

## Problemi emergenti in tema di diarrea nel paziente critico ospedalizzato

### *Diarrhoea in critical care patients: focus on special issues*

Maurizio Ventrucci \*, Paolo Pozzato

UO Medicina Interna (Direttore: Dr Maurizio Ventrucci), Ospedale di Bentivoglio, AUSL di Bologna

#### KEY WORDS

Diarrhoea  
Dehydration  
*Clostridium difficile*

**Summary** **BACKGROUND** Diarrhoea is common in critically ill patients, especially in elderly subjects during antibiotic therapy and enteral feeding. The management of diarrhoea includes generous hydration, compensation for the loss of electrolytes, anti-diarrhoeal oral medications, and antibiotic drugs in infections related diarrhoea. **AIM OF THE STUDY** The purpose of this review is to provide an update on particular types of diarrhoea in critically ill patients. Epidemiological data will be discussed, with special emphasis on *Clostridium difficile*-associated diarrhoea. The possible therapeutic measures will be presented.

#### Introduzione

La diarrea costituisce una manifestazione comune di numerose patologie organiche o funzionali dell'apparato gastrointestinale o di organi extraddominali. La sua gravità può variare da una sofferenza acuta, autolimitantesi, sino a un quadro severo, con complicanze e rischio per la vita. Nel paziente ospedalizzato la comparsa di una diarrea può aggravarne le condizioni cliniche, trattandosi spesso di soggetti anziani e affetti da patologie croniche multiple (**Tab. 1**) [1]. Nell'anziano, la compromissione di più sistemi anatomico-funzionali indotta dal processo di invecchiamento si aggiunge, infatti, al danno d'organo secondario alle pluripatologie. Ciò è ancora più evidente nel paziente anziano cosiddetto "fragile", caratterizzato da deterioramento cognitivo, progressivo allettamento, incontinenza sfinteriale, maggiore frequenza di reazioni iatrogene ai farmaci e ricoveri per periodi prolungati o ripetuti nel tempo [2].

Le cause di diarrea nei pazienti ospedalizzati sono molteplici (**Tab. 2**), ma tra le più comuni figurano la diarrea da farmaci, specialmente associata all'uso di antibiotici, la diarrea associata ad alimentazione enterale e, nei pazienti anziani con severa sindrome ipocinetica, la colite ischemica da ridotta perfusione intestinale e la pseudo-diarrea da subocclusione intestinale.

Scopo di questa rassegna è fornire al medico internista elementi per la valutazione di alcune forme di diarrea che,

per la loro modalità di presentazione e le complessità correlate, possono determinare difficoltà nel processo diagnostico e nelle modalità di trattamento, con particolare riferimento al problema emergente della diarrea associata all'infezione da *Clostridium difficile*.

**Tabella 1** Comorbidità e diarrea nel paziente critico ospedalizzato

- Insufficienza renale
- Alterazioni dell'equilibrio acido-base
- Insufficienza epatica
- Scompenso cardiaco congestizio
- Diabete mellito
- Anemia
- Reazioni iatrogene ai farmaci
- Deterioramento cognitivo

**Tabella 2** Principali cause di diarrea nel paziente critico ospedalizzato

- Infezioni (batteri, virus, parassiti, miceti)
- Malattia associata all'infezione da *Clostridium difficile*
- Farmaci
- Nutrizione enterale
- Sindromi da maldigestione e malassorbimento
- Interventi chirurgici sull'apparato digerente
- Disturbi della motilità (gastroparesi, pseudo-ostruzione intestinale)
- Colite ischemica

\* Corrispondenza:

Maurizio Ventrucci, UO Medicina Interna, Ospedale di Bentivoglio, AUSL di Bologna, via Marconi 35, 40100 Bentivoglio (BO), e-mail: maurizio.ventrucci@ausl.bo.it

## Valutazione clinica iniziale

Esistono differenti sistemi di classificazione della diarrea, in base alla durata (*acuta*, se ha una durata < 2 settimane; *persistente*, se la durata è compresa tra 2 e 4 settimane; *cronica*, se la durata è > 4 settimane), al meccanismo fisiopatologico (forme osmotiche, secretive, infiammatorie, motorie), all'epidemiologia e alla presentazione clinica [3,4] (Tab. 3).

L'anamnesi accurata può fornire importanti indizi sull'eziologia (durata dei sintomi, condizioni morbose del soggetto, interventi chirurgici, assunzione di farmaci, di allergeni alimentari o di alimenti contaminati da batteri o tossine batteriche, viaggi all'estero). La gravità del quadro clinico è correlata alla frequenza delle evacuazioni. Le caratteristiche delle feci, come la presenza di sangue, muco, pus, residui alimentari indigeriti o la steatorrea, vanno indagate per ottenere informazioni sulla possibile causa della diarrea [5]. Per esempio, la presenza di febbre e diarrea mucocematica potrà indurre a pensare a un germe enteroinvasivo (*Salmonella*, *Shigella*, *Campylobacter*) o a germi produttori di citotossine (*Clostridium difficile*), mentre una diarrea acquosa sarà più indicativa di un'infezione virale.

L'esame obiettivo permette di valutare la gravità della diarrea, più che di determinarne la causa. Devono essere ricercati in tutti i casi i segni clinici suggestivi di grave deplezione idrosalina. Tra questi figurano: la sensazione di sete (da moderata a intensa); la marcata ipotensione e la tachicardia riflessa, legate alla perdita di liquidi e all'ipovolemia; la secchezza della lingua e delle mucose (frequente e marcata) e la tensione dei globi oculari (globi ipotonici); la riduzione della diuresi; la presenza di crampi, debolezza muscolare e vomito. Occorre misurare la temperatura corporea e rilevare altri segni di tossicità.

L'esame obiettivo addominale mira a verificare la presenza di peristalsi, distensione addominale, dolorabilità localizzata o generalizzata, masse ed epatomegalia.

L'esame della regione perianale e l'esplorazione rettale dovrebbero essere eseguiti in tutti i pazienti, specie negli anziani, i quali sono a maggior rischio di sviluppare subocclusione, il cui primo segno può essere costituito da una pseudo-diarrea.

## Elementi di diagnostica differenziale di base

La maggior parte dei casi di diarrea acuta si risolve spontaneamente e non è necessario l'avvio di un iter diagnostico. In caso di persistenza della diarrea e in presenza di segni di disidratazione e ipovolemia occorre effettuare una valutazione più accurata [6]. L'esame emocromocitometrico può evidenziare la presenza di anemia, di emocromocitosi e di leucocitosi. L'emogasanalisi e la determinazione degli indici di funzionalità renale (azotemia e creatinemia), dell'osmolarità e degli elettroliti sierici (l'iponatriemia e l'ipokaliemia sono reperti di frequente riscontro) permettono di valutare il grado di disidratazione secondaria al-

**Tabella 3** Classificazione delle diarree

Durata
<p><i>Diarrea acuta</i> (durata &lt; 2 settimane; si manifesta in soggetti che in precedenza non hanno mai lamentato disturbi simili)</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Infezioni (batteri, virus, parassiti, miceti)</li> <li>• Farmaci</li> <li>• Intolleranze e allergie alimentari</li> <li>• Colite ischemica</li> <li>• Diverticolite acuta</li> </ul> <p><i>Diarrea cronica</i> (durata &gt; 4 settimane; i pazienti colpiti possono avere presentato in precedenza manifestazioni simili)</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Sindrome del colon irritabile</li> <li>• Farmaci</li> <li>• Malattie infiammatorie croniche intestinali</li> <li>• Endocrinopatie e tumori endocrini</li> <li>• Sindromi da maldigestione e malassorbimento</li> <li>• Abuso di lassativi</li> <li>• Pregressi interventi chirurgici sull'apparato digerente</li> <li>• Infezioni fungine e parassitarie</li> </ul>
Meccanismi fisiopatologici
<p><i>Diarrea osmotica</i>: da abnorme osmolarità endoluminale</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Da malassorbimento di carboidrati alimentari</li> <li>• Da ingestione di carboidrati scarsamente assorbibili (lattulosio, sorbitolo, mannitolo, fibre)</li> <li>• Da lassativi osmotici (polietilenglicole, citrato, fosfato e solfato di sodio)</li> </ul> <p><i>Diarrea secretoria</i>: da alterata secrezione di liquidi ed elettroliti</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Infezioni</li> <li>• Catartici</li> <li>• Malattie infiammatorie croniche intestinali</li> <li>• Celiachia, linfoma</li> <li>• Tumori endocrini</li> <li>• Ipertiroidismo</li> <li>• Collagenopatie</li> </ul> <p><i>Diarrea essudativa</i>: da alterazioni infiammatorie della mucosa intestinale</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Malattie infiammatorie intestinali</li> <li>• Gastroenterite eosinofila</li> <li>• Enterocoliti da raggi</li> <li>• Infezioni associate a infezione da HIV</li> <li>• Ischemia mesenterica</li> <li>• Farmaci</li> <li>• Tumori del colon</li> <li>• Amebiasi</li> <li>• <i>Graft-versus-host disease</i></li> <li>• Malattia di Behçet</li> </ul> <p><i>Diarrea motoria</i>: da alterata motilità intestinale</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Sindrome dell'intestino irritabile</li> <li>• Neuropatia diabetica</li> <li>• Abuso di lassativi</li> <li>• Ipertiroidismo</li> <li>• Sindrome da carcinoide</li> <li>• Carcinoma midollare della tiroide</li> </ul> <p><i>Diarrea fittizia (o simulata)</i>: da aggiunta di acqua o urine nelle feci o da autosomministrazione di lassativi</p>

la perdita di liquidi ed elettroliti e l'instaurarsi di alterazioni dell'equilibrio acido-base.

Un elemento distintivo molto importante che differenzia le diarree osmotiche dalle altre forme è la risposta al digiuno. In caso di malassorbimento, infatti, l'assenza di cibo interrompe il richiamo di liquidi nel lume intestinale; in presenza di diarree infettive, endocrine o motorie ciò non si verifica.

Un elettrocardiogramma (ECG) singolo spesso non consente di ottenere informazioni sullo stato dell'equilibrio idroelettrolitico e acido-base in un soggetto con diarrea. Molto più significativi sono invece i profili elettrocardiografici, quando si abbiano a disposizione ECG seriati: in uno stesso soggetto, modifiche elettrolitiche acute (in particolare di  $K^+$ ,  $Ca^{++}$  e  $Mg^{++}$ ) determinano di solito quadri elettrocardiografici specifici e riconoscibili (prolungamento dell'intervallo QT, sottoslivellamento del segmento ST e appiattimento o inversione dell'onda T nell'ipopotassiemia; allargamento del QRS, prolungamento dell'intervallo QT nell'ipocalcemia; presenza di T alte e appuntite se coesiste importante iperpotassiemia come nell'insufficienza renale di grado severo).

La coltura delle feci e la ricerca di parassiti e uova devono essere eseguite nei pazienti in cui si sospetti fortemente un'enterite batterica o una parassitosi, o nei pazienti con diarrea mucosanguinolenta.

In presenza di febbre e diarrea ematica, nel sospetto di un'eziologia infettiva, vanno effettuate la sierotipizzazione specifica dei ceppi enteroemorragici di *Escherichia coli* e la sierodiagnosi di Widal-Wright per i differenti ceppi di *Salmonella*.

L'emissione di feci abbondanti, untuose, poltacee deve indurre alla ricerca di steatorrea con un esame microscopico delle feci (ricerca dei grassi fecali mediante colorazione di Sudan) o a una determinazione quantitativa dei lipidi fecali con metodo chimico o riflettometrico.

Una diarrea che insorga in un soggetto omosessuale può essere legata a germi a trasmissione orofecale, a germi del genere *Neisseria* o all'infezione da germi opportunisti nell'ambito di un quadro di immunosoppressione indotto da un'infezione da HIV.

Una radiografia diretta dell'addome può evidenziare segni di colite, ileo o megacolon o calcificazioni a livello della loggia pancreatica, indicative di pancreatite cronica avanzata; una rettosigmoidoscopia può essere consigliata nei pazienti con chiari segni di tossicità infettiva, sangue nelle feci o diarrea acuta persistente.

## Principi di terapia

La terapia della diarrea deve mirare al trattamento e alla correzione della condizione patologica che la determina. Dal momento che ciò non è sempre possibile in tempi rapidi, ne deriva che il trattamento più importante della diarrea consiste nell'assicurare un adeguato reintegro delle perdite di liquidi ed elettroliti e la correzione delle altera-

zioni dell'equilibrio acido-base, poiché nei casi di diarrea grave si può incorrere velocemente nel rischio di disidratazione, in particolare nei soggetti anziani e affetti da insufficienza renale cronica.

La somministrazione di fluidi deve essere graduale, allo scopo di evitare un eccessivo sovraccarico di liquidi a livello dell'interstizio polmonare e del parenchima cerebrale. Nella maggior parte dei soggetti con una diarrea di grado lieve, l'assunzione di una dieta idrica (acqua zuccherata, tè) o la reidratazione per via orale con liquidi contenenti glucosio, Na, K, Cl e bicarbonato sono da preferire rispetto alla somministrazione di liquidi per via endovenosa perché meno costose, sicure ed efficaci in pressoché tutti i pazienti coscienti [7]. La soluzione reidratante approntata dalla World Health Organization prevede l'impiego di 90 mmol/L di  $Na^+$ , 25 mmol/L di  $K^+$ , 80 mmol/L di  $Cl^-$ , 30 mmol/L di  $HCO_3^-$  e 110 mmol/L di glucosio. Dopo 24 ore, la dieta idrica potrà essere sostituita da una dieta leggera e priva di scorie. In pazienti con disidratazione severa, vomito ripetuto e alterazioni dello stato di vigilanza è preferibile ricorrere alla somministrazione di fluidi (soluzione fisiologica o di sodio cloruro in associazione con potassio cloruro) per via parenterale.

La valutazione del tipo di disidratazione fornisce indicazioni sulle caratteristiche della soluzione da infondere. In caso di ipernatriemia ( $> 150$  mEq/L), aumento dell'osmolarità plasmatica e aumento dell'ematocrito ( $> 50\%$ ) si realizza il quadro della disidratazione ipertonica (deplezione idrica  $>$  deplezione di soluti) e, pertanto, è da preferire la somministrazione di soluzioni glucosate al 5%. Nella disidratazione isotonica deve essere impiegata soluzione di NaCl allo 0,9%, mentre nella disidratazione ipotonica (aumento dell'ematocrito, con iponatriemia  $\leq 120$  mEq/L, riduzione dei bicarbonati e acidosi metabolica) vanno somministrate soluzioni saline ipertoniche (NaCl al 3, 5 o 7,5%).

In pazienti critici complessi con patologie croniche del parenchima polmonare e renale è maggiore la possibilità che si sviluppino alterazioni dell'equilibrio acido-base. L'acidosi metabolica è secondaria a un'eccessiva perdita di ioni  $HCO_3^-$  e anioni organici con le feci. La quantità di bicarbonati da infondere si può ricavare orientativamente con la seguente formula:  $Deficit\ teorico = 24 - HCO_3^- \times peso\ corporeo \times 0,6 \times 0,5 HCO_3^-$ . La dose calcolata va somministrata lentamente, monitorando i valori di pH ematico e di bicarbonati. L'alcalosi metabolica si realizza invece con minore frequenza e la sua correzione si pratica attraverso la reintegrazione delle perdite di  $Cl^-$ ,  $Na^+$ ,  $K^+$  e l'espansione del volume extracellulare.

Nei pazienti con diarrea lieve e moderata, i farmaci anti-diarroici aspecifici ad azione antiperistaltica, quali la loperamide (4-16 mg/die per os) e il difenossilato (7,5-15 mg/die per os), possono essere impiegati per ridurre il numero delle evacuazioni e aumentare la consistenza delle feci. Questi farmaci non dovrebbero essere utilizzati nei pazienti con diarrea ematica, febbre elevata o segni di tossicità sistemica, per il rischio di rallentata eliminazione di agenti patogeni o di enterotossine.

Un trattamento antibiotico empirico nei pazienti con diarrea acuta non è indicato, anche in considerazione del rischio di determinare o aggravare una sindrome emolitico-uremica. Al contrario, nei pazienti con segni di infezione da patogeni invasivi che presentano sintomi severi quali febbre, tenesmo, diarrea ematica e indici di flogosi alterati (leucocitosi neutrofila ed elevazione della proteina C-reattiva), è preferibile iniziare un trattamento empirico mentre si è ancora in attesa del risultato delle coproculture. I farmaci di scelta sono i fluorochinoloni (per esempio, ciprofloxacina 500 mg 2 volte al giorno, per 5-7 giorni), in quanto tali antibiotici garantiscono una buona copertura per la maggior parte dei patogeni invasivi compresi *Shigella*, *Salmonella*, *Campylobacter* e *Yersinia*. Altri antibatterici utilizzabili sono il sulfametoxazolo + trimetoprim (160-800 mg 2 volte al giorno, per 3 giorni) e, nel sospetto clinico di diarrea da batteri appartenenti al genere *Vibrio*, tetracicline (500 mg 4 volte al giorno, per 3 giorni) [8].

## Forme particolari di diarrea

### Malattia associata all'infezione da *Clostridium difficile*

La malattia associata all'infezione da *Clostridium (C.) difficile* (*Clostridium difficile-associated disease*, CDAD) è stata descritta in letteratura sul finire degli anni Settanta e la sua incidenza continua ad aumentare nonostante i progressi conseguiti nel campo della diagnosi, del trattamento e l'adozione di efficaci programmi di prevenzione [9,10]. Il numero di epidemie con casi di malattia severa o fulminante è andato crescendo negli ospedali di Stati Uniti, Canada ed Europa a partire dal 2003, a causa anche della selezione di un ceppo atipico ipervirulento di *C. difficile*, resistente ai fluorochinoloni e denominato BI/NAP1 [11-13].

I fattori di rischio per la CDAD includono fattori dell'ospite (terapie antibiotiche prolungate, età avanzata, comorbilità, immunodepressione) e fattori che aumentano l'esposizione alle spore di *C. difficile* (aumento dei tempi di degenza, contaminazione ambientale e del personale) [14]. Si stima che sia responsabile del 15% dei casi di diarrea associata all'impiego di antibiotici [15]. Si ritiene, infatti, che la somministrazione di antibiotici alteri la normale microflora del colon e contestualmente incrementi la suscettibilità alla colonizzazione da parte di batteri patogeni. Sebbene molti antibiotici possano provocare una colite da *C. difficile*, i più comunemente associati all'infezione da *C. difficile* sono l'amoxicillina/ampicillina, le cefalosporine e la clindamicina [16].

I principali fattori di virulenza del batterio sono costituiti da esotossine ad alto peso molecolare, denominate tossina A e tossina B; entrambe le tossine sono citopatiche ed enteropatiche, dando luogo al danno colico mediato dalle alterazioni del citoscheletro degli enterociti, con perdita della funzione delle *tight junctions* e attivazione di una marcata reazione infiammatoria [17]. Una terza tossina,

denominata CDT (ADP-ribosiltransferasi actina-specifica) si riscontra nell'1-16% dei casi di CDAD, ma il suo ruolo nella patogenesi della malattia è ancora incerto [18]. Dipendendo da fattori dell'ospite, specialmente dalla risposta immune alle esotossine del batterio, l'esito della colonizzazione può essere asintomatico o dare luogo a un ampio spettro di disturbi, che varia da una diarrea lieve a una colite pseudo-membranosa severa e, più raramente, a ileo e megacolon tossico [19]. Le complicanze della CDCA includono lo sviluppo di malattia ricorrente (nel 20-30% dei casi), la necessità di colectomia, lo shock settico e l'addome acuto.

I pazienti con infezione da *C. difficile* si presentano con diarrea, febbre, dolori addominali crampiformi a localizzazione bassa, tenesmo, nausea o vomito, leucocitosi. Tipicamente i sintomi insorgono durante il trattamento antibiotico, generalmente entro 14 giorni dall'inizio della somministrazione. Tuttavia, sono stati descritti casi a insorgenza tardiva, fino a 3 mesi dopo l'assunzione. La diarrea è caratterizzata da frequenti scariche acquose, maleodoranti. Nelle forme associate a severe coliti pseudo-membranose compaiono febbre elevata, reazione leucemoide, dolore addominale basso o diffuso, dolorabilità e distensione [20]. Se si sviluppa un megacolon tossico, la diarrea può essere minima o assente. Ne consegue che la risoluzione della diarrea in concomitanza con l'aggravamento dei sintomi o dei segni clinici deve indurre ad aumentare le attenzioni nei confronti del paziente.

La radiografia dell'addome rivela spesso un colon marcatamente dilatato, così come sono costanti livelli idroaerei associati alla normalità della valvola ileocecale. Le complicanze del megacolon tossico comprendono la disidratazione, l'ipoalbuminemia, i disturbi elettrolitici, la perforazione intestinale, lo shock settico fino al decesso.

L'infezione da *C. difficile* dovrebbe essere sospettata in tutti i pazienti che manifestano una diarrea entro 1-3 mesi da una terapia antibiotica, specialmente se effettuata in ospedale o in una struttura residenziale per lungodegenti o una casa di riposo [21]. La diagnosi è confermata dal riscontro nelle feci delle tossine di *C. difficile*. Il gold standard è costituito dall'esame colturale di citotossicità per la tossina B, che è dotata di elevata specificità e sensibilità. Tuttavia, altri test hanno il vantaggio di essere di più facile esecuzione, meno costosi e più rapidi. Il test immunoenzimatico per le tossine A e B presenta un'elevata specificità, ma una ridotta sensibilità [22]. La colonscopia è indicata in quelle situazioni in cui c'è necessità di una diagnosi rapida per distinguere una colite pseudo-membranosa dalle altre cause di diarrea, dolore addominale o megacolon tossico. Il riscontro di pseudo-membrane del colon in un paziente con pregressa terapia antibiotica è virtualmente patognomonica di una colite indotta dalla tossina di *C. difficile*.

Nei pazienti con sospetta diarrea da *C. difficile* deve essere interrotta ogni terapia antibiotica, quando possibile. Fino al 25% di tutte le infezioni da *C. difficile* si risolve spontaneamente con la sola sospensione degli antibiotici. Tuttavia, i pazienti che presentano sintomi più severi devo-

no essere trattati con antibiotico terapia [23] (Tab. 4). Il metronidazolo (250 mg 4 volte al giorno o 500 mg 2 volte al giorno, per 10-14 giorni) è attualmente il farmaco di scelta per il trattamento dell'infezione da *C. difficile*. È meno costoso e più disponibile della vancomicina ed è egualmente efficace in termini di risposta (90%) e di percentuali di ricaduta (dal 15 al 25%). Può essere somministrato sia per os sia per via endovenosa; quest'ultima via di somministrazione (al dosaggio di 500 mg 4 volte al giorno) è da preferirsi nei pazienti con vomito o malassorbimento.

La vancomicina viene somministrata alle dosi di 125 mg 3-4 volte al giorno, in relazione alla gravità del quadro clinico. Non è assorbita né metabolizzata all'interno del tratto gastrointestinale ed è eliminata virtualmente intatta. Nei pazienti incapaci di tollerare la via orale, la vancomicina può essere somministrata per enteroclisma (500 mg in 100 mL di normale soluzione salina ogni 6 ore), così come mediante sondino nasogastrico. A differenza del metronidazolo, la vancomicina è inefficace quando somministrata per via endovenosa perché non raggiunge il lume colico. La vancomicina ha costi più elevati rispetto al metronidazolo e il suo utilizzo espone al rischio di selezionare ceppi vancomicina-resistenti. Nei casi più severi, la vancomicina sembra essere superiore al metronidazolo, ma è stata suggerita anche l'associazione dei due farmaci. Altri antibiotici proposti per il trattamento dell'infezione sono la bacitracina, l'acido fusidico e la teicoplanina, che una recente revisione sistematica della Cochrane Collaboration ha dimostrato essere superiore rispetto agli altri agenti in termini di potere antimicrobico [24].

Una recidiva dei sintomi si osserva nel 15-35% dei pazienti, da 2 settimane a 2 mesi dalla fine della terapia, e in molti casi è attribuibile allo stesso ceppo di *C. difficile* responsabile dell'infezione originaria. Per tale motivo, come primo approccio viene eseguito un nuovo ciclo con metronidazolo o vancomicina, secondo lo schema terapeutico iniziale. La normalizzazione della flora batterica intestinale è un altro aspetto importante per la terapia della malattia ricorrente. A tale riguardo, studi controllati hanno dimostrato l'efficacia di *Saccharomyces boulardii*, un lievito non patogeno, in aggiunta alla terapia antibiotica. Il meccanismo di base di tale effetto potrebbe essere la capacità di *S. boulardii* di prevenire il legame delle tossine di *C. difficile* alla mucosa intestinale.

Una sintesi delle linee guida prodotte per la prevenzione delle infezioni da *C. difficile* [23] è riportata nella Tab. 5.

### Diarrea iatrogena (da farmaci, chemioterapia, radioterapia)

La diarrea associata a farmaci è molto frequente, dato l'alto numero di principi attivi responsabili (Tab. 6), riconosce vari meccanismi [25] ed è sottostimata perché spesso non viene riconosciuta come tale o è diagnosticata con ritardo.

Gli antibiotici (penicilline, cefalosporine, clindamicina, alcuni chinolonici e macrolidi) sono responsabili di circa il 25% delle diarree iatrogene [16]. Il meccanismo è la di-

**Tabella 4** Trattamenti raccomandati per la diarrea associata all'infezione da *Clostridium difficile*

#### Trattamento di prima scelta

- Sospensione della terapia antibiotica, se possibile
- Metronidazolo per via orale (250 mg 4 volte al giorno o 500 mg 2 volte al giorno) per 10-14 giorni (utilizzare la via ev se il paziente è intollerante alla via orale)

#### Trattamento alternativo

- Vancomicina per via orale (125 mg 4 volte al giorno) per 10-14 giorni

#### Trattamento degli episodi ricorrenti

- Ripetere il trattamento con metronidazolo o vancomicina
- Bacitracina (25.000 U per via orale 4 volte al giorno)
- Trattamento adiuvante con *Saccharomyces boulardii* (500 mg per via orale 4 volte al giorno) o *Lactobacillus* GG

**Tabella 5** Linee guida pratiche per la prevenzione dell'infezione da *C. difficile* a cura dell'American College of Gastroenterology

- Limitare l'uso dei farmaci antimicrobici
- Lavarsi le mani tra un paziente e l'altro
- Adottare precauzioni per isolare le feci in pazienti con diarrea da *C. difficile*
- Indossare i guanti quando si è a contatto con pazienti con diarrea da *C. difficile* o nel loro ambiente
- Disinfettare gli oggetti contaminati con ipoclorito di sodio, glutaraldeide o ossido di etilene
- Informare il personale medico, infermieristico e gli altri membri dello staff sulle caratteristiche della malattia e la sua epidemiologia

**Tabella 6** Principali classi di farmaci associate a diarrea

#### Antibiotici

#### Chemioterapici

#### Farmaci antinfiammatori non steroidei

#### 5-aminosalicilati

#### Sali d'oro

#### Farmaci per il controllo della secrezione acido-gastrica

- Inibitori di pompa protonica (IPP)
- Antagonisti recettoriali dell'istamina (anti-H2)
- Antiacidi a base di magnesio

#### Farmaci cardiovascolari

- Beta-bloccanti
- ACE-inibitori
- Digitale

#### Ipolipemizzanti

#### Altri farmaci

- Ticlopidina
- Misoprostolo
- Teofillina
- Colchicina

#### Ormoni tiroidei

struzione della normale microflora intestinale, che genera proliferazione di microrganismi patogeni e alterazioni della funzione metabolica della microflora. Nella maggior parte dei casi, la normale flora intestinale si ristabilisce dopo la fine della terapia. Tuttavia, in alcuni pazienti (in percentuale variabile dall'8% fino al 45%, a seconda delle casistiche) possono proliferare germi opportunisti come il *C. difficile*, responsabile della colite pseudo-membranosa.

Una diarrea da farmaci antinfiammatori non steroidei insorge nel 3-9% dei pazienti. Nelle forme gravi, si presenta con più di 10 scariche al giorno con muco, sangue e perdita di peso corporeo. All'esame endoscopico la mucosa del colon può essere eritematosa, ulcerata o emorragica.

Tra i farmaci cardiovascolari, i beta-bloccanti possono causare diarrea, talvolta così grave da richiedere la sospensione del trattamento. È noto che la diarrea, unitamente alla nausea, al vomito e ai dolori addominali, è un sintomo di tossicità da glicosidi digitali.

Nella maggior parte dei casi la diarrea da ticlopidina si presenta come acuta e benigna e si risolve con la sospensione del trattamento. La ticlopidina può determinare anche diarrea cronica e marcata perdita di peso, che si risolvono entrambe rapidamente con la sospensione del trattamento. L'intervallo di tempo fra l'inizio della terapia e la comparsa della diarrea può essere molto lungo, fino a 2 anni.

Gli ipoglicemizzanti orali possono indurre diarrea: quella da biguanidi è la più frequente (20%). Il pericolo maggiore deriva dalla disidratazione, che può aumentare il rischio di un'acidosi lattica, che colpisce maggiormente gli anziani con alterata funzione renale.

I farmaci antineoplastici distruggono la mucosa intestinale e causano un'abbondante diarrea essudativa o secretoria, in più del 10% dei pazienti. Il rischio di diarrea aumenta quando si associano più antineoplastici. Gli antineoplastici possono anche provocare colite pseudo-membranosa.

Durante la terapia con colestiramina, in particolare per dosi di 24-30 g al giorno, insorge una moderata steatorrea. Per quanto riguarda le statine (inibitori della HMG-CoA-reduttasi) la diarrea ha un'incidenza < 5%.

I farmaci utilizzati per il controllo della secrezione acido-gastrica, specie gli inibitori della pompa protonica, causano diarrea soprattutto per una contaminazione batterica del tenue secondaria a una condizione di acloridria, ma recenti lavori hanno segnalato che il lansoprazolo, in particolare, e altri inibitori di pompa protonica possono determinare una diarrea da colite microscopica. Una diarrea da chemioterapia si verifica nel 20% circa dei pazienti in trattamento [26]. I farmaci maggiormente imputati sono il 5-fluorouracile, il metotrexato e il cisplatino. Diverse sono le espressioni cliniche del danno indotto dai chemioterapici. Si va da forme di colite lieve, nell'ambito di una mucosite, alla colite ulcerativa, fino alla possibilità di sviluppare quadri di megacolon tossico. Dal punto di vista fisiopatologico l'origine della diarrea è multifattoriale: da citolisi epiteliale diretta, da danno ischemico e da invasione da parte di patogeni intestinali.

Qualora non sia possibile modificare sedute del trattamento chemioterapico, si può iniziare a ridurre i grassi e il lattosio nella dieta e utilizzare farmaci antidiarroici quali la loperamide. Nei casi più gravi di mucosite, quando il paziente è impossibilitato ad alimentarsi per bocca, si ricorre alla nutrizione parenterale.

La diarrea da radioterapia si verifica nel 60-90% dei casi ed è direttamente proporzionale alla dose. La tossicità acuta da radiazioni a livello intestinale è il risultato della morte cellulare apoptotica delle cellule staminali delle cripte come diretto risultato dell'esposizione alle radiazioni già a dosaggi compresi tra 20 e 30 Gy. Ciò comporta un insufficiente rimpiazzo cellulare dell'epitelio dei villi e il collasso della barriera mucosa, con conseguenti mucositi, reazioni compensatorie e proliferative tardive (vasculiti, linfagite, fibrosi con deposizione di collagene) [27].

Clinicamente si distinguono una forma acuta, caratterizzata da diarrea acquosa associata all'alterazione della motilità intestinale o steatorrea per malassorbimento di vitamina B12 e sali biliari, e una forma tardiva, in cui prevale la steatorrea secondaria allo sviluppo di una sindrome da contaminazione del tenue. Quando è coinvolto principalmente il retto, come nel caso della radioterapia del tumore prostatico, la diarrea è prevalentemente ematica. Nella diarrea da radioterapia i dubbi diagnostici sono rari e non sono normalmente indicati test diagnostici. La sintomatologia in genere scompare dopo la sospensione della terapia radiante e il trattamento medico è, di conseguenza, solo di supporto. Qualora ciò non avvenisse è indicato in prima linea ridurre i grassi e il lattosio nella dieta. Ove i presidi dietetici falliscano, si può ricorrere all'uso di loperamide. Nei casi di diarrea severa che non risponde al trattamento con antidiarroici di prima linea, si è dimostrato utile l'impiego dell'octeotide. Nella diarrea secondaria alla presenza di una sindrome da proliferazione batterica è indicato l'uso di antibiotici.

## Diarrea nel paziente immunodepresso

Negli ultimi anni le indicazioni al trapianto di cellule staminali emopoietiche (*Hematopoietic Cell Transplantation*, HCT) sono andate ampliandosi, cosicché, con l'aumento dei pazienti e la sopravvivenza dei trapiantati, le probabilità che un internista possa confrontarsi con le complicanze gastrointestinali dell'HCT non potranno che aumentare in futuro.

La tossicità gastrointestinale deriva sempre dalla terapia citoriduttiva pretrapianto, denominata anche "periodo di condizionamento", eseguita con ciclofosfamide e busulfano o ciclofosfamide e irradiazione corporea totale. Sono frequenti stomatiti, mucositi ed enteriti; più rara è invece una colite clinicamente più evidente, che si verifica più tardi nel corso del trapianto, di solito come risultato della granulocitopenia o di un'infezione. Tipicamente, dopo la terapia citoriduttiva, si manifesta una diarrea acquosa che dura 8-12 giorni ed è caratterizzata da un aumento transitorio, fino a 50-80 mEq/L, del sodio nelle feci e dalla per-

dita essudativa di proteine nelle stesse, dovuta a un'alterazione della mucosa.

La *Graft-Versus-Host Disease* (GVHD) acuta, di solito dopo 2 settimane dal trapianto, è la risposta dei linfociti del donatore ai tessuti dell'ospite, con iniziale attivazione delle cellule T e successiva produzione di citochine [28]. Le cellule dell'intestino sono tra gli obiettivi principali della risposta immunitaria, che può verificarsi in tutti i casi in cui la sorveglianza immunitaria sia soppressa e siano introdotti linfociti allogenici. Il coinvolgimento gastrointestinale può verificarsi in qualsiasi punto dalla giunzione gastroesofagea al retto, si presenta con vomito persistente e diarrea acquosa ed è accompagnato da rash cutanei e alterazioni degli enzimi epatici. Poiché questi sintomi sono aspecifici ed è a volte difficile distinguere la GVHD intestinale dalle enteriti infettive, spesso è necessaria una conferma biotipica in corso di esofago-gastro-duodenoscopia o rettosigmoidoscopia, previa esecuzione di profilassi antibiotica e trasfusione di piastrine nei soggetti con piastrine < 40.000. Il trattamento della GVHD prevede di iniziare con alte dosi di steroidi e l'uso profilattico di antibiotici per l'alto rischio di sviluppare sepsi. Per le forme steroide-resistenti è apparso promettente l'impiego dell'anticorpo monoclonale anti-TFN-alfa. Il controllo della voluminosa diarrea associata a GVHD acuta è stato ottenuto con octreotide somministrata alla dose di 250-500 µg 3 volte al giorno per via sottocutanea.

La GVHD cronica può verificarsi 100 giorni dopo il trapianto. Nel tratto gastrointestinale solitamente è colpito l'esofago e si possono verificare stenosi serrate. L'intestino può diventare fibrotico e sviluppare disturbi della motilità come nella sclerosi sistemica, e la stipsi predomina sulla diarrea.

### Diarrea da HIV

La diarrea nel paziente con infezione da HIV rappresenta una complicanza frequente [29]. Essa può essere determinata sia dalle infezioni opportunistiche secondarie allo stato di immunodepressione, sia da un effetto collaterale della terapia antiretrovirale (con particolare riferimento agli inibitori delle proteasi) [30]. La principale causa di diarrea in questi pazienti sono i protozoi, in particolare *Cryptosporidium*, *Isospora belli* e *Microsporidium*, ma anche batteri, virus (*Cytomegalovirus*) e miceti (*Histoplasma capsulatum*, *Cryptococcus neoformans*) devono essere presi in considerazione nella diagnosi differenziale della diarrea nel soggetto con infezione da HIV.

In questi pazienti, la gravità della diarrea dipende strettamente dal grado di immunocompromissione. La terapia, oltre ai presidi generali comuni al trattamento di tutte le forme di diarrea, prevede, ove possibile, il riconoscimento e il trattamento specifico dell'agente eziologico. Deve essere esclusa anche la possibilità di una diarrea dovuta a neoplasie intestinali (linfoma, sarcoma di Kaposi) o da insufficienza pancreatica esocrina, secondaria a pancreatite cronica, o da somministrazione di farmaci antivirali.

### Diarrea da nutrizione enterale

La diarrea rappresenta una complicanza frequente in corso di nutrizione enterale (dal 30 al 50% dei casi). Il problema riguarda in particolare i pazienti ricoverati nei reparti di Terapia Intensiva [31]. Tale forma di diarrea è dovuta all'impiego di formulazioni ipertoniche che possono provocare una diarrea di tipo osmotico, con un meccanismo simile a quello che si osserva nella *dumping syndrome* secondaria a gastresezione. In questi casi può risultare di beneficio l'impiego di formulazioni isotoniche o la diminuzione della velocità di infusione. È stata inoltre dimostrata una stretta relazione con l'utilizzo di antibiotici che causano colite pseudo-membranosa. I pazienti dovrebbero iniziare un'alimentazione con sondino continua a un flusso di 30 mL/ora, per poi aumentare di 20-30 mL ogni 6 ore, fino al raggiungimento della velocità di flusso ottimale. Una volta raggiunta la velocità di flusso ottimale, il paziente può essere mantenuto con un flusso continuo nelle 24 ore, oppure può essere avviato a un'alimentazione continua di 12 o 18 ore, a un'alimentazione intermittente o con boli.

Altre cause di diarrea possono essere secondarie alla presenza di sorbitolo e magnesio nelle preparazioni per nutrizione enterale o a ipoalbuminemia, per malassorbimento della parete dell'intestino tenue.

La valutazione della tolleranza alla nutrizione è importante. Devono essere monitorati la frequenza delle scariche, la consistenza delle feci, la distensione addominale, la peristalsi intestinale e il volume urinario. Nei casi di diarrea moderata o severa possono essere impiegati la loperamide o il difenossilato, trattamento che andrebbe però evitato in quei pazienti che tendono a sviluppare ileo paralitico.

### Diarrea da contaminazione batterica del tenue

Un'altra forma di malassorbimento molto diffusa, ma di non facile diagnosi, è la sindrome da contaminazione batterica del tenue (*Small Bacterial Overgrowth Syndrome*, SIBO).

La SIBO è caratterizzata da un abnorme sviluppo di batteri nell'intestino tenue. Può essere favorita da una condizione di acloridria, da peristalsi intestinale ridotta o assente, come in caso di ostruzioni a livello duodeno-digiunale (ansa cieca chirurgica, stenosi), oppure da neuropatia diabetica o da sclerodermia, con conseguente ristagno del contenuto e sua contaminazione (Tab. 7). Clinicamente è caratterizzata da diarrea, steatorrea e calo ponderale, insieme a dolore addominale, gonfiore e flatulenza. È perciò frequentemente presente una compromissione dello stato nutrizionale, che può risultare severa nei pazienti anziani e defedati [32]. Non essendo praticabile di routine la coltura dell'aspirato digiunale, per la diagnosi si ricorre a metodi indiretti meno precisi ( $H_2$  breath test all'idrogeno e metano) che si basano sulla fermentazione di substrati glucidici (glucosio-lattulosio) ingeriti per via orale, con l'ausilio di esami radiologici del tenue.

La terapia è semplice ed è incentrata sulla somministrazione ciclica di antibiotici (rifaximina, metronidazolo, amo-

**Tabella 7** Principali cause di contaminazione batterica del tenue

Ipocloridria o acloridria
• Gastrite cronica atrofica
• Anemia perniciosa
• Trattamento con inibitori di pompa protonica (IPP) o antagonisti recettoriali dell'istamina (anti-H2)
Disturbi della motilità
• Gastroparesi
• Pseudo-ostruzione intestinale
• Sclerodermia
• Neuropatia diabetica
Cause chirurgiche
Condizioni anatomiche
• Diverticolosi del tenue
• Morbo di Crohn
• Terapia radiante
• Ischemia
Fistole tra tenue e colon
Altre cause
• Pancreatite cronica
• Cirrosi epatica
• Immunodeficienza
• Vecchiaia

xicillina-acido clavulanico, chinolonici). Nei pazienti in cui la SIBO è causata da stasi intestinale secondaria a difetti della motilità, il ruolo dei procinetici sembra importante, ancorché non validato da studi controllati, così come promettente sembra essere l'utilizzo dei probiotici.

## Bibliografia

- [1] Wiesen P, Van Gossum A, Preiser JC. Diarrhoea in the critically ill. *Curr Opin Crit Care* 2006;12(2):149-54.
- [2] Pedone C, Ercolani S, Catani M, et al; GIFA Study Group. Elderly patients with cognitive impairment have a high risk for functional decline during hospitalization: The GIFA Study. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci* 2005;60(12):1576-80.
- [3] Payne CM, Fass R, Bernstein H, et al. Pathogenesis of diarrhea in the adult: diagnostic challenges and life-threatening conditions. *Eur J Gastroenterol Hepatol* 2006;18(10):1047-51.
- [4] Donowitz M, Kokke FT, Saidi R. Evaluation of patients with chronic diarrhea. *N Engl J Med* 1995;332(11):725-9.
- [5] Fine KD, Schiller LR. AGA technical review on the evaluation and management of chronic diarrhea. *Gastroenterology* 1999;116(6):1464-86.
- [6] Thomas PD, Forbes A, Green J, et al. Guidelines for the investigation of chronic diarrhoea, 2<sup>nd</sup> edition. *Gut* 2003;52 Suppl 5:v1-15.
- [7] Avery ME, Snyder JD. Oral therapy for acute diarrhea. The underused simple solution. *N Engl J Med* 1990;323(13):891-4.
- [8] Schiller LR. Review article: anti-diarrhoeal pharmacology and therapeutics. *Aliment Pharmacol Ther* 1995;9(2):87-106.
- [9] Cloud J, Kelly CP. Update on Clostridium difficile associated disease. *Curr Opin Gastroenterol* 2007;23(1):4-9.
- [10] McFarland LV, Beneda HW, Clarridge JE, Raugi GJ. Implications of the changing face of Clostridium difficile disease for health care practitioners. *Am J Infect Control* 2007;35(4):237-53.
- [11] McDonald LC, Killgore GE, Thompson A, et al. An epidemic, toxin gene-variant strain of Clostridium difficile. *N Engl J Med* 2005;353(23):2433-41.
- [12] McFarland LV. Update on the changing epidemiology of Clostridium difficile-associated disease. *Nat Clin Pract Gastroenterol Hepatol* 2008;5(1):40-8.
- [13] Pépin J, Valiquette L, Cossette B. Mortality attributable to nosocomial Clostridium difficile-associated disease during an epidemic caused by a hypervirulent strain in Quebec. *CMAJ* 2005;173(9):1037-42.
- [14] Marra AR, Edmond MB, Wenzel RP, Bearman GM. Hospital-acquired Clostridium difficile-associated disease in the intensive care unit setting: epidemiology, clinical course and outcome. *BMC Infect Dis* 2007;7:42.
- [15] Gorbach SL. Antibiotics and Clostridium difficile. *N Engl J Med* 1999;341(22):1690-1.
- [16] McFarland LV. Diarrhoea associated with antibiotic use. *BMJ* 2007;335(7610):54-5.
- [17] Rupnik M, Dupuy B, Fairweather NF, et al. Revised nomenclature of Clostridium difficile toxins and associated genes. *J Med Microbiol* 2005;54(Pt 2):113-7.
- [18] Gonçalves C, Decré D, Barbut F, Burghoffer B, Petit JC. Prevalence and characterization of a binary toxin (actin-specific ADP-ribosyltransferase) from Clostridium difficile. *J Clin Microbiol* 2004;42(5):1933-9.
- [19] Kelly CP, Pothoulakis C, LaMont JT. Clostridium difficile colitis. *N Engl J Med* 1994;330(4):257-62.
- [20] Yassin SF, Young-Fadok TM, Zein NN, Pardi DS. Clostridium difficile-associated diarrhea and colitis. *Mayo Clin Proc* 2001;76(7):725-30.
- [21] Baxter R, Ray GT, Fireman BH. Case-control study of antibiotic use and subsequent Clostridium difficile-associated diarrhea in hospitalized patients. *Infect Control Hosp Epidemiol* 2008;29(1):44-50.
- [22] Delmée M. Laboratory diagnosis of Clostridium difficile disease. *Clin Microbiol Infect* 2001;7(8):411-6.
- [23] Fekety R. Guidelines for the diagnosis and management of Clostridium difficile-associated diarrhea and colitis. American College of Gastroenterology, Practice Parameters Committee. *Am J Gastroenterol* 1997;92(5):739-50.
- [24] Nelson R. Antibiotic treatment for Clostridium difficile-associated diarrhea in adults. *Cochrane Database Syst Rev* 2007; (3):CD004610.
- [25] Ratnaike RN, Jones TE. Mechanisms of drug-induced diarrhoea in the elderly. *Drugs Aging* 1998;13(3):245-53.
- [26] Chassany O, Michaux A, Bergmann JF. Drug-induced diarrhoea. *Drug Saf* 2000;22(1):53-72.
- [27] Molla M, Panes J. Radiation-induced intestinal inflammation. *World J Gastroenterol* 2007;13(22):3043-6.
- [28] Sun Y, Tawara I, Toubai T, Reddy P. Pathophysiology of acute graft-versus-host disease: recent advances. *Transl Res* 2007; 150(4):197-214.
- [29] Mönkemüller KE, Wilcox CM. Investigation of diarrhea in AIDS. *Can J Gastroenterol* 2000;14(11):933-40.
- [30] Siddiqui U, Bini EJ, Chandarana K, et al. Prevalence and impact of diarrhea on health-related quality of life in HIV-infected patients in the era of highly active antiretroviral therapy. *J Clin Gastroenterol* 2007;41(5):484-90.
- [31] Ferrie S, East V. Managing diarrhoea in intensive care. *Aust Crit Care* 2007;20(1):7-13.
- [32] Lewis SJ, Potts LF, Malhotra R, Mountford R. Small bowel bacterial overgrowth in subjects living in residential care homes. *Age Ageing* 1999;28(2):181-5.