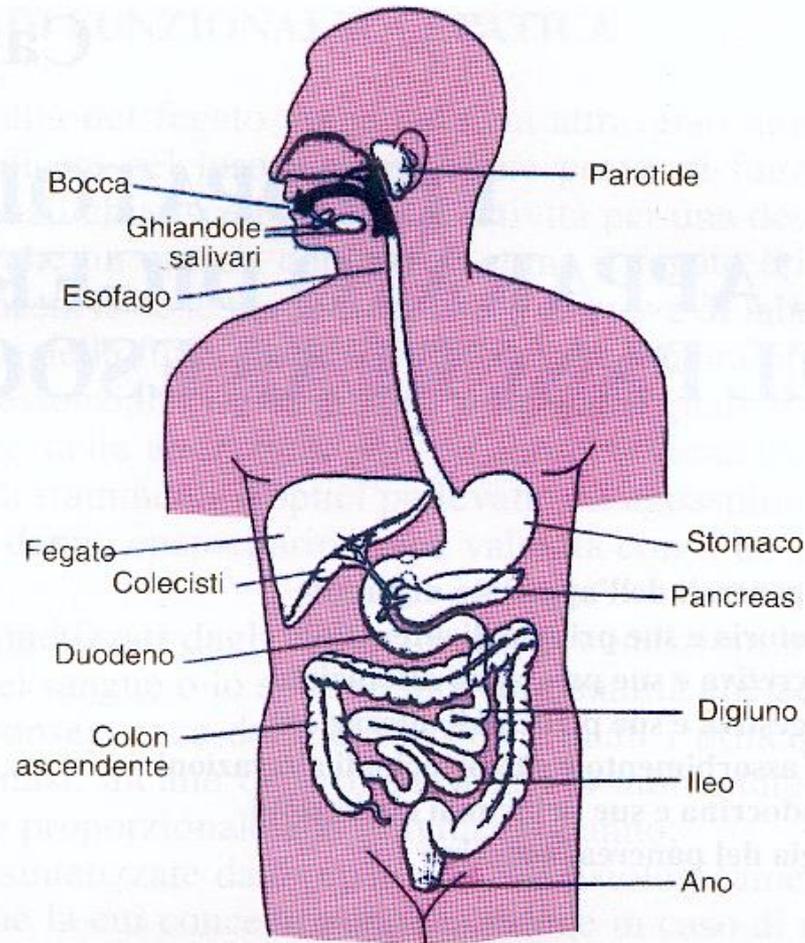


# Fisiopatologia dell'apparato digerente



## Funzioni generali dell'apparato digerente

- 1. Funzione motoria:** progressione unidirezionale del contenuto alimentare per atti parzialmente volontari (masticazione e defecazione) e riflessi involontari
- 2. Funzione secretiva:** digestione enzimatica degli alimenti
- 3. Funzione di assorbimento:** i prodotti della digestione assorbiti passano nel sangue e, tramite la vena porta, giungono al fegato per le funzioni metaboliche
- 4. Funzione ormonale:** secrezione di ormoni da parte di cellule presenti nelle mucose

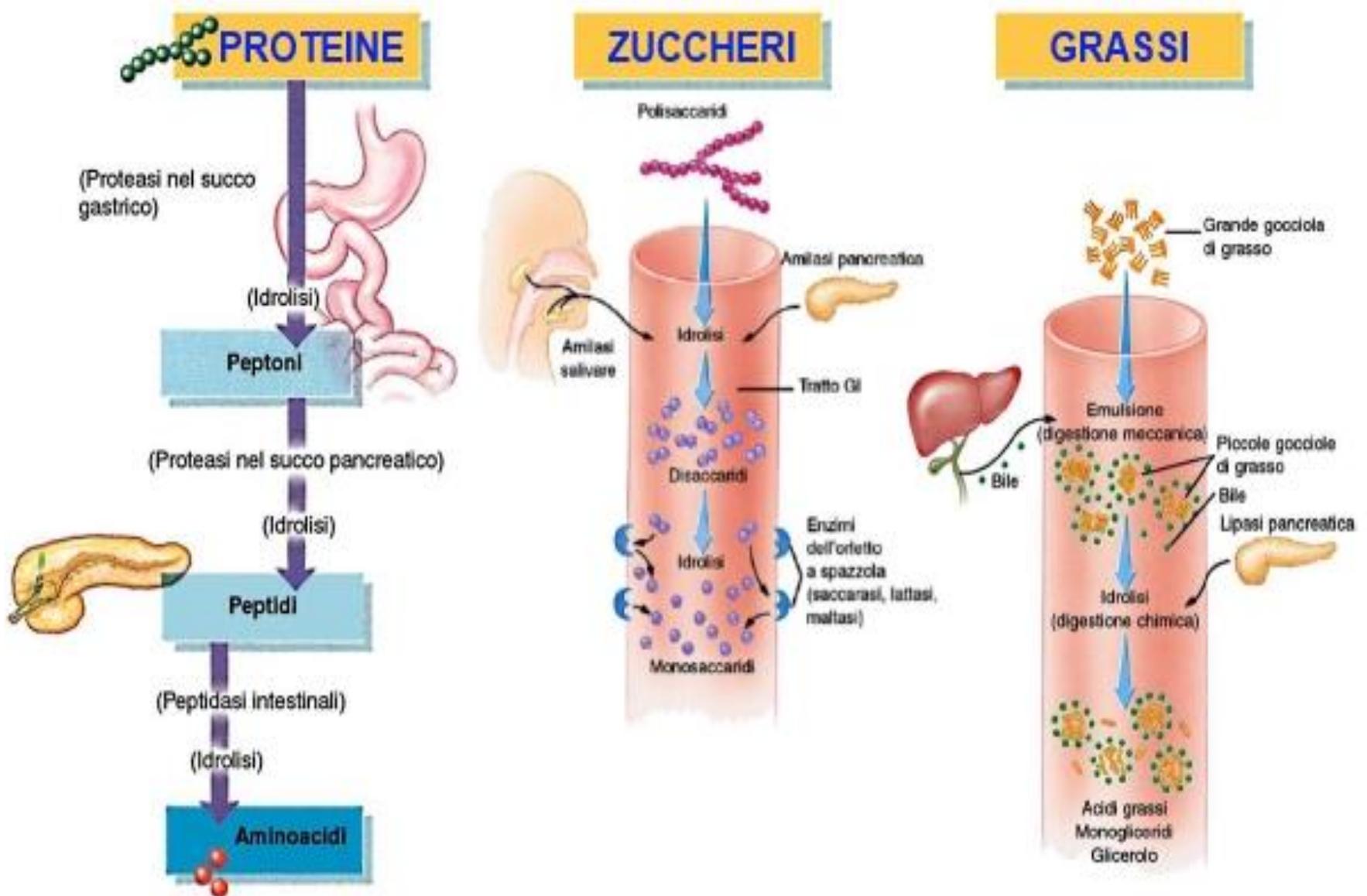
## Funzioni secretive

**Succo gastrico** (circa 3 litri al giorno), composto da acqua, elettroliti, HCl, muco, pepsinogeni, lipasi, fattore intrinseco (FI)

Nel **duodeno** si riversano:

- le **secrezioni delle ghiandole duodenali di Brunner**
- la **bile**, tramite il dotto coledoco
- il **succo pancreatico**, tramite il dotto di Wirsung.

# Processi digestivi



# Processi digestivi

## Digestione delle proteine

1. Inizia nello stomaco per azione delle **pepsine**.
2. nel tenue gli oligopeptidi vengono digeriti da enzimi pancreatici (**tripsina, chimotripsina, carbossipeptidasi**).
3. I piccoli peptidi vengono ulteriormente degradati da **peptidasi** presenti sulla superficie dei villi intestinali;
4. Gli **aa** vengono infine assorbiti dalle cellule della mucosa

## Digestione dei carboidrati

1. Inizia nel fondo dello stomaco per azione della  **$\alpha$ -amilasi salivare**.
2. Nel tenue piccoli polisaccaridi vengono digeriti da una  **$\alpha$ -amilasi pancreatica**.
3. Gli oligosaccaridi vengono degradati da **maltasi,  $\alpha$ -destrinasi, lattasi e saccarasi**, secrete dalle cellule del tenue,
4. I **monosaccaridi** vengono poi assorbiti.

# Processi digestivi

## Digestione dei lipidi

- Nel tenue i **Sali biliari** della bile emulsionano i lipidi alimentari formando micelle.
- I **trigliceridi** (TG) sulla superficie delle micelle vengono degradati da **lipasi pancreatiche ed enterocitarie** ad acidi grassi e monogliceridi
- **Esteri del colesterolo** vengono degradati da **colinesterasi**
- **Acidi grassi, monogliceridi e colesterolo** si mescolano alla porzione liposolubile dei sali biliari, portando alla formazione di micelle miste
- Le micelle miste trasportano i lipidi alla superficie degli enterociti per l'assorbimento.
- I Sali biliari vengono riutilizzati

# Funzioni di assorbimento

- Nello **stomaco** sono assorbiti alcool ed alcuni farmaci.
- Nell'**intestino tenue** avviene l'assorbimento dei prodotti della digestione;  
la superficie di assorbimento è enormemente aumentata (500-600 volte) dalla presenza di valvole conniventi, villi e microvilli.
- Nel **colon** viene assorbita una piccola aliquota di acqua.

## Funzioni di assorbimento

- **Assorbimento delle proteine:** i prodotti di digestione delle proteine (**aa, dipeptidi, tripeptidi**) sono assorbiti dagli enterociti con un **meccanismo di trasporto attivo contemporaneo all'entrata di sodio**.
- **Assorbimento dei lipidi:** gli **acidi grassi** nelle micelle miste entrano per **diffusione** negli enterociti mentre i sali biliari vengono riciclati per eseguire ulteriori trasporti.  
Nel citoplasma degli enterociti gli acidi grassi vengono esterificati col glicerolo formando trigliceridi (TG) che legati ad apoproteine formano chilomicroni riversati poi nel sangue.

# Assorbimento dei carboidrati

- Il trasporto del **fruttosio** nell'enterocita avviene per diffusione facilitata
- Il trasporto di **glucosio e galattosio** avviene **contemporaneamente all'entrata di sodio** nell'enterocita, mentre il passaggio nel liquido extracellulare avviene per diffusione semplice secondo gradiente.

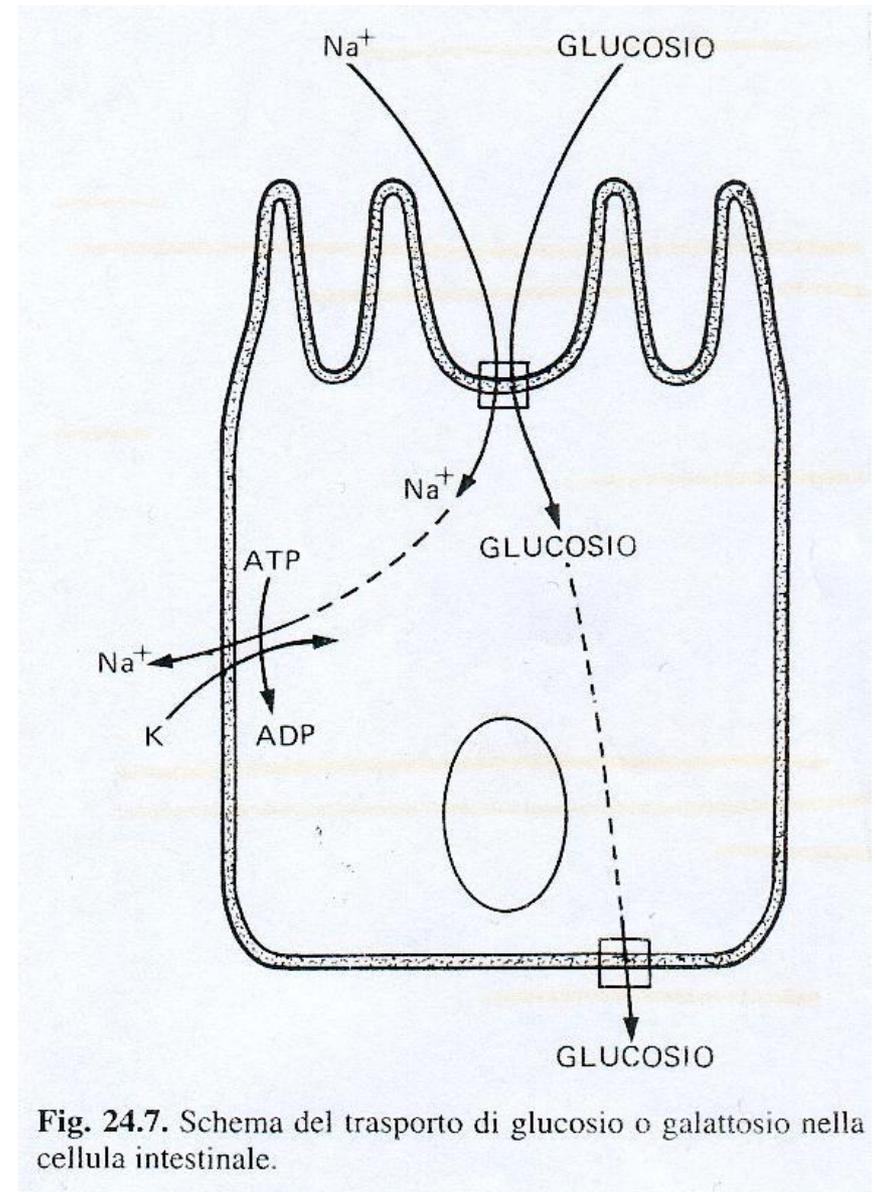


Fig. 24.7. Schema del trasporto di glucosio o galattosio nella cellula intestinale.

## Assorbimento del ferro

- Nel duodeno e nel digiuno prossimale sono assorbiti 1-2 mg di ferro/giorno
- Dieta di un adulto nei paesi occidentali contiene ca 20 mg
- Il  $\text{Fe}^{3+}$  è ridotto dall'acido ascorbico a  $\text{Fe}^{2+}$ , assorbibile dalla mucosa del piccolo intestino
- Nell'enterocita la **efestina** ossida il  $\text{Fe}^{2+}$  a  $\text{Fe}^{3+}$
- la **ferroportina** presente sulla membrana basolaterale degli enterociti duodenali permette l'esportazione del  $\text{Fe}^{3+}$  dall'enterocita ed il suo legame alla **transferrina (Tf)** plasmatica
- **Recettori per la transferrina (TfR)** sono presenti sui precursori eritroidi (**TfR1**) e sugli epatociti (**TfR2**)

## Assorbimento del ferro

- L'assorbimento del ferro è regolato dalla **epcidina**, prodotta dal fegato, e dal suo legame con la ferroportina
- **L'epcidina induce internalizzazione e degradazione della ferroportina**
- Il ferro non esportato rimane nel citoplasma degli enterociti legato alla ferritina ed eliminato con l'esfoliazione
- La produzione epatica di epcidina dipende da:
  - Livelli plasmatici di Fe
  - Depositi di Ferro
  - Attività eritropoietica
- L'epcidina, prodotta nella fase acuta della infiammazione, ha anche il ruolo di diminuire il ferro plasmatico per limitare la replicazione batterica (batteriostatico)

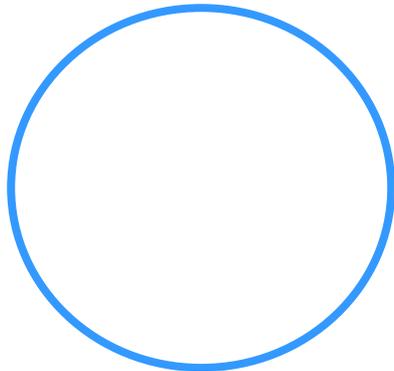
## Assorbimento della vit. B12

- Allo stomaco arrivano vit B12, legata a proteine alimentari, e un fattore salivare R-legante
- Nello stomaco
  - La vit- B12, rilasciata dalle proteine alimentari grazie alla pepsina, si lega al fattore R-legante
  - Le cellule parietali gastriche producono il **fattore intrinseco (FI)**
- Nel duodeno i complessi vit B12-R-legante vengono scissi da proteasi pancreatiche e la vit.B12 si lega al FI
- Nell'ileo il complesso FI-vit.B12 viene assorbito grazie a recettori per il FI
- La vit. B12 entra negli enterociti dove lega una transcobalamina che la trasporta nel sangue fino agli epatociti o alle cellule del midollo osseo emopoietico

# Assorbimento della vit. B12

- Fabbisogno giornaliero: 1 µg. Depositi nell'organismo: 1-5 mg
- Presente, anche se a basse concentrazioni, in alimenti di origine animale,
- **Cause di deficit di vit. B12:**
  - insufficiente assorbimento secondario alla **mancanza di FI**
    - **Gastrite cronica atrofica**, in particolare in presenza di autoanticorpi contro il FI
    - **Gastrectomia**
  - Malattie infiammatorie intestinali
  - Inadeguato apporto con la dieta (es. vegetariani)
- **Conseguenze del deficit:**  
**difettosa sintesi del DNA nei precursori emopoietici → anemia e pancitopenia**

## Assorbimento del calcio



## Funzioni della vit. D

- mantiene la **normocalcemia**
- **stimola l'assorbimento intestinale di calcio e fosforo**
- promuove la mineralizzazione dell'osso,
- stimola il riassorbimento PTH-dipendente del calcio nei tubuli distali del rene

# Funzione endocrina

- Nella mucosa del tratto GI sono presenti cellule, che originano dalla cresta neurale, chiamate **cellule entero-endocrine** che secernono vari tipi di ormoni GI.
- Queste cellule sono chiamate anche **APUD** (amine precursor uptake and decarboxylation).

**Alterazioni di sintesi e secrezione di questi ormoni** hanno un ruolo significativo nella comparsa di condizioni patologiche dell'apparato GI (malassorbimento, ulcera duodenale).

## ORMONI GASTROINTESTINALI

**Gastrina**  
+ secrezione gastrica  
+ trofismo mucosa gastrica

**CCK (colecistochinina)**  
+ contrazione della cistifellea  
+ secrezione enzimi pancreatici  
+ trofismo pancreas esocrino  
- svuotamento gastrico  
+ senso di sazietà

**Amylina**  
+ senso di sazietà  
- secrezione di glucagone

**Motilina**  
+ complessi motori migranti

**Secretina**  
+ secrezione pancreatica  
- secrezione gastrica  
- effetto della gastrina

**Somatostatina**  
- secrezione di gastrina

**GIP e GLP-1**  
+ secrezione di insulina  
- Secrezione di glucagone

**Grelina**  
Secreto a stomaco vuoto  
+ fame

**VIP**  
(peptide intestinale vasoattivo)  
vasodilatazione

# Esofago: alterazioni della funzione motoria

- **Acalasia:** mancato rilassamento dello sfintere esofageo inferiore (SEI) in risposta alla deglutizione;
- **Ernia iatale:** protrusione dello stomaco al di sopra del diaframma; **associata ad esofagite da reflusso**
- **Diverticoli:** estroflessioni dell'esofago comuni nei soggetti anziani; se molto grandi vi si possono accumulare notevoli quantità di cibo

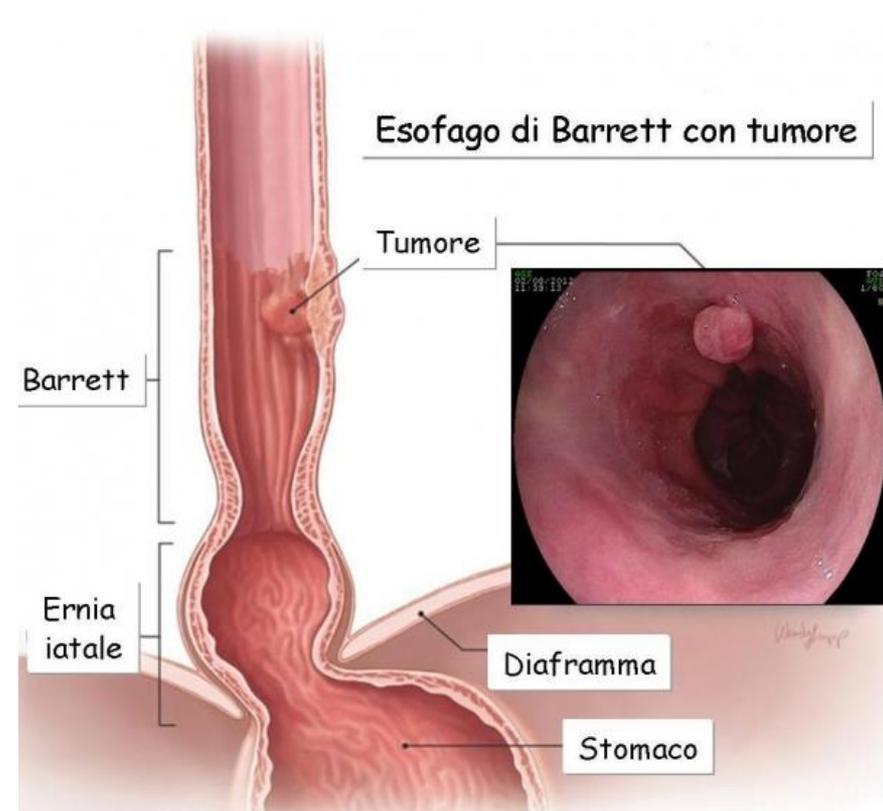
# Processi infiammatori dell'esofago

- **Malattia da reflusso gastro-esofageo (MRGE)**  
frequente in soggetti > 40 anni per **riduzione dei meccanismi anti-reflusso**: rilassamento dello sfintere esofageo inferiore (alcohol, fumo), ernia iatale, gravidanza. Può essere erosiva o complicata da esofago di Barret. Può manifestarsi con dolore toracico acuto che può essere scambiato per “attacco di cuore”.
- **Esofago di Barrett**: complicanza di MRGE di lunga durata  
**Metaplasia**: sostituzione dell'epitelio squamoso distale con cellule epiteliali colonnari (gastriche) o caliciformi mucipare (intestinali).  
Possibili evoluzioni: **displasia e adenocarcinoma**.



- **Carcinoma squamoso: esofago superiore.** Associato a **fumo, alcool, HPV, sostanze cancerogene** negli alimenti (idrocarburi policiclici, coloranti derivati dall'anilina, nitrosamine).  
≈6% delle neoplasie del tratto GI, pochi sintomi, diagnosticati tardivamente.
- **Adenocarcinoma : esofago inferiore.** Associato a **MRGE ed esofago di Barret.**  
La sorveglianza endoscopica dei soggetti a rischio può permettere l'individuazione di lesioni terapeuticamente trattabili

## Tumori dell'esofago



# Processi infiammatori dello stomaco

**Gastrite acuta:** flogosi acuta della mucosa, **spesso accompagnata da erosione ed emorragia**

**Cause frequenti:**

- a. **FANS** (es. aspirina) che riducono la produzione di muco
- b. Somministrazione orale di **corticosteroidi**
- c. Abuso di **alcol e fumo di sigaretta**
- d. Farmaci **chemioterapici**

**Principali meccanismi:**

- **Riduzione della produzione di muco**
- **Aumento della secrezione acida**

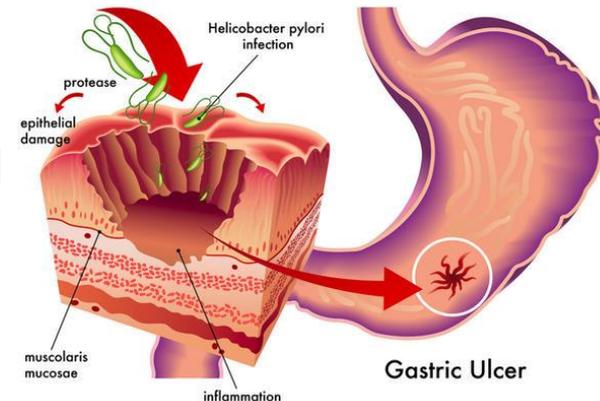
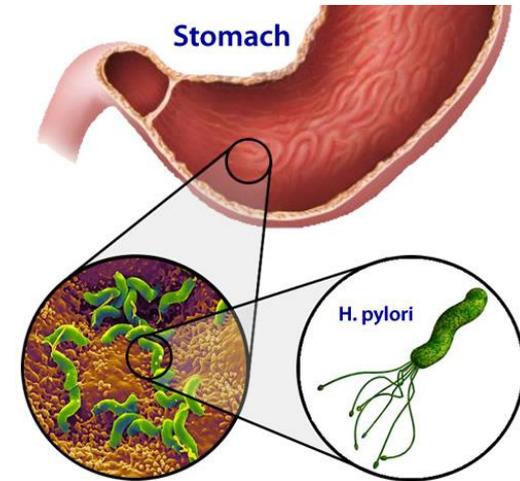
# Processi infiammatori dello stomaco

**Gastrite cronica:** può variare da lieve interessamento superficiale della mucosa fino all'atrofia.

Asintomatica o presentazione con dispepsia

- **Ambientale:**
  - a. **Infezione cronica da *Helicobacter pylori*.**  
Regredisce dopo trattamento antibiotico.  
Associata anche a ulcera peptica, carcinoma, linfoma gastrico
  - b. Abuso di alcool e fumo di sigaretta
- **Autoimmune:** auto-anticorpi contro le cellule delle ghiandole gastriche e contro il FI  
→ distruzione delle ghiandole, atrofia e anemia

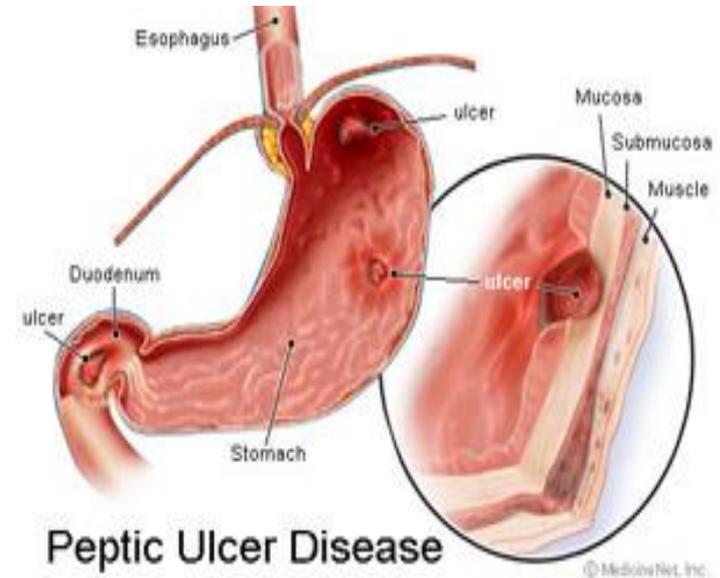
**Complicanze:** metaplasia, displasia e carcinoma.



# Ulcera peptica: gastrica o duodenale

**Lacerazione** (inferiore a 4 cm di diametro) **della mucosa dello stomaco o del duodeno prossimale**, prodotta dalle secrezioni gastriche

- Colpisce  $\approx 10\%$  della popolazione dei paesi industrializzati con picco tra 30 e 60 anni.
- **Gastrica**: eguale distribuzione nei due sessi.
- **Duodenale**: più diffusa tra i maschi
- Può comparire **sanguinamento** (melena)
- può verificarsi **perforazione**
- Fasi alterne di remissione e recidiva.
- Rara la trasformazione maligna.



# Ulcera peptica: gastrica o duodenale

## Patogenesi:

- **Fattori genetici** (familiarità)
- **Fattori ambientali**
  - Associazione con infezione da **H. Pylori**; Terapia antibiotica favorisce la guarigione dell'ulcera e previene le recidive
  - **Fumo di sigaretta**
  - **Farmaci**: aspirina o trattamento prolungato con corticosteroidi
- **Eccessiva secrezione di acido cloridrico**: trattamenti che ne riducono la produzione (es. inibitori di pompa protonica) determinano guarigione dell'ulcera

# Tumori dello stomaco

## Tumori benigni:

**Polipi adenomatosi:** rischio elevato di trasformazione maligna, in particolare nei soggetti con **poliposi adenomatosa familiare**

## Tumori maligni:

- **Carcinoma gastrico** (90-95% dei tumori gastrici).

Decremento costante di incidenza e mortalità.

Correlazione con infezione da H. Pylori, fumo di sigaretta, fattori dietetici (nitrosamine).

Dolore epigastrico o alla schiena alleviato da terapia con anti-acidi.

Con il progredire della malattia tumorale scompare il miglioramento sintomatico dovuto alla terapia.

- **Linfoma gastrico** (5%): strettamente associato ad infezione da H. pylori

# Sindromi da malassorbimento

Condizioni cliniche nelle quali l'assorbimento delle sostanze nutritive è inadeguato:

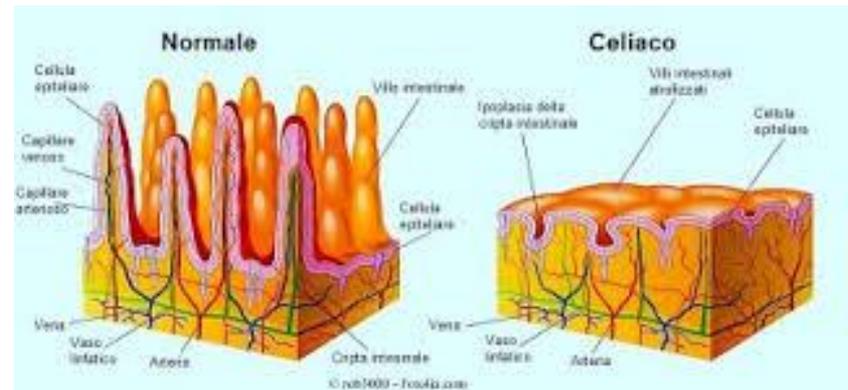
- **Specifico:** malassorbimento di una o poche sostanze nutritive. Es: deficit di lattasi, di FI o di assorbimento di alcune vitamine.
- **Generalizzato:** ridotto assorbimento di molte o di tutte le principali sostanze nutritive. Negli adulti può manifestarsi con perdita di peso fino alla cachessia; nei bambini determina un "difetto di crescita" con scarso incremento di peso e altezza. La **steatorrea** (grassi nelle feci) è il principale indice di malassorbimento generalizzato.

I componenti non assorbiti

- ristagnano nel lume intestinale, richiamano acqua e provocano **diarrea**;
- possono anche essere metabolizzati dalla flora batterica intestinale con formazione di **composti tossici**

# Malattia celiaca

- **Enteropatia glutine-dipendente a carattere prevalentemente autoimmune che si sviluppa a carico della mucosa dell'intestino tenue in individui geneticamente predisposti.**
- Glutine contenuto in frumento, segale, avena, orzo, farro.
- **Gliadina: componente proteico del glutine, solubile in alcool, responsabile della patologia**
- L'esposizione al glutine provoca una reazione infiammatoria cronica con danno ai villi, appiattimento della mucosa, riduzione della superficie (atrofia) e **malassorbimento**
- Terapia: 6-12 mesi senza glutine determina regressione delle alterazioni e dei sintomi.



## Fattori genetici

- Forte associazione con sistema HLA di classe II
- 25-30% della popolazione, pur possedendo questi geni predisponenti, non svilupperà mai la malattia

## Fattori ambientali

**Gliadina:** può essere separata in **4 frazioni** principali:  **$\alpha$ ,  $\beta$ ,  $\gamma$ ,  $\omega$** .

L'  **$\alpha$ -gliadina** in particolare i due frammenti:

- residui 31-43 (LGQQQPFPPQQPY)
- residui 56-68 (LQLQPFPQPQLPY)

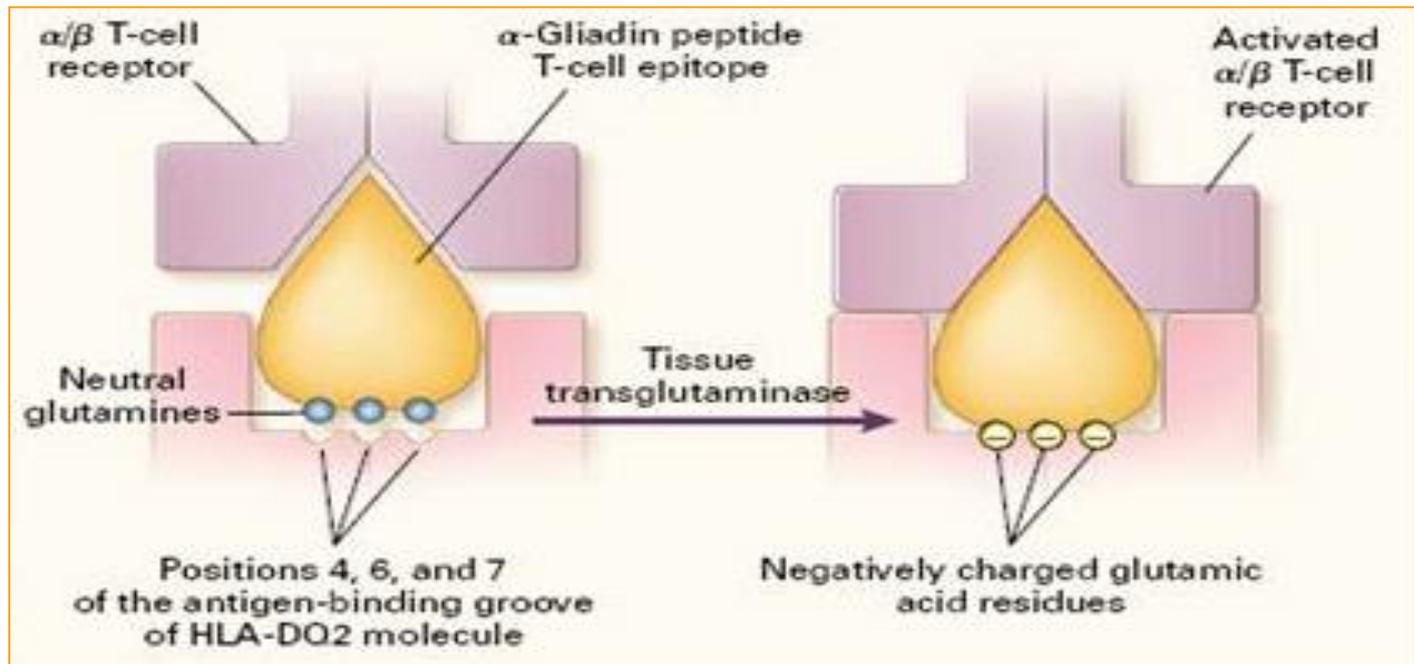
sembrano responsabili della malattia perchè assorbiti come tali e immunogenici

**Infezione da adenovirus** (sierotipo 12) che infetta l'apparato digerente e che presenta proteine con **omologia di sequenza con l'  $\alpha$ -gliadina**

Circa il 90% dei pz celiaci ha evidenza sierologica di una precedente infezione da parte di questo virus.

# Malattia celiaca: patogenesi

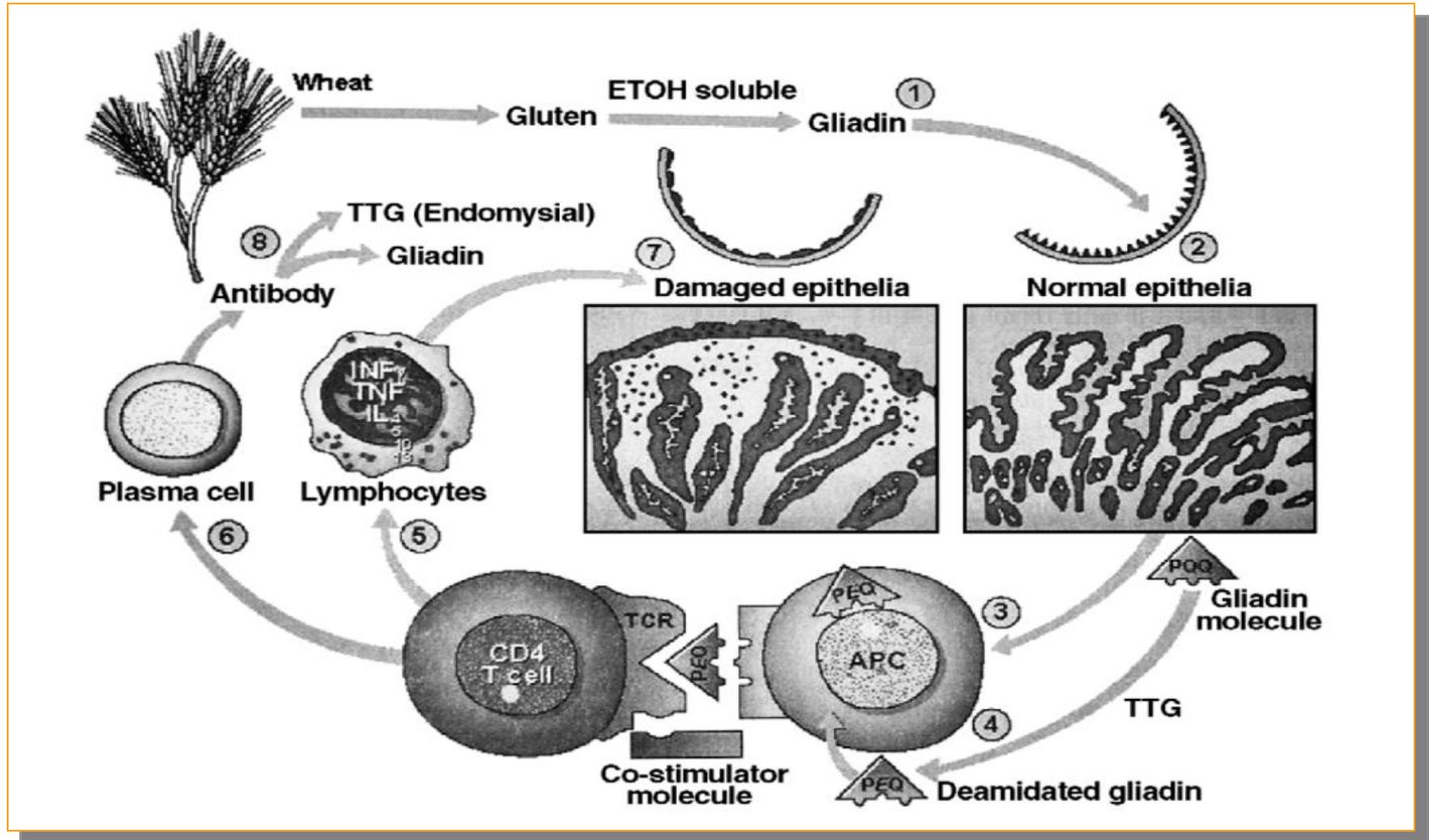
- Nel soggetto geneticamente predisposto l'introduzione di alimenti contenenti glutine/gliadina determina una risposta immunitaria nell'intestino tenue, con infiammazione cronica, appiattimento dei villi intestinali ed una permanente intolleranza
- **La deamidazione dei peptidi di gliadina ad opera della transglutaminasi tessutale (tTG) potenzia l'affinità di legame dei peptidi alle molecole MHC II con conseguente stimolazione di linfociti T gliadina-specifici**



## Azione della transglutaminasi tissutale (tTG)

- La **transglutaminasi tissutale (tTG)** è un enzima implicato in numerosi processi biologici, compreso il metabolismo della gliadina
- A livello intestinale residui di glutammina e asparagina della gliadina vengono deamidati dalla tTG
- la **gliadina deamidata** viene legata più avidamente dalle **APC**
- viene così attivata una risposta dei linfociti T alla gliadina
- Inoltre, l'interazione ad elevata affinità tTG-gliadina sembra generare **neo-antigeni** → **risposta autoimmune**
- L'attivazione dei linfociti B porta alla produzione di diversi anticorpi che possono essere misurati per la diagnosi:
  - **anticorpi anti-gliadina e anti-gliadina deamidata**
  - **anticorpi anti-tTG**
  - **anticorpi anti-endomisio (test di conferma)**

# Malattia celiaca: patogenesi



## La MC nel bambino

### SINTOMI TIPICI

- Diarrea
- Vomito
- Distensione addominale
- Perdita di peso
- Anemia
- Anoressia
- Magrezza
- Edemi

### SINTOMI ATIPICI

- Ipoplasi smalto dentario
- Stipsi
- Dolori addominali
- Ritardo puberale
- Bassa statura

## La MC nell'adulto

### SINTOMI

#### GASTROINTESTINALI

Diarrea

- Dolore e distensione addominale
- Anoressia

#### SINTOMI EXTRAINTESTINALI

- Anemia
- Osteoporosi
- Crampi muscolari
- Neuropatie periferiche
- Disordini riproduzione
- Alopecia

# Malattia celiaca: patologie associate e complicanze

## PATOLOGIE ASSOCIATE

- **T1DM**
- **Tiroiditi autoimmuni**
- **Artrite reumatoide giovanile**
- **Epilessia**
- **Dermatite erpetiforme**
- **Anemia emolitica autoimmune**

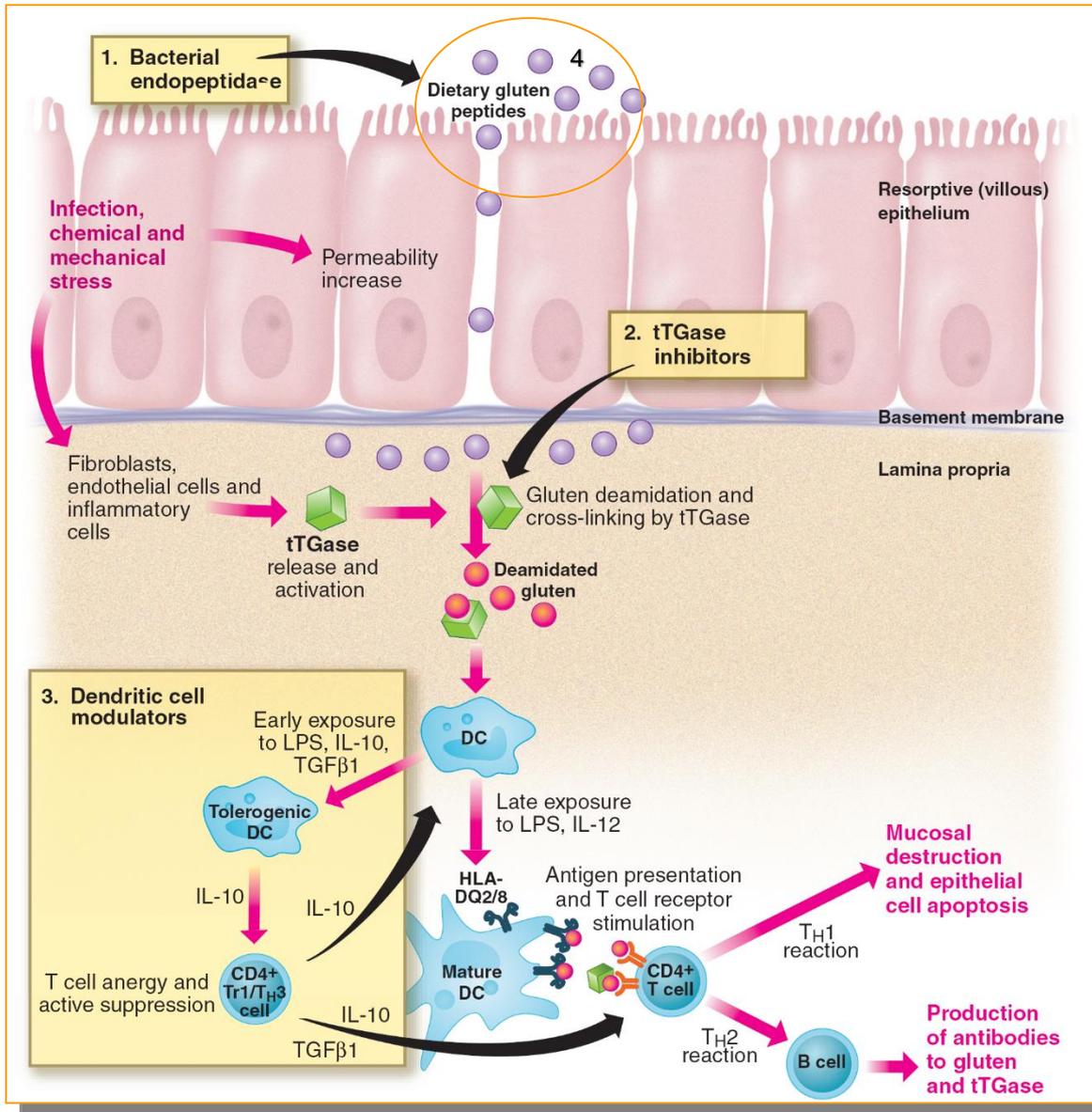
## COMPLICANZE:

- **Sprue refrattaria:** progressiva resistenza al trattamento dietetico
- **Linfoma intestinale**
- **Sprue collagenosica:** abbondante quantità di connettivo nella mucosa intestinale
- **Digiuno-ileite ulcerativa:** comparsa di ulcere sulla mucosa intestinale

**La dieta priva di glutine è attualmente l'unica terapia**

- migliorare le condizioni della mucosa intestinale ed **eliminare sintomi e malassorbimento**
- **prevenire le complicanze**

# Terapie innovative



Le strategie attualmente in fase di studio sono:

1. Somministrazione di endopeptidasi batteriche (PEPs), che degradano i peptidi resistenti alle proteasi g.i.
2. Trattamento con inibitori della tTG.
3. Modulazione della attività delle APC

# **IBD: inflammatory bowel disease e IBS: irritable bowel syndrome**

Alle due patologie contribuiscono diversi fattori:

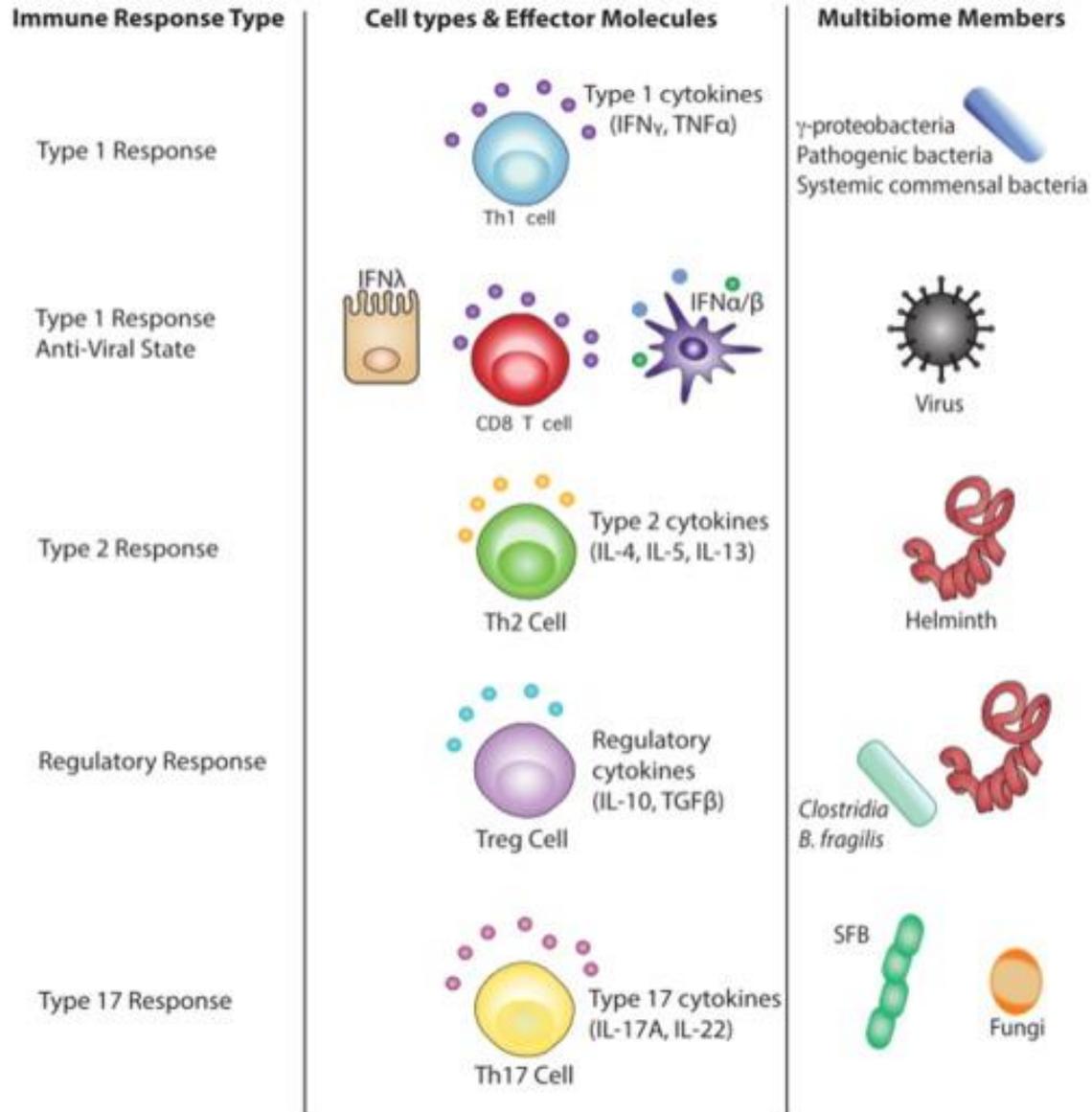
- Fattori genetici (familiarità) che determinano una **maggiore immunoreattività**
- Alterazioni dell'asse bidirezionale tra sistema nervoso centrale e intestino (ansia, depressione ed altri disturbi)
- Alterazioni del **microbiota/multibiota intestinale (disbiosi)**
- Riduzione della barriera epiteliale con **aumento della permeabilità intestinale**
- **Cause infettive**: molti virus (virus del morbillo), batteri (Mycobacterium paratuberculosis), clamidie, ecc

**Nella IBS prevalgono fattori emotivi talvolta dopo un evento infettivo; scarsa componente infiammatoria**

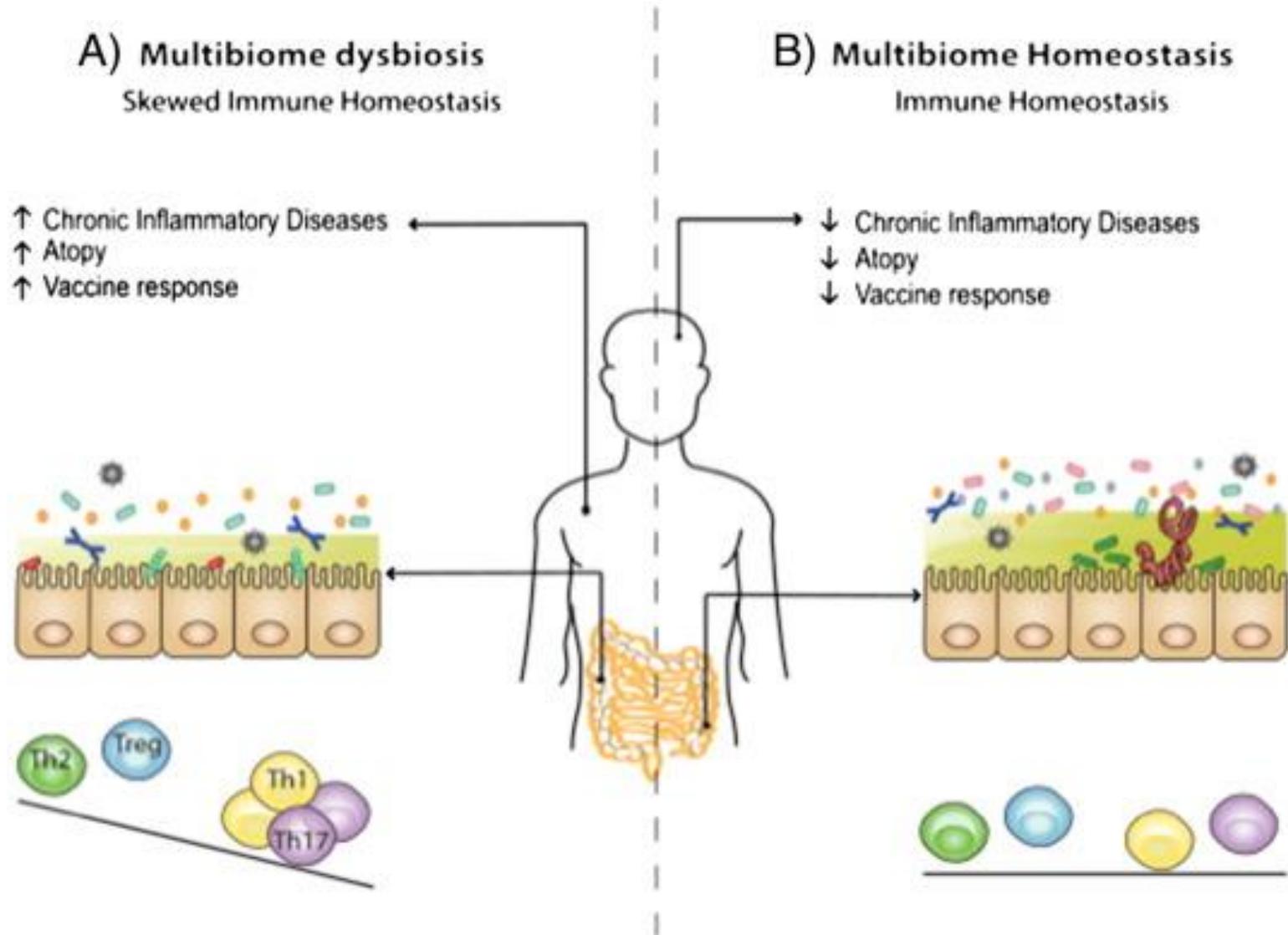
**Nella IBD prevale una persistente attivazione del sistema immunitario con elevata componente infiammatoria**

**Variazioni della immunoreattività e della permeabilità intestinale sono state evidenziate nelle IBD e messe in relazione a patologie infiammatorie sistemiche (ATS e T2DM) e a patologie autoimmuni (es. LES)**

# The immune response associated with each constituent of the microbiome



# The microbiome as a critical regulator of immune responses.



## Ruolo della calprotectina fecale

- Calprotectina: proteina con peso molecolare di 36,5 kDa.
- **elevate quantità nei granuli dei granulociti neutrofili**; Attività batteriostatica e micostatica
- Presente in diversi materiali organici: plasma, saliva, urine, feci.
- Nelle feci è stabile per diversi giorni (>7 gg) e, in condizioni basali, la sua concentrazione è 6 volte maggiore di quella plasmatica
- **L'aumento della calprotectina fecale nelle IBD** sembra dovuta all'escrezione fecale dei neutrofili al termine del loro turn over
- Il suo dosaggio permette la valutazione del grado di flogosi intestinale:
  - Valori < 40ug/g: nessuna infiammazione (IBS)
  - Valori <40 >100: infiammazione?? possibile overlap IBS-IBD
  - Valori > 100 ug/g: infiammazione e probabile IBD

# Malattia infiammatoria intestinale (MII) (IBD: inflammatory bowel disease)

## Malattia di Chron

- malattia infiammatoria cronica che può interessare qualsiasi porzione del tratto GI; colpisce frequentemente **il tenue e più raramente il colon dx.**

Si caratterizza per

- **Infiammazione transmurale**
- **Discontinuità delle lesioni (enterite segmentaria)**
- Nel 30-50% dei casi compaiono granulomi
- Incidenza ~5/100.000 abitanti, in aumento negli ultimi anni
- Insorge prevalentemente negli adolescenti e nei giovani adulti, con leggera prevalenza nel sesso femminile (1,6:1)
- Familiarità frequente

# Malattia infiammatoria intestinale (MII) (IBD: inflammatory bowel disease)

## Malattia di Chron

- Numerosi studi evidenziano **difetti della immunità cellulo-mediata, aumentata attività dei linfociti T soppressori e ridotta attività fagocitica**
- L'ipotesi di una patogenesi immuno-mediata è sostenuta dalla associazione con altre patologie autoimmuni sistemiche.
- Si manifesta con dolore addominale, diarrea, febbre ricorrente e sanguinamento; può provocare malassorbimento.
- **Complicanze: occlusione da fibrosi, fistole, predisposizione al carcinoma di tenue e colon-retto**
- Trattamento con immunosoppressori e chirurgia;
- Tendenza a recidivare

# Malattia infiammatoria intestinale (MII) (IBD: inflammatory bowels disease)

## Colite ulcerosa

- malattia infiammatoria cronica che interessa la mucosa del **colon-retto**.
  - Caratterizzata da **ulcerazioni**, si manifesta con diarrea sanguinolenta
  - Ha andamento remittente e recidivante.
  - Esordio nel giovane adulto; può manifestarsi più raramente nella infanzia o nell'anziano
  - Eziopatogenesi sconosciuta
  - Le lesioni sono continue, intra-mucose, generalmente limitate a retto e colon
  - Può complicarsi con emorragie e perforazione
- Complicanze a lungo termine: displasia e carcinoma.**

# Principali tumori intestinali

**Carcinoma colo-rettale:** picco tra 60-70 anni;

**sedentarietà, obesità, eccessiva assunzione di cibo, basso apporto di fibre vegetali** (riduzione della massa fecale ed aumentato tempo di transito), **elevato apporto di grassi animali** (che aumentano la sintesi di acidi biliari e colesterolo convertibili dalla flora batterica in potenziali cancerogeni), **diminuito apporto di micronutrienti protettivi** (vit. A, C, E).

Ca del colon dx: minore sintomatologia ma meno invasivi;

Ca del colon sx e del retto: possibile una diagnosi precoce ma sono più invasivi.

**Linfomi intestinali:** a cellule B, presenti in qualunque parte del tubo digerente o a cellule T **associati a malattia celiaca.**