

Diarrea cronica: diagnosi differenziale

**G. Del Vecchio Blanco
Francesco Pallone**

*Cattedra di
Gastroenterologia
Dipartimento di
Medicina Interna
Università degli Studi
"Tor Vergata"
di Roma*

■ La diarrea cronica è un sintomo associato a numerose patologie del tratto gastrointestinale, all'uso di farmaci e a patologie extradigestive. La gestione del paziente con diarrea cronica richiede in primo luogo la dimostrazione della reale esistenza del sintomo stesso. Frequentemente la sovrastima del sintomo da parte del paziente può indurre il medico ad effettuare inappropriate indagini strumentali nonché terapie improprie.

■ Chronic diarrhoea may be defined in terms of stool frequency, consistency, volume, or weight. The concept of diarrhoea. However, quantification of diarrhoea in clinical practice may be difficult and so other criteria, such as the passage of more than three stools per day or stool weight, provide alternative means of definition.

■ **Parole chiave:** diarrea cronica, malassorbimento, malattia celiaca, malattia di Crohn

■ **Key words:** *chronic diarrhoea, coeliac disease, Crohn's disease, small bowel bacterial overgrowth, malabsorption*

Introduzione

La diarrea cronica è uno dei sintomi più frequenti per cui viene richiesta una visita gastroenterologica. Nella popolazione anziana è stata riportata una prevalenza di diarrea cronica tra il 7% e il 14% (1). La definizione di diarrea può essere variamente posta in termini clinici e patofisiologici. In senso stretto il termine diarrea indica un aumento dell'acqua fecale. Valutazioni soggettive ed obiettive riguardanti il numero delle evacuazioni, il tipo e la consistenza delle feci rappresentano altresì un criterio clinico di rilievo. La diarrea non è una malattia ma un sintomo presente in numerose condizioni, tra cui le più frequenti sono: neoplasie del colon, infiammazione cronica del colon o del piccolo intestino, alterazione della normale superficie assorbitiva del piccolo intestino, maldigestione per insufficienza pancreatica o disordini motori. La definizione di diarrea cronica considera tre parametri: la frequenza delle evacuazioni, il volume o il peso delle feci delle 24 ore e la consistenza. Non sempre tali valutazioni sono semplici tuttavia la presenza di tre evacuazioni/die di feci liquide e o la presenza di un peso feci delle 24 ore maggiore di 200gr/die, configurano un quadro di diarrea. La diarrea viene definita cronica quando tali modifiche dell'alvo perdurano per un tempo superiore alle 4 settimane. È utile ricordare che soprattutto nel caso di pazienti anziani la diarrea non deve essere confusa con l'incontinenza fecale che quindi va sempre considerata ed esclusa prima di procedere ad ulteriori indagini diagnostiche.

Iniziative Formative

> educazione permanente

Il sintomo diarrea riconosce fattori causali diversi, ciascuno operante con meccanismi patogenetici complessi nell'ambito di patologie gastrointestinali (**tabella 1**) ma anche di patologie extraintestinali (**tabella 2**). Alcuni farmaci, inoltre, possono essere responsabili della diarrea cronica (**tabella 3**).

Fondamentale è quindi un approccio sistematico al fine di comprenderne il meccanismo patogenetico della diarrea e quindi di effettuare una corretta diagnosi e terapia (2,3).

La gestione del paziente con diarrea cronica richiede in primo luogo la dimostrazione della reale esistenza del sintomo stesso. La frequente sovrastima del sintomo da parte del paziente può difatti portare ad una inappropriata esecuzione di indagini strumentali nonché a terapie improprie. Una volta confermata la reale esistenza di una diarrea di tipo cronico, occorre distinguere la natura funzionale od organica. Infine, l'identificazione del tipo di diarrea consente di indirizzare adeguatamente la gestione e l'iter diagnostico da seguire in ciascun paziente.

tab. 1: principali cause di diarrea cronica associata a patologie del tratto gastrointestinale

PATOLOGIE DEL COLON	PATOLOGIE DELL'ILEO
Malattia di Crohn del colon/rettocolite ulcerosa	Malattia celiaca
Adenoma villosa	Malattia di Crohn dell'ileo
Colite indeterminata	Morbo di Whipple
Malattia diverticolare	Overgrowth batterico
Ischemia cronica del mesenterico	Linfoma
Enterite attinica	Ischemia intestinale
Colite microscopica	INFEZIONI
Colite linfocitica	Citomegalovirus
Colite collagenosica	Tubercolosi
Vasculite	AIDS
Sindrome colon irritabile	PATOLOGIE DEL PANCREAS
Iperipertiroidismo	Pancreatite cronica
CHIRURGIA	Neoplasia del pancreas
Fistole	
Sindrome dell'intestino corto	
Sindrome post-colecistectomia	
Sindrome post-gastrectomia e/o vagotomia	
Ileostomia	

tab. 2: principali cause di diarrea cronica associata a patologie extradigestive

ENDOCRINOPATIE	ALTRE
Neoplasie neuroendocrine	Alcolismo
Sindrome da carcinoide	Amiloidosi sistemica
VIPoma	Mastocitosi sistemica
Diabete	Avvelenamento da metalli pesanti
Iperipertiroidismo	
Patologie del surrene	

tab. 3: farmaci responsabili di diarrea cronica

Antiacidi
Antiarritmici
Antibiotici
Anti diabetici orali
FANS
Chemioterapici
Prostaglandine

La diarrea può essere il risultato sia di un diminuito assorbimento intestinale sia di una aumentata secrezione responsabile di un aumento dell'acqua fecale. Tale aumento può essere causato da un alterato trasporto degli elettroliti, (diarrea secretoria), dalla presenza nel lume intestinale di composti osmoticamente attivi (diarrea osmotica), da una diminuzione della superficie assorbitiva, da un disturbo motorio o da una maldigestione con conseguente aumento dell'escrezione dei grassi fecali.

In presenza di diarrea cronica talvolta è possibile distinguere se vi è un coinvolgimento prevalente dell'ileo o del colon. L'emissione di piccole quantità di feci numerose volte al giorno, è riconducibile ad una patologia del retto-sigma, mentre l'emissione di abbondanti quantità di feci liquide nella maggior parte dei casi, si associa ad una patologia del tenue o meno frequentemente del colon destro.

Iter diagnostico nella diarrea cronica

Anamnesi

Un attenta valutazione della storia anamnestica del paziente è importante per un corretto orientamento diagnostico. La durata dei sintomi e la severità degli stessi vanno accertati con attenzione. La frequenza delle evacuazioni non necessariamente correla con il peso delle feci delle 24 ore, in alcuni casi si può avere emissione di piccole quantità di feci numerose volte al giorno mentre in altri casi emissione di abbondanti quantità di feci poche volte al giorno. La concomitante presenza di sintomi quali: secchezza delle fauci, astenia, aumento della sete e diminuzione del volume urinario sono indicativi di elevato output. La riferita progressiva perdita di peso suggerisce la presenza di una patologia neoplastica, infiammatoria cronica o di malassorbimento o anche di ipertiroidismo. Le caratteristiche delle feci sono importanti e partico-

lare attenzione va posta nell'indagare sulla eventuale presenza di sangue, muco, pus o residui alimentari non digeriti.

L'emissione di feci miste a sangue è nella maggior parte dei casi indicativa di una malattia infiammatoria intestinale o di una patologia tumorale. La presenza di sangue prevalentemente dopo l'evacuazione potrebbe anche essere correlata alla concomitante presenza di una patologia emorroidaria riacutizzata dall'elevata frequenza delle evacuazioni.

La diarrea acquosa è nella maggior parte dei casi riconducibile ad un meccanismo di tipo secretorio o osmotico, mentre la presenza di residui alimentari suggerisce una patologia di tipo malassorbitivo.

La relazione tra i pasti e l'eventuale miglioramento della diarrea con il digiuno sono ulteriori elementi che orientano nella diagnostica differenziale, così come la presenza di evacuazioni notturne o di urgenza evacuativa. La mancanza di evacuazioni notturne nella maggior parte dei casi suggerisce un meccanismo di tipo motorio. L'associazione della diarrea con altri sintomi quali gonfiore, calo ponderale, dolore crampiforme o febbre va sempre riportata.

Nella diagnostica differenziale tra le varie cause di diarrea cronica vanno presi in considerazione alcuni fattori di rischio quali: storia familiare di neoplasia del colon o di malattie infiammatorie intestinali, pregressi interventi chirurgici. È noto infatti che la resezione di un tratto esteso di ileo e colon destro causando una diminuzione della superficie assorbitiva può determinare malassorbimento di carboidrati, grassi e acidi biliari nonché diminuito tempo di transito intestinale.

In circa il 10% dei pazienti sottoposti a colecistectomia può presentarsi diarrea cronica verosimilmente a causa di un aumentato transito intestinale e malassorbimento di acidi biliari. Patologie concomitanti quali insufficienza pancreatica e patologie della tiroide nonché un eccessivo introito alcolico e l'assunzione cronica di farmaci devono sempre essere indagati.

Esame obiettivo

L'osservazione del paziente può fornire importanti elementi per la diagnosi differenziale tra diarrea organica o funzionale, attraverso il riscontro di febbre, tachicardia, disidratazione, lesioni cutanee, linfadenopatia, epatosplenomegalia, presenza di fistole o ascessi perianali, dolore alle articolazioni. Per contro il riscontro di condizioni fisiche ottimali in assenza di sintomi generali di astenia, anoressia, orientano per una natura funzionale della diarrea stessa.

Test biochimici

La presenza di anemia ipocromica associata ad aumento degli indici infiammatori e riduzione dell'albumina sono fortemente suggestivi di una patologia croni-

ca infiammatoria o un'enteropatia da intolleranza al glutine. In particolare nel sospetto di una malattia celiaca vanno ricercati gli anticorpi anti-endomisio (EMA) e anti transglutaminasi (auto-antigene dell'anti-endomisio) (anti tTG) di classe IgA. In considerazione dell'elevata prevalenza della malattia celiaca (1:200 nella popolazione europea, 1:559 negli Stati Uniti) (4,5,6) la ricerca di tali anticorpi in pazienti con sospetto di malassorbimento è ormai considerata un test di routine.

Tuttavia circa il 2,6% (7) dei pazienti con malattia celiaca possono presentare deficit di IgA associato e pertanto bisogna sempre ricordare la possibilità di effettuare dosaggio delle IgA totali. In presenza di deficit di IgA totali e di sospetto di malattia celiaca è possibile dosare gli EMA ma soprattutto l'anti tTG di classe IgG.

Test sulle feci

Lo studio della composizione delle feci consente di identificarne le caratteristiche (l'osmolarità, il pH, la composizione in grassi ed elettroliti). La definizione di tali parametri fornisce elementi circa i possibili meccanismi alla base della diarrea (studio del pH: diarrea da malassorbimento di carboidrati vs diarrea da attiva secrezione del tenue o difettoso assorbimento di acidi biliari). La misurazione della concentrazione di sodio (Na⁺) e di (K⁺) nelle feci consente di calcolare il gap osmotico secondo la seguente formula ($290 - 2 \times [\text{Na}^+] + [\text{K}^+]$). In presenza di diarrea secretoria gli elettroliti non assorbiti richiamano acqua nel lume intestinale e pertanto il gap osmotico presenta valori < 50 mosml/Kg mentre nella diarrea osmotica non essendo gli elettroliti implicati nel richiamo di acqua il gap osmotico risulta > 125 mosmol/Kg. Un test molto semplice ma utile nella diagnosi differenziale tra diarrea secretoria e osmotica è il test del digiuno per 48 ore. La presenza continua di diarrea nonostante il digiuno è fortemente suggestiva per un meccanismo di tipo secretorio mentre la riduzione della diarrea durante il digiuno orienta verso una diarrea di tipo osmotico.

Il peso delle feci delle 24 ore è forse uno dei test più importanti per l'orientamento diagnostico. Certamente non sempre è gradito al paziente, tuttavia abbastanza facilmente eseguibile a casa dal paziente stesso. Ovviamente non vanno assunti farmaci antidiarroidici né effettuati esami contrastografici con bario nei giorni che precedono l'esecuzione di tale test. In presenza di steatorrea, tipica di patologie a carico dell'intestino tenue o del pancreas vi è l'escrezione di più di 7gr di grassi con le feci o l'escrezione del 9% dell'intake di grassi delle 24 ore. Per una valida esecuzione del dosaggio dei grassi fecali, il paziente dovrebbe ingerire 70-100 gr di grassi al giorno per alcuni giorni prima della misurazione. Per le ovvie difficoltà a eseguire tale test sono stati sviluppati metodi alternativi

che si basano sulla valutazione dei grassi su un unico campione di feci in assenza di dieta ricca di grassi. L'analisi qualitativa dei grassi fecali con il test di Sudan III è ragionevolmente ritenuto utile come test diagnostico poiché in presenza di test negativo la presenza di steatorrea è improbabile. La ricerca di parassiti quali Giardia o Ameba sono indicate in presenza di diarrea cronica soprattutto dopo viaggi nelle aree a maggior rischio di contaminazione. La ricerca di uova o cisti effettuata su feci fresche ha una sensibilità riportata tra il 60 e il 90% per l'identificazione di questi parassiti. La ricerca del sangue occulto nelle feci ha un ruolo importante come test di screening per le neoplasie del colon, meno rilevante invece nella diagnostica differenziale della diarrea cronica.

Indagini strumentali

Colonscopia

Una delle cause più frequenti di diarrea nelle persone di età > 45 anni è il tumore coloretale. Una prevalenza di neoplasia coloretale del 27% è stata riportata in pazienti con modifica dell'alvo. Nella maggior parte dei casi si trattava di una neoplasia del colon destro o della flessura splenica confermando la necessità di una esplorazione completa del colon piuttosto che limitata al solo retto sigma (8).

Nel sospetto di una malattia infiammatoria cronica intestinale la colonscopia dovrebbe essere sempre completata con l'osservazione dell'ileo terminale nonché con prelievo biotipico anche in assenza di lesioni microscopicamente rilevabili. È stato riportato che il 36% dei pazienti con colonscopia normale e diarrea presentano lesioni all'ileo terminale (9). Il prelievo biotipico nel colon e nell'ileo terminale in presenza di diarrea cronica è fondamentale per la possibilità di identificare una colite microscopica, collagenosica o linfocitica. In tali condizioni infatti, la mucosa appare del tutto normale. Diversi autori, pertanto, raccomandano di effettuare prelievi nell'ascendente e nel trasverso anche in assenza di lesioni (9,10).

Studio dell'intestino tenue

Lo studio seriato del tenue o il clisma del tenue previo posizionamento di sondino naso digiunale, rimangono ad oggi le metodiche standard per lo studio morfologico dell'intestino tenue, sebbene negli ultimi anni nuove metodiche si stiano sviluppando quali: l'entero-RMN, l'entero TC, l'ecografia delle anse intestinali e lo studio dell'intestino tenue con videocapsula. In particolare l'utilizzo della videocapsula (11) sembra di un certo rilievo nello studio della malattia di Crohn dell'ileo, soprattutto in casi in cui le lesioni sono localizzate solo all'intestino tenue, **figura 1**.

fig. 1: ulcera dell'intestino tenue identificata mediante esame enteroscopico con videocapsula, in paziente con diarrea da tre mesi e colonscopia negativa



Angiografia

L'ischemia del piccolo intestino è una causa rara di diarrea cronica. In tali casi l'esame angiografico della mesenterica e del tripode celiaco possono risultare utili nella identificazione di un'ischemia intestinale.

Test non invasivi

Il breath test si basa sulla capacità di alcuni batteri presenti nel colon di fermentare i carboidrati e produrre idrogeno che normalmente non viene prodotto. Il breath test al lattosio viene eseguito dopo digiuno di 12 ore e prevede l'ingestione di 25 gr di lattosio disciolto in acqua con successiva raccolta dell'espriato ogni 30 min per almeno due ore.

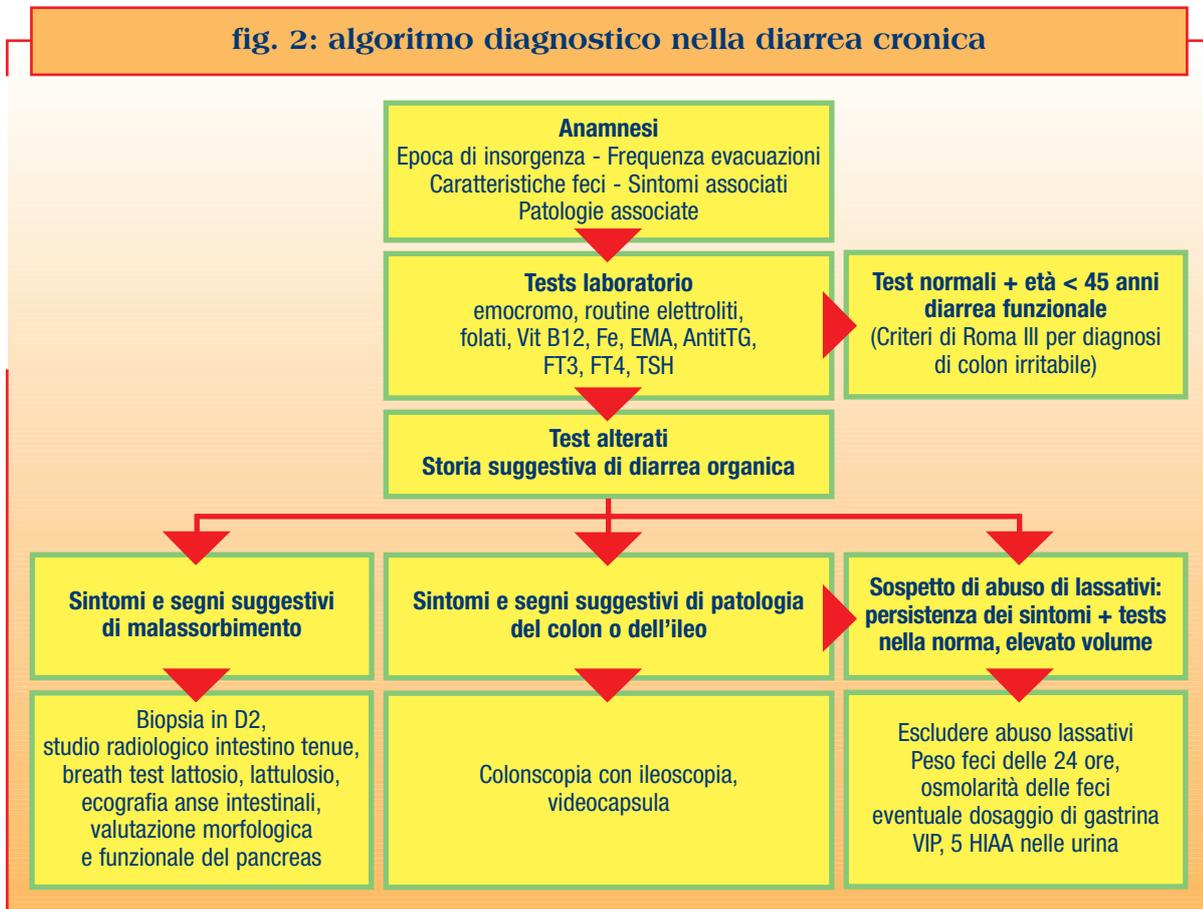
Un incremento nell'espriato dei valori di idrogeno è indice di malassorbimento del lattosio e successiva fermentazione da parte dei batteri presenti nel colon.

Il breath test viene utilizzato anche per la valutazione della contaminazione batterica del piccolo intestino (overgrowth batterico). In questo caso si utilizza come substrato il glucosio o il lattulosio anche se questo ultimo si preferisce utilizzarlo soprattutto per la valutazione del tempo di transito oro ciecale.

Studio del pancreas

L'utilizzo dell'ecografia, della tomografia assiale computerizzata, della colangiopancreatografia retrograda, della risonanza magnetica e dell'ecoendoscopia oggi consentono di identificare la maggior parte delle patologie pancreatiche infiammatorie o tumorali.

fig. 2: algoritmo diagnostico nella diarrea cronica



Conclusioni

La diarrea cronica è un sintomo molto frequente causato da patologie del tratto gastrointestinale ma anche di altri organi. Al fine di ottenere una corretta e veloce diagnosi differenziale è importante seguire un iter diagnostico (vedi **figura 2**) che prevede un'attenta anamnesi, esame obiettivo e indagini biochimiche e strumentali mirate.

Corrispondenza

Francesco Pallone
Cattedra di Gastroenterologia
Dipartimento di Medicina Interna
Università degli Studi "Tor Vergata"
Via Montpellier 1 - 00133 Roma
Tel. +39 06 20900969
Fax +39 06 20902679
e-mail: pallone@med.uniroma2.it

Bibliografia essenziale

1. Talley NJ, O'Keefe EA, Zinsmeister AR et al. Prevalence of gastrointestinal symptoms in the elderly: a population based study. *Gastroenterology* 1992;102:895-901.
2. Thomas PD, Forbes A, Green J, Howdle P, Long R et al. Guidelines for the investigation of chronic diarrhea, 2nd edition. *Gut* 2003;52(supplIV):v1-v15.
3. Fasano A, Catassi C. Current approaches to diagnosis and treatment of celiac disease: an evolving spectrum. *Gastroenterology* 2001;120:636-51.
4. Corazza GR, Andreani ML, Biagi F et al. The smaller size of the colic iceberg in adults. *Scand J gastroenterol* 1997;32:917-9.
5. Not T, Harvath K, Hill ID et al. Celiac disease risk in USA: high prevalence of antiendomysium antibodies in healthy blood donors. *Scand J Gastroenterol* 1998;33:494-8.
6. Cataldo F, Lio D, Marino V et al. IgG(1) anti endomisio and IgG antitissue transglutaminase (anti tTG) antibodies in colic patients with selective IgA deficiency. Working group on celiac disease of SIGEP and "Club del tenue". *Gut* 2000;47:366-9.
7. Fine Kd, Seidel RH, Do K. The prevalence, anatomic distribution and diagnosis of colonic causes of chronic diarrhea. *Gastrointest Endosc* 2000;51:318-26.
8. Geboes K, Ectors N, D'Haens G et al. Ileoscopy with biopsy worthwhile in patients presenting with symptoms of inflammatory bowel disease? *Am J Gastroenterol* 1998;43:629-33.
9. Mullhaupt B, Guller U, Anabitarte M et al. Lymphocytic colitis. clinical presentation and long term course. *Gut* 1998 43:629-33.
10. Baert F, Wouters K, Haens G et al. Lymphocytic colitis: a distinct clinical entity? A clinicopathological confrontation of lymphocytic and collagenous colitis. *Gut* 1999;45:375-81.
11. Fireman Z, Mahajna E, Broide E, Shapiro M, Fich L, Sternberg A, Kopelman Y, Scapa E. Diagnosing small bowel Crohn's disease with wireless capsule endoscopy. *Gut* 2003;52:390-392.