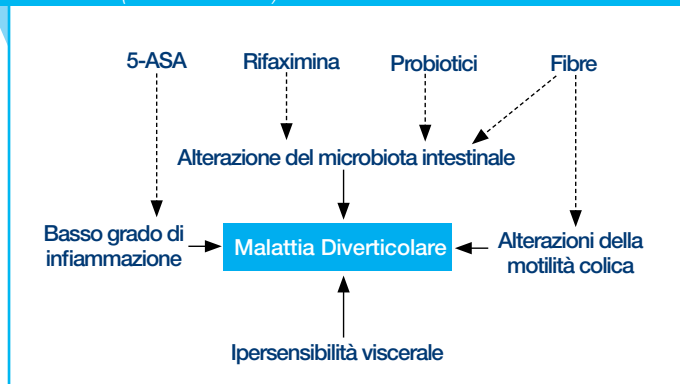


Figura 2 Meccanismi patofisiologici della malattia diverticolare sintomatica e razionale per il suo trattamento
(modificata da 1)



COME DIAGNOSTICARE LA MALATTIA DIVERTICOLARE?

La colonscopia e la colon-TC possono essere considerate le migliori metodiche di prima linea per confermare o escludere la presenza di diverticoli (2).

La scelta tra le due metodiche dipende dall'età del paziente, dai fattori di rischio associati a condizioni patologiche e dalla preferenza personale del paziente. L'RX con bario, anche se con la stessa accuratezza diagnostica della colon-TC, dovrebbe essere considerato solo in caso di mancanza di disponibilità di quest'ultima.

La colon-RM è una potenziale alternativa attualmente in studio (2).

La malattia diverticolare sintomatica non complicata (SUDD) è diagnosticata clinicamente sulla base della presenza di sintomi addominali ricorrenti, come dolore addominale e gonfiore e spesso si rende difficile la diagnosi differenziale con la malattia funzionale intestinale (12).

La diverticolite acuta si caratterizza dalla presenza di dolore addominale severo e prolungato, febbre e leucocitosi fino a complicarsi con ascessi, perforazioni e peritonite (3). L'ecografia, se eseguita da un operatore esperto, è un buon strumento di prima linea per identificare la diverticolite acuta e le sue complicazioni addominali.

I segni più frequenti sono l'ispessimento della parete del viscere, i rapporti con il grasso mesenterico, i vasi, gli organi adiacenti e i versamenti addominali e gli ascessi. In caso di reperti dubbi, è necessaria una TC addominale che ha maggiore sensibilità. Al contrario in caso di diverticolosi mancano dati definitivi sull'utilità dell'ecografia. Infatti in presenza di sintomi addominali con sospetto clinico di diverticolite acuta, la TC con mezzo di contrasto, dovrebbe essere considerata la miglior metodica di prima linea, in quanto consente l'esclusione di altre patologie e di evidenziare la presenza di complicanze associate alla malattia diverticolare (2).

Una possibile ulteriore complicazione della malattia diverticolare è definita SCAD, che è un'inflammatione cronica della mucosa interdiverticolare del segmento colico coinvolto e senza segni di inflammatione del retto o del colon destro (13), è spesso difficilmente differenziabile dalle malattie infiammatorie croniche intestinali da parte del patologo ma il cui riconoscimento è fondamentale in quanto il trattamento è differente da quello della malattia diverticolare (14).

Quando eseguire una colonscopia in un paziente con diverticolite acuta?

La colonscopia in corso di diverticolite acuta non è indicata e non deve essere eseguita prima di due mesi dall'evento acuto; ma se l'obiettivo è quello di escludere la presenza di cancro sovrapposto, i dati in letteratura sono discordanti, in quanto sembrerebbe non esserci un aumentato rischio di cancro sovrapposto rispetto alla popolazione generale se non nelle forme complicate (15).

Come dobbiamo gestire un sanguinamento di origine diverticolare?

In caso di sanguinamento acuto riferibile ai diverticoli è mandatoria una colonscopia diagnostica e terapeutica entro 12-24h (16). La procedura dovrebbe essere eseguita dopo preparazione con soluzioni a base di polietilenglicole. Il corretto timing della procedura è stato associato a tempi di degenza più brevi. I pazienti con sanguinamento massivo dovrebbero essere indirizzati all'angiografia (17).

TRATTAMENTO MEDICO

Il riscontro occasionale durante colonscopia della presenza di diverticoli a livello colico pone il gastroenterologo davanti alla scelta di quale trattamento sottoporre al paziente.

Non vi è alcuna evidenza al trattamento farmacologico della diverticolosi colica asintomatica ma la sola raccomandazione di introdurre un adeguato apporto di fibre con la dieta per ridurre il rischio di diverticolosi sintomatica (18). Diverso è il caso di una malattia diverticolare sintomatica non complicata (SUDD), ove il paziente accusando i sintomi, si reca dallo specialista: la sola supplementazione di fibre (in particolar modo la metilcellulosa) nella dieta, secondo alcuni autori ha portato alla riduzione del dolore addominale e della stipsi (2).

La Rifaximina, antibiotico topico, in associazione con fibre è un'efficace trattamento nella SUDD per le sue caratteristiche di antibiotico ad ampio spettro d'azione e per l'ottima biodisponibilità nel tratto gastroenterico, data la sua azione non-sistemica (19): l'azione antibiotica della Rifaximina ha mostrato una riduzione di produzione di idrogeno ed altri gas responsabili almeno in parte della sintomatologia e un aumento di massa fecale, fattori che portano ad una riduzione della pressione intraluminare tale da non indurre stiramento della parete del diverticolo e nella genesi di nuovi diverticoli (20). Ulteriori strategie terapeutiche nei confronti della SUDD hanno riguardato l'uso dei probiotici e degli antinfiammatori, quali la Mesalazina.

L'utilizzo dei probiotici nella riduzione dei sintomi sottende l'ipotesi per cui la malattia diverticolare sia la conseguenza di un'alterata motilità intestinale provocata dall'alterazione microbica intestinale, la quale, danneggiando le funzioni della barriera mucosale, induce una risposta infiammatoria a basso grado e localizzata, che porta alle microperforazioni e alla diverticolite acuta (21).

Allo stato dell'arte, in letteratura non vi sono sufficienti evidenze a supporto della riduzione dei sintomi con trattamenti probiotici; gli studi finora condotti con probiotici sono sempre stati effettuati somministrandoli in combinazione con antibiotici o anti-infiammatori (22).

Per quanto concerne la Mesalazina, questa agisce sulla mucosa intestinale come anti-infiammatorio attraverso il metabolita attivo del 5-ASA e si è dimostrata efficace nel trattamento della SUDD sia da sola che in combinazione a probiotici, come riportato da una recente revisione sistematica (23); tuttavia, a causa di errori metodologici nei disegni della maggior parte degli studi inclusi, secondo il parere degli esperti della conferenza di consenso, le evidenze a favore della Mesalazina nel trattamento della SUDD non sono ancora definitive.

Per quanto riguarda la prevenzione della diverticolite acuta, i dati attualmente disponibili sull'impiego della Rifaximina sono ancora preliminari ed incompleti; un recente studio americano (PREVENT 1 e 2) ha mostrato invece l'inefficacia della mesalazina (24).

Quali strategie mediche adottare nella diverticolite acuta?

Di fondamentale importanza nell'approcciarsi alla diverticolite acuta è la valutazione della severità del quadro (complicata vs non complicata) e della sua complessità (ascessi, fistole, etc.).

Recenti evidenze sembrano mostrare che nella diverticolite acuta non complicata l'ospedalizzazione e l'utilizzo di antibiotici non sia mandatoria. Il Trial DIVER infatti, avrebbe mostrato come nelle diverticoliti acute non complicate il trattamento domiciliare sia sicuro ed efficace (25). Però nei pazienti con diverticolite acuta lieve ma con età superiore agli 80 anni o in presenza di immunosoppressione o comorbidità (diabete, insufficienza renale cronica, malattie ematologiche maligne, infezione HIV, chemioterapia, trapianto, terapia steroidea cronica, ect.) l'ospedalizzazione e l'uso di antibiotici è fortemente consigliato.

Nelle forme di diverticolite acuta, severa e complicata, è raccomandata invece, da tutte le linee guida europee ed americane, l'ospedalizzazione, il digiuno, la reidratazione con liquidi per via parenterale e una terapia antibiotica sistemica.

La prima linea nella terapia antibiotica endovenosa è rappresentata dalle cefalosporine di seconda genera-

zione (cefmetazolo, cefaclor, cefamandolo, cefonicid, cefotetan, ect.) seguite poi dal metronidazolo e dalla ciprofloxacina (2). Anche se recentemente, in Italia, l'uso indiscriminato della ciprofloxacina ha portato ad un aumento delle resistenze batteriche a questo antibiotico, per cui è consigliato l'utilizzo dell'associazione Piperacillina e Tazobactam, che nelle nostre latitudini ha un basso indice di resistenza batterica (26).

QUANDO E COME INTERVENIRE CHIRURGICAMENTE?

Una recente review di Janes, mostra come non vi siano evidenze che supportino un costante approccio chirurgico nella malattia diverticolare (27): a causa della buona risposta alla terapia medica, del basso rischio di riacutizzazione, dei ridotti rischi di conseguenze a lungo termine di una chirurgia d'emergenza (3-7%) non vi è alcuna indicazione alla chirurgia profilattica in elezione dopo uno o più episodi di diverticolite acuta ma deve essere considerata caso per caso (28). Nonostante queste evidenze, si è visto che il rischio più alto di complicazioni severe (perforazione in primis) si ha durante il primo episodio di diverticolite acuta e che l'intervento chirurgico non protegge completamente, soprattutto nei pazienti con età < 40 anni, dalla recidiva di malattia (2). La chirurgia resettiva in elezione non è generalmente indicata nelle classi HINCHEY I/II, ma si ritaglia uno spazio maggiore nei casi di malattia diverticolare complicata HINCHEY III/IV (fistole e stenosi) (27). Nei casi di ascessi diverticolari di dimensioni > 4 cm, la prima linea terapeutica è il drenaggio percutaneo guidato (TC-guidato/ECO-guidato); la maggior parte degli ascessi, però, non può essere candidabile al trattamento percutaneo o al trattamento medico, per questi l'approccio resettivo chirurgico rimane l'unica opzione terapeutica (2).

Nel momento in cui si decide di programmare un intervento laparoscopico resettivo in elezione è necessario aspettare un intervallo di tempo adeguato tra l'ultimo episodio di diverticolite acuta non complicata e l'intervento chirurgico, tale per cui vi sia remissione del processo infiammatorio che potrebbe compromettere la buona riuscita dell'intervento con la non tenuta delle anastomosi, la formazione di ascessi nella parete addominale e il rischio di conversione laparotomica dell'intervento (2).

Take home message


- La diverticolosi è il reperto, per lo più casuale, di erniazioni di mucosa e sottomucosa colica. Le forme cliniche associate a questo reperto prendono il nome di SUDD, SCAD e diverticolite acuta
- I maggiori determinanti la formazione dei diverticoli sono l'età avanzata e lo stile di vita occidentale, in particolare la scarsa attività fisica e la dieta povera di fibre
- La colonscopia e la TC sono le migliori metodiche di prima linea per confermare la presenza di diverticoli
- In caso di diverticolite acuta è sconsigliato effettuare la colonscopia, al contrario aumenta la sensibilità di altre metodiche di prima linea come l'ecografia; in casi dubbi si ricorre alla TC
- La colonscopia deve essere effettuata in caso di sanguinamento digestivo inferiore di presunta natura diverticolare. In caso di sanguinamento massivo è indicata l'angiografia
- In caso di diverticolosi e SUDD esistono dati a favore del trattamento con supplemento di fibre e Rifaximina. Non esistono dati definitivi sull'utilizzo della Mesalazina e dei probiotici nella SUDD
- La diverticolite acuta deve essere trattata in ambito ospedaliero in caso di età avanzata e comorbidità. Gli antibiotici di prima linea sono le cefalosporine di seconda generazione e a seguire metronidazolo e ciprofloxacina
- In caso di diverticolite acuta non vi è indicazione alla chirurgia profilattica. La chirurgia resettiva in elezione trova spazio nei casi di malattia diverticolare complicata HINCHEY III/IV

CORRISPONDENZA

DAVIDE FESTI
Dipartimento di Scienze Mediche e Chirurgiche
Università degli Studi di Bologna
Via Massarenti, 9 - 40126 Bologna
Tel. e Fax + 39 051 2144123
E-mail: davide.festi@unibo.it

Bibliografia

1. Strate LL, Modi R, Cohen E, Spiegel BMR. Diverticular disease as a chronic illness: evolving epidemiologic and clinical insights. *Am J Gastroenterol* 2012;107(10).
2. Cuomo R, Barbara G, Pace F et al. Italian consensus conference for colonic diverticulosis and diverticular disease. *United European Gastroenterol J* 2014;2(5):413-42.
3. Jacobs DO. Clinical practice. Diverticulitis. *N Engl J Med*. 2007; 357(20):2057-66.
4. Strate LL, Liu YL, Aldoori WH, Giovannucci EL. Physical activity decreases diverticular complications. *Am J Gastroenterol* 2009; 104(5):1221-30.
5. Yamada E, Ohkubo H, Higurashi T et al. Visceral obesity as a risk factor for left-sided diverticulitis in Japan: a multicenter retrospective study. *Gut Liver* 2013;7(5):532-8.
6. Crowe FL, Appleby PN, Allen NE, Key TJ. Diet and risk of diverticular disease in Oxford cohort of European Prospective Investigation into Cancer and Nutrition (EPIC): prospective study of British vegetarians and non-vegetarians. *BMJ* 2011;343.
7. Peery AF, Barrett PR, Park D et al. A high-fiber diet does not protect against asymptomatic diverticulosis. *Gastroenterology* 2012; 142(2):266-72.
8. Painter NS, Burkitt DP. Diverticular disease of the colon: a deficiency disease of Western civilization. *Br Med J* 1971;2(5759):450-4.
9. Bassotti G, Battaglia E, De Roberto G, Morelli A, Tonini M, Villanacci V. Alterations in colonic motility and relationship to pain in colonic diverticulosis. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2005;3(3):248-53.
10. Strate LL, Liu YL, Huang ES, Giovannucci EL, Chan AT. Use of aspirin or nonsteroidal anti-inflammatory drugs increases risk for diverticulitis and diverticular bleeding. *Gastroenterology* 2011; 140(5):1427-33.
11. Humes DJ, Fleming KM, Spiller RC, West J. Concurrent drug use and the risk of perforated colonic diverticular disease: a population-based case-control study. *Gut* 2011;60(2):219-24.
12. Yamada E, Inamori M, Uchida E et al. Association between the location of diverticular disease and the irritable bowel syndrome: a multicenter study in Japan. *Am J Gastroenterol* 2014;109(12):1900-5.
13. Makapugay LM, Dean PJ. Diverticular disease-associated chronic colitis. *Am J Surg Pathol* 1996;20(1):94-102.
14. Goldstein NS, Leon-Armin C, Mani A. Crohn's colitis-like changes in sigmoid diverticulitis specimens is usually an idiosyncratic inflammatory response to the diverticulosis rather than Crohn's colitis. *Am J Surg Pathol* 2000;24(5):668-75.
15. Sharma P V, Eglinton T, Hider P, Frizelle F. Systematic review and meta-analysis of the role of routine colonic evaluation after radiologically confirmed acute diverticulitis. *Ann Surg* 2014;259(2):263-72.
16. Lahat A, Yanai H, Menachem Y, Avidan B, Bar-Meir S. The feasibility and risk of early colonoscopy in acute diverticulitis: a prospective controlled study. *Endoscopy* 2007;39(6):521-4.
17. Green BT, Rockey DC, Portwood G et al. Urgent colonoscopy for evaluation and management of acute lower gastrointestinal hemorrhage: a randomized controlled trial. *Am J Gastroenterol* 2005; 100(11):2395-402.
18. Aldoori W, Ryan-Harshman M. Preventing diverticular disease. Review of recent evidence on high-fibre diets. *Can Fam Physician* 2002;48:1632-7.
19. Colecchia A, Vestito A, Pasqui F et al. Efficacy of long term cyclic administration of the poorly absorbed antibiotic Rifaximin in symptomatic, uncomplicated colonic diverticular disease. *World J Gastroenterol* 2007;13(2):264-9.
20. Frieri G, Pimpo MT, Scarpignato C. Management of colonic diverticular disease. *Digestion* 2006;73(1):58-66.
21. Narula N, Marshall JK. Role of probiotics in management of diverticular disease. *J Gastroenterol Hepatol* 2010;25(12):1827-30.
22. Tursi A, Brandimarte G, Elisei W et al. Randomised clinical trial: mesalazine and/or probiotics in maintaining remission of symptomatic uncomplicated diverticular disease-a double-blind, randomised, placebo-controlled study. *Aliment Pharmacol Ther* 2013;38:741-51.

- 
23. Tursi A, Papa A, Danese S. Review article: the pathophysiology and medical management of diverticulosis and diverticular disease of the colon. *Aliment Pharmacol Ther* 2015;42(6):664-84.
 24. Raskin JB, Kamm MA, Jamal MM, et al. Mesalamine did not prevent recurrent diverticulitis in phase 3 controlled trials. *Gastroenterology* 2014;147(4):793-802.
 25. Biondo S, Golda T, Kreisler E, et al. Outpatient versus hospitalization management for uncomplicated diverticulitis: a prospective, multicenter randomized clinical trial (DIVER Trial). *Ann Surg* 2014; 259(1):38-44.
 26. Stollman N, Smalley W, Hirano I. American Gastroenterological Association Institute Guideline on the management of acute diverticulitis. *Gastroenterology* 2015;49(7):1944-9.
 27. Janes S, Meagher A, Faragher IG, Shedda S, Frizelle FA. The place of elective surgery following acute diverticulitis in young patients: when is surgery indicated? An analysis of the literature. *Dis Colon Rectum*. 2009;52(5):1008-16.
 28. Haas JM, Singh M, Vakil N. Mortality and complications following surgery for diverticulitis: Systematic review and meta-analysis. *United Eur Gastroenterol J*. November 2015. doi: 10.1177/2050640615617357.