

Λειτουργική διάρροια



Βασίλειος Παπαστεργίου

Γαστρεντερολόγος

Επιμελητής Β' Ε.Σ.Υ.

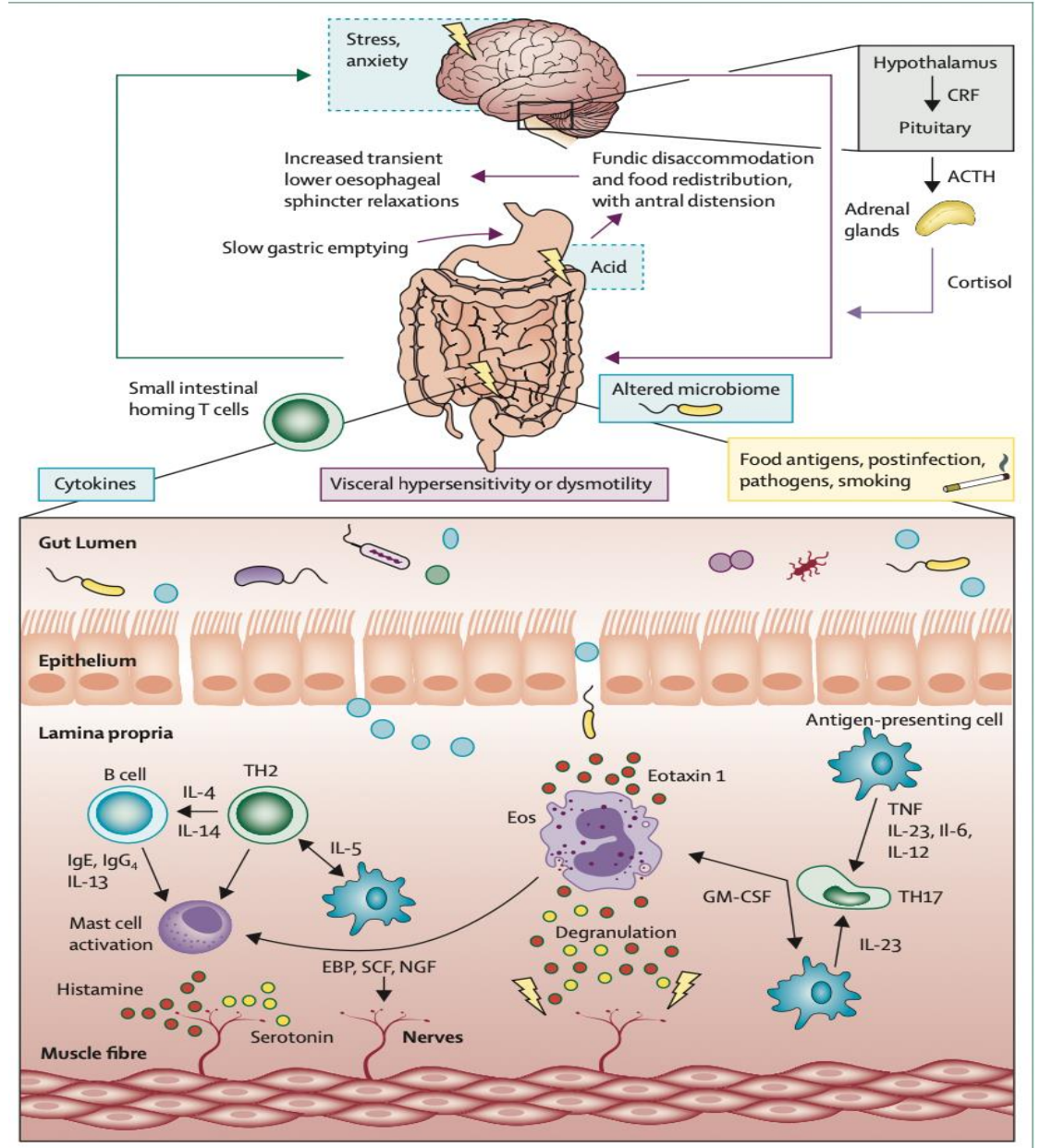
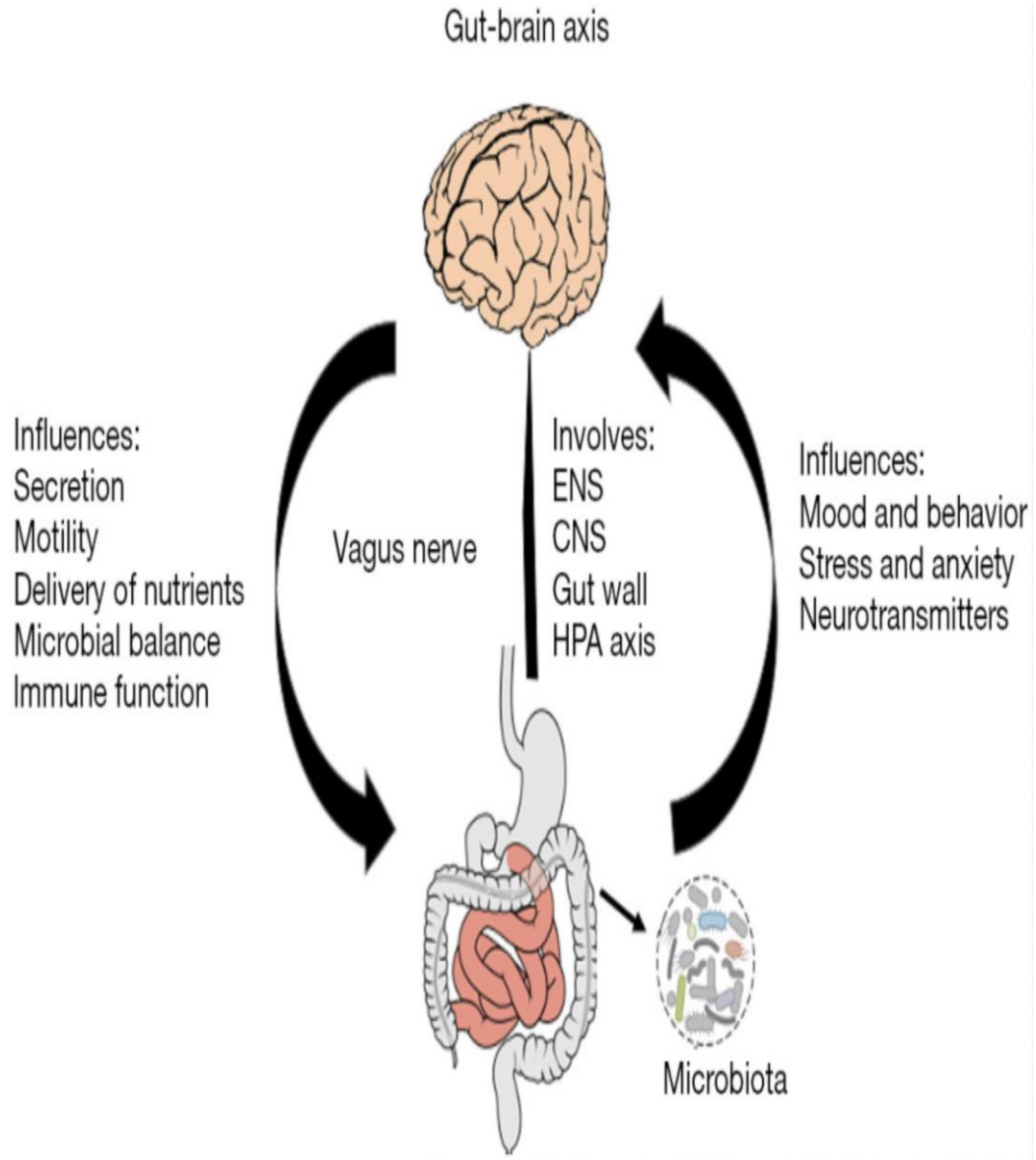
Γ.Ν. «Ο Ευαγγελισμός-Πολυκλινική Αθηνών»

Λειτουργική διάρροια

- Λειτουργική εντερική διαταραχή *
- Χρόνια υδαρής (μη-αιματηρή) διάρροια
- Απουσία οργανικής αιτίας που να εξηγεί τη διάρροια

* Functional Bowel Disorders (now termed: Disorders of the Brain-Gut Interaction)

The “Brain-Gut Axis”



Black CJ et al. The Lancet, 2020

Tang HY et al. Ann Transl Med, 2021

FUNCTIONAL BOWEL DISORDERS (ROME IV)



- | |
|---|
| 1.Irritable bowel syndrome (IBS) |
| a.IBS with predominant constipation (IBS-C) |
| b.IBS with predominant diarrhea (IBS-D) |
| c.IBS with mixed bowel habits (IBS-M) |
| d.IBS unclassified (IBS-U) |
| 2.Functional constipation |
| 3.Functional diarrhea |
| 4.Functional abdominal bloating/distension |
| 5.Unspecified functional bowel disorder |
| 6.Opioid-induced constipation |

Διαγνωστικά Κριτήρια (Rome IV)

FUNCTIONAL DIARRRHEA

*Diagnostic criterion**

Loose or watery stools, without predominant abdominal pain or bothersome bloating, occurring in more than 25% of stools.**

*Criteria fulfilled for the last 3 months with symptom onset at least 6 months prior to diagnosis

**Patients meeting criteria for IBS-D (diarrhea-predominant IBS) should be excluded.

IRRITABLE BOWEL SYNDROME WITH PREDOMINANT DIARRRHEA

Recurrent abdominal pain on average at least 1 day/week in the last 3 months, associated with **two or more** of the following criteria:

1. Related to defecation
2. Associated with a change in frequency of stool
3. Associated with a change in form (appearance) of stool

* Criteria fulfilled for the last 3 months with symptom onset at least 6 months prior to diagnosis

IBS with predominant diarrhea (IBS-D): > ¼ (25%) of bowel movements with Bristol stool types 6 or 7 and < ¼ (25%) of bowel movements with Bristol stool types 1 or 2. *Alternative for epidemiology or clinical practice: Patient reports that abnormal bowel movements are usually diarrhea (like Type 6 or 7 in the picture of BSF, see Figure 2A).*

Bristol Stool Chart

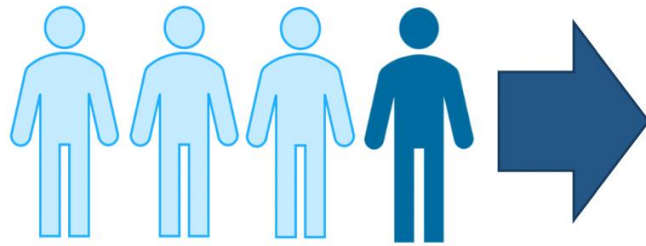
Type 1		Separate hard lumps, like nuts (hard to pass)
Type 2		Sausage-shaped but lumpy
Type 3		Like a sausage but with cracks on its surface
Type 4		Like a sausage or snake, smooth and soft
Type 5		Soft blobs with clear-cut edges (passed easily)
Type 6		Fluffy pieces with ragged edges
Type 7		Watery, no solid pieces. Entirely liquid

Επιπολασμός (γενικός πληθυσμός)

- Population-based survey in US, Canada and UK (Rome IV criteria)
- n=5931 (49.2% Females, mean 47.4 years)
- **Prevalence of Functional Bowel Disorders= 27.8%**

Prevalence of Functional Bowel Disorders

More than **1 in every 4 adults** in the U.S., Canada and the U.K. has one of the six functional bowel disorders.

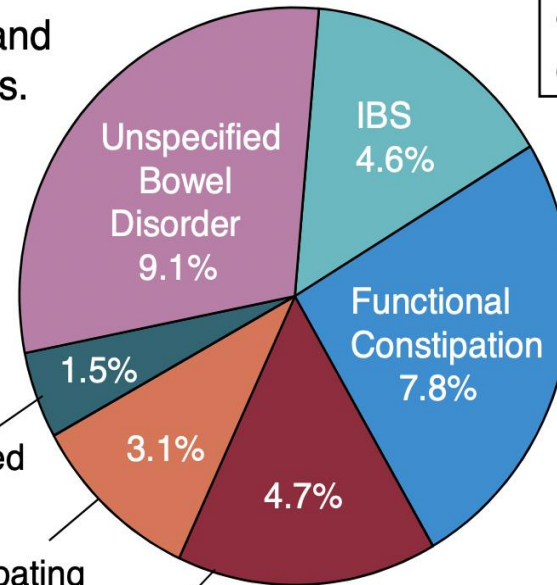


- ✓ Functional bowel disorders are more common in women than men
- ✓ They become less common after mid-life

Opioid-induced constipation

Functional Bloating

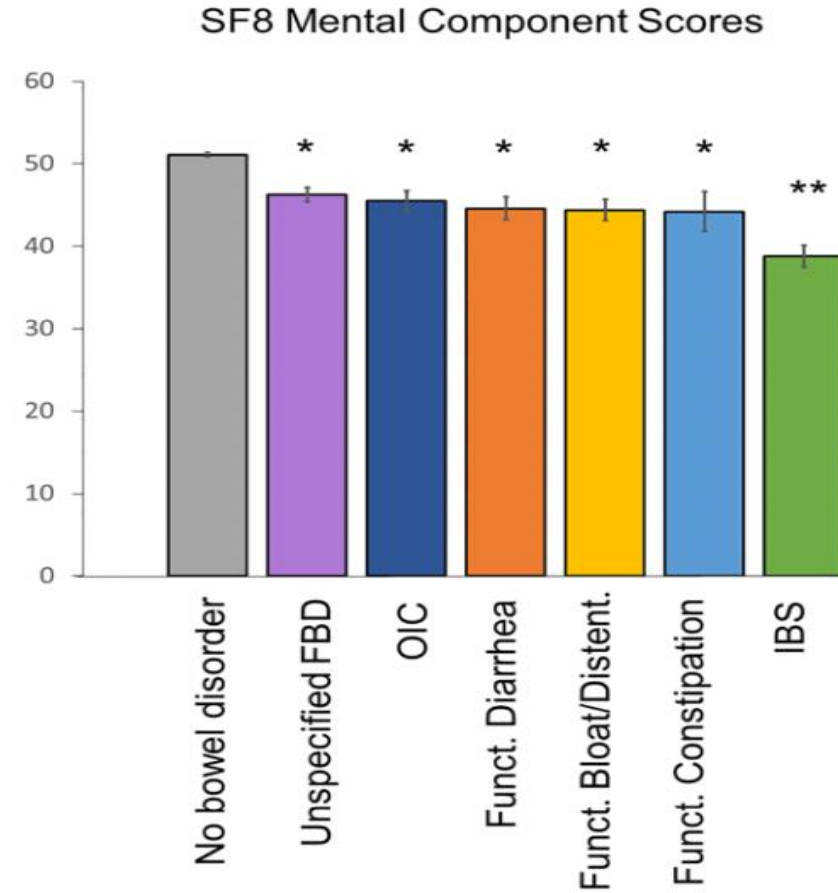
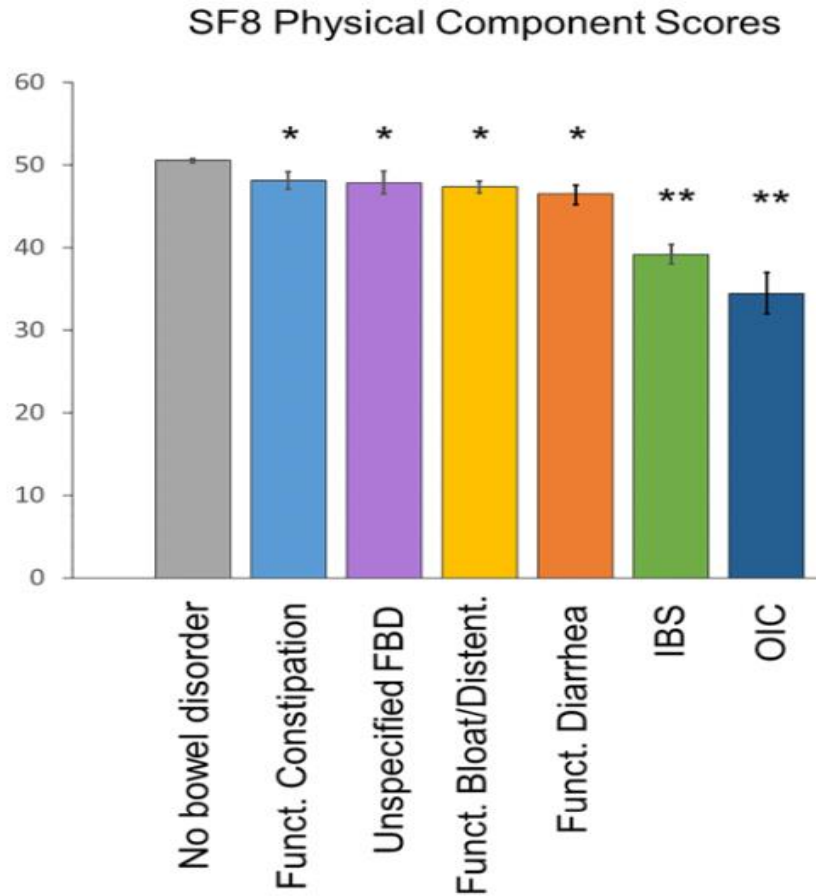
Functional Diarrhea



Pie chart:
% of adults with
each disorder

Gastroenterology

Λειτουργική διάρροια & ποιότητα ζωής (HR-QoL)



*Significantly lower than individuals with no bowel disorders ($p < 0.0001$)

**Significantly different from all the other groups ($p < 0.01$)

Φυσική ιστορία της λειτουργικής διάρροιας

- Εν πολλοίς παραμένει άγνωστη (λίγα δεδομένα μακροχρόνιας παρακολούθησης)

Halder S et al, Gastroenterology, 2007

- Olmsted County, USA
- **n=1365 pts** with FGIDs participating in at least two surveys between 1988-2003
- **Mean FUP: 12 yrs**

87 pts with FDr

- 42.5% asymptomatic
- 28.7% stable
- 6.9% symptoms decreased
- 21.9% symptoms increased

Transitions among symptom subgroups between the initial and final surveys †

FGID on initial survey	Proportion of FGID on final survey based on primary survey disorder									
	IBS- both %	IBS-C %	IBS-D %	IBS-no C or D %	Both C & D %	C %	D %	FD only	Frequent Abdominal Pain	No symptoms
IBS-both (n=17)	23.5	0	29.4	0	0	0	5.9	0	11.8	29.4
IBS-C (n=25)	12.0	12.0	0	16.0	0	8.0	8.0	0	24.0	20.0
IBS-D (n=40)	2.5	0	20.0	17.5	0	0	15.0	5.0	5.0	35.0
IBS-no C or D (n=76)	1.3	7.9	7.9	30.3	2.6	5.3	2.6	0	11.8	30.3
Both C & D (n=8)	0	0	12.5	0	12.5	0	0	0	12.5	62.5
C (n=45)	0	6.7	0	4.4	4.4	22.2	0	6.7	8.9	46.7
D (n=87)	3.5	1.1	5.8	4.6	2.3	4.6	28.7	0	6.9	42.5
FD (n=4)	0	0	0	25.0	0	0	0	0	25.0	50.0
Frequent Abdominal Pain (n=198)	2.5	4.6	10.6	9.1	0.5	3.5	6.6	0	22.2	40.4
No symptoms (n=865)	1.0	1.0	3.4	8.7	1.9	3.9	7.6	0.2	9.9	62.3

† Symptom subgroups are mutually exclusive

Remaining asymptomatic

Became asymptomatic

Stable

Developed symptoms

Decreased symptoms

Increased symptoms

FGID – Functional Gastrointestinal Disorder

IBS- Irritable Bowel Syndrome

C – Constipation

D – Diarrhea

Λειτουργική διάρροια-διαγνωστική προσπέλαση

- Βασίζεται στα διαγνωστικά κριτήρια ROME IV
- Απουσία σημείων «συναγερμού» (υποδηλώνουν οργανική νόσο).

- ☐ Ανεξήγητη απώλεια βάρους
- ☐ Αίμα στα κόπρανα
- ☐ Αναιμία
- ☐ Πυρετός
- ☐ Οικογενειακό ιστορικό ΚΠΕ, ΙΦΝΕ, κοιλιόκακης
- ☐ Έναρξη συμπτωμάτων >50 έτη



Η απουσία σημείων συναγερμού, μειώνει, αλλά δεν αποκλείει το ενδεχόμενο οργανικής διάρροιας

Οργανικά νοσήματα που ενδέχεται να δώσουν διάρροια χωρίς σημεία συναγερμού

- ☐ Δυσασπορρόφηση χολικών οξέων
- ☐ Κοιλιοκάκη
- ☐ N. Crohn
- ☐ Δυσανεξία λακτόζη
- ☐ Μικροσκοπική κολίτιδα
- ☐ Βακτηριακή υπερανάπτυξη λ. εντέρου
- ☐ Παγκρεατική εξωκρινής ανεπάρκεια
- ☐ Φάρμακα
- ☐ Λειτουργικά NETs

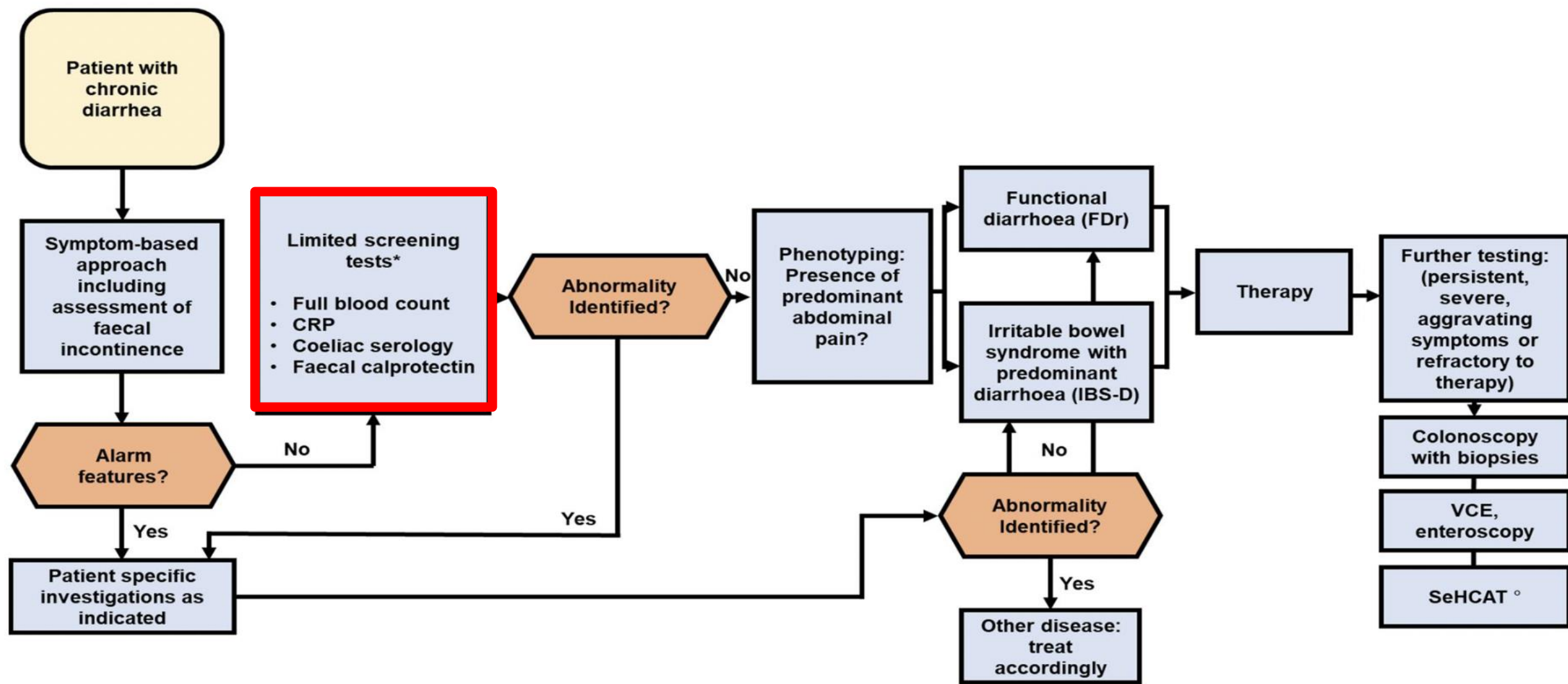
Διάγνωση εξ' αποκλεισμού!!!

Στοιχεία από το ιστορικό που μπορεί να υποδείξουν οργανική νόσο

Ιστορικό	Πιθανή αιτία της χρόνιας διάρροιας
Δίαιτα	Δυσανεξία στη λακτόζη, FODMAP
Απώλεια βάρους	ΚΠΕ, κοιλιοκάκη, δυσαπορρόφηση
Τεινεσμός	ΚΠΕ, ΙΦΝΕ
Αιματοχεζία	ΚΠΕ, ΙΦΝΕ
Αντιβιοτικά	Λοίμωξη C. Diff
Οικογενειακό ιστορικό	ΚΠΕ, Κοιλιοκάκη, ΙΦΝΕ
Παγκρεατική νόσος	Χρόνια Παγκρεατίτιδα, Κυστική Ίνωση
Χειρουργεία	Χολοκυστεκτομή, Γαστρικά χειρουργεία, Εκτομή λεπτού εντέρου
Συστηματική νόσος	ΣΔ, Υπερθυρεοειδισμός, Σκληρόδερμα, Επινεφριδιακή ανεπάρκεια
Ταξίδια	Πρωτοζωικές λοιμώξεις, Τροπικό sprue
Ακτινοθεραπείες	Μετακτινική εντερίτιδα

Εργαστηριακός έλεγχος (εξατομικευμένα)

- Γ. αίματος
- CRP/ TKE
- Καλπροτεκτίνη/Λακτοφερρίνη κοπράνων
- tTG-IgA, IgA
- B12, φυλλικό οξύ, φερριτίνη, Ca^{++} , Vit D, λευκώματα, αλβουμίνη
- Καλλιέργεια/παρασιτολογική κοπράνων
- TSH/fT3, fT4
- C. Diff Toxin A+B, GDH
- Ελαστάση κοπράνων, MRI/MRCP (εξωκρινή παγκρεατική ανεπάρκεια)
- Hydrogen Breath test (δυσασπορρόφηση υδατανθράκων, SIBO)
- Κολονοσκόπηση (ΚΠΕ, ΙΦΝΕ)
- Βιοψίες παχέος εντέρου (μικροσκοπική κολίτιδα)
- $^{75}\text{SeHCAIT}$
- Γαστροσκόπηση με βιοψίες λεπτού εντέρου (ατροφία λαχνών, giardiasis)
- Κ/α δωδ/κού υγρού (SIBO)
- VCE, MRI εντερογραφία



* Stool testing for enteric infections, breath testing for carbohydrate malabsorption, routine diagnostic test for small intestine bacterial overgrowth, and microbiota testing are not recommended
 ° or other biomarker test if SeHCAT not available

Η καλπροτεκτίνη κοπράνων ως εργαλείο αποκλεισμού οργανικής διάρροιας

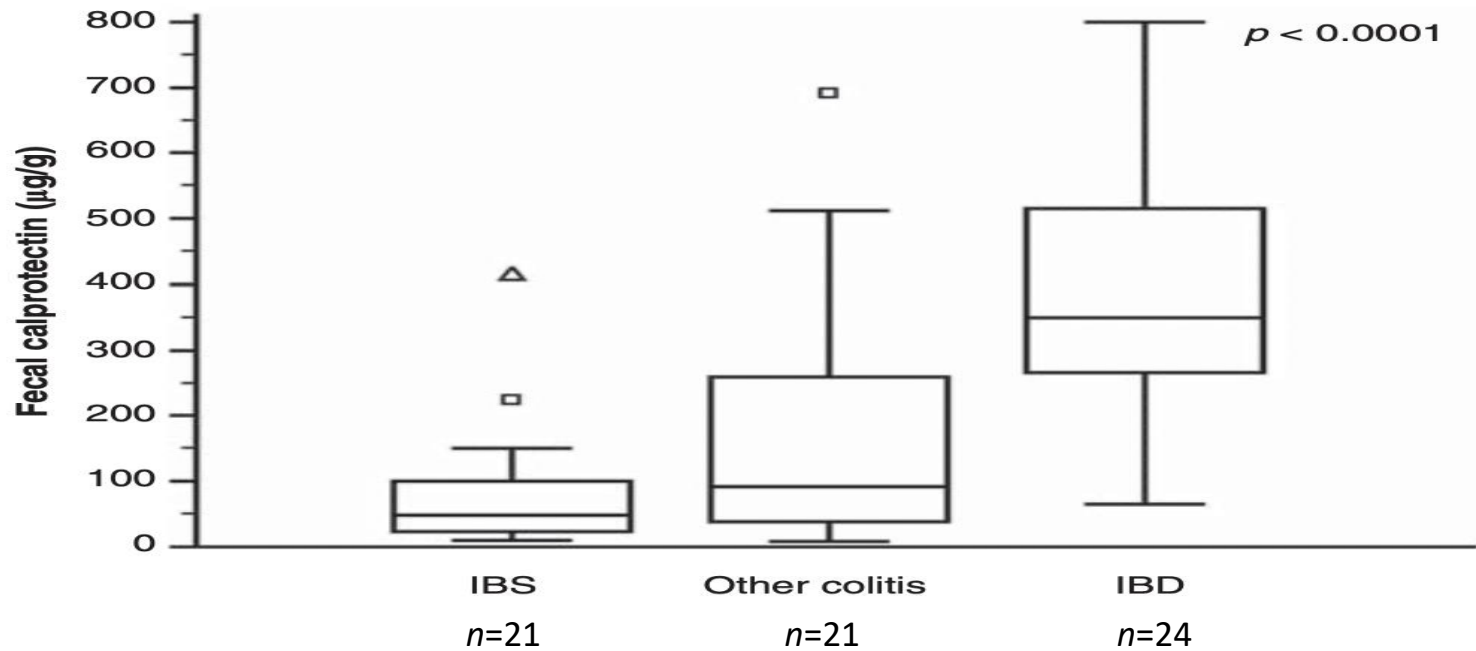


Table III. Diagnostic accuracy for fecal calprotectin at different cutoff levels according to the final diagnosis.

	AUC	Cutoff (µg/g)	Se (%)	Sp (%)	PPV (%)	NPV (%)
IBS versus other colitis	0.673	50	66.7	52.4	58.3	61.1
		100	47.6	71.4	62.5	57.7
IBS versus IBD	0.931	50	100	52.4	70.6	100
		100	87.5	71.4	77.8	83.3
		150	87.5	90.5	91.3	86.4

Φάρμακα που αποτελούν αιτία χρόνιας διάρροιας

TABLE 3 Drugs causing diarrhea [9]
Common causes
• Antacids, proton pump inhibitors, antineoplastic drugs
• Broad spectrum antibiotics (especially cephalosporins)
• Colchicine
• Metformin
• Non-steroidal anti-inflammatory drugs, 5-aminosalicylates
• Cholesterol-lowering agents
Rarer causes
• Angiotensin converting enzyme inhibitor
• Angiotensin receptor blocking agents
• Beta-adrenergic receptor antagonists, other antiarrhythmics
• Carbamazepine
• Lipase inhibitors
• Lithium
• Prostaglandins
• Vitamin and mineral supplements

Λειτουργική διάρροια-θεραπεία

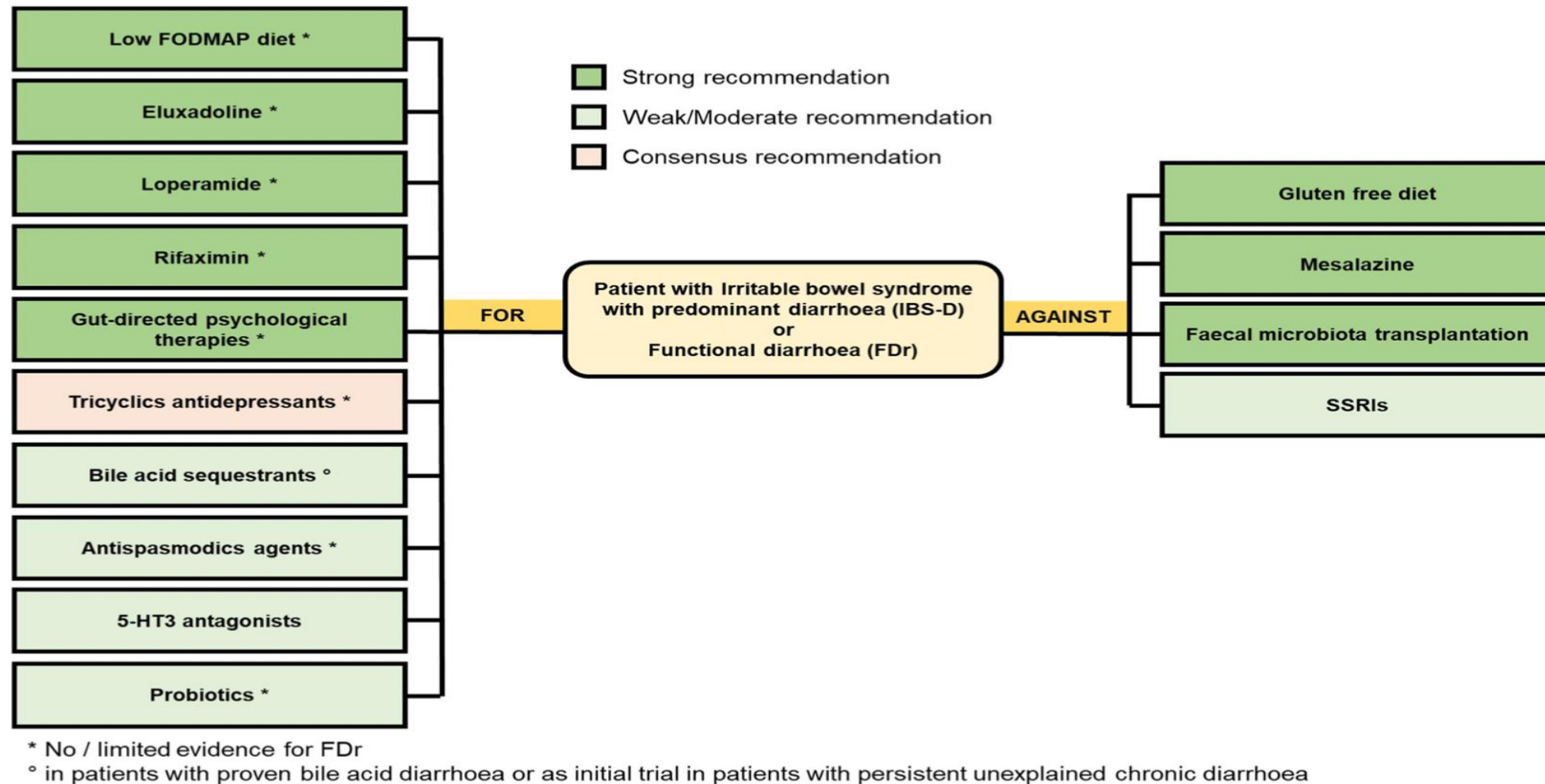


FIGURE 2 Therapeutic approach for IBS-D and FDr. 5-HT₃, 5-hydroxytryptamine-3; FDr, functional diarrhoea; FODMAPs, fermentable oligo-, di-, monosaccharides and polyols; IBS-D, irritable bowel syndrome with diarrhoea; SSRIs, selective serotonin reuptake inhibitor

Συμπεράσματα

- Η λειτουργική διάρροια αποτελεί λειτουργική εντερική διαταραχή που χαρακτηρίζεται από χρόνια υδαρή διάρροια.
- Κοιλιακό άλγος μπορεί να συνυπάρχει (FDr) ή και να αποτελεί την προεξέχουσα εκδήλωση (IBS-D).
- τουλάχιστον 4-5% γενικού πληθυσμού.
- Σημαντικές επιπτώσεις στην σχετιζόμενη-με-την-υγεία ποιότητα ζωής.
- Διάγνωση με κριτήρια ROME-IV, σε ασθενείς χωρίς σημεία συναγερμού.
- Εξατομικευμένο έλεγχο για τον αποκλεισμό οργανικής διάρροιας.
- Λίγα και ετερογενή θεραπευτικά δεδομένα.
- Θεραπευτικές παρεμβάσεις όπως η λοπεραμίδη, η ριφαξιμίνη και η δίαιτα χαμηλή σε FODMAP φαίνεται να είναι χρήσιμες για τον έλεγχο των συμπτωμάτων.

- Σας ευχαριστώ!!!

- Back-up slides

Systematic Evaluation of the Causes of Chronic Watery Diarrhea With Functional Characteristics

Fernando Fernández-Bañares, M.D.,¹ Maria Esteve, M.D.,¹ Antonio Salas, M.D.,² Montserrat Alsina, M.D.,³ Carme Farré, M.D.,⁴ Clarisa González, M.D.,² Montse Buxeda, M.D.,⁵ Montserrat Forné, M.D.,¹ Mercé Rosinach, M.D.,¹ Jorge C. Espinós, M.D.,¹ and Josep Maria Viver, M.D.¹
Departments of ¹Gastroenterology, ²Pathology and ³Biochemistry, Hospital Universitari Mutua Terrassa, Terrassa; ⁴Department of Biochemistry, Hospital Sant Joan de Déu, Esplugues de Llobregat; and ⁵Centre de Tecnologia Diagnòstica (CTD), Terrassa; Barcelona, Spain

- n=62 pts (47 F, mean 52.2 yrs) fulfilling the Rome-II criteria for FDr (n=30) or IBS-D (n=32)
- Systematic evaluation of the cause of chronic watery diarrhea, including HLA-DQ2/DQ8, endoscopy with biopsies, ⁷⁵SeHCAT, hydrogen breath test etc.

Table 1. Final Diagnosis of the Overall Series, and Separating the Predominant Diarrhea IBS Patients from the Functional Diarrhea Patients

Final Diagnosis	Overall Series (N = 62)	Functional Diarrhea (N = 30)	Predominant Diarrhea IBS (N = 32)	P
Gluten-sensitive enteropathy	10 (16.1%)	3 (10%)	7 (21.9%)	0.30
Bile acid malabsorption	28 (45.2%)	14 (46.7%)	14 (43.8%)	1
Sugar malabsorption	10 (16.1%)	7 (23.3%)	3 (9.3%)	0.17
Combined bile acid and sugar malabsorption	2 (3.2%)	2 (6.7%)	0	0.33
Functional bowel disease	12 (19.4%)	4 (13.3%)	8 (25%)	0.23

Table 1. Causes of chronic diarrhoea

Common	Infrequent	Rare
Functional bowel disorders (including IBS-diarrhoea)	Small bowel bacterial overgrowth	Other small bowel enteropathies: Whipple's disease, tropical sprue, amyloid, intestinal lymphangiectasia etc
Bile acid diarrhoea	Mesenteric ischaemia	Autonomic neuropathy
Dietary related	Lymphoma	Hormone secreting tumours: VIPoma, gastrinoma and carcinoid
Colonic neoplasia	Chronic pancreatitis	Factitious diarrhoea
Inflammatory bowel disease: ulcerative colitis, Crohn's disease and microscopic colitis	Surgical causes: small bowel resections, faecal incontinence, internal fistulae etc	
Coeliac disease	Radiation enteropathy	
Drug causes	Pancreatic carcinoma	
Overflow diarrhoea	Endocrine causes: hyperthyroidism, diabetes, hypoparathyroidism and Addison's	
	Giardiasis (and other chronic infection)	

Adapted from BSG 2018. ² IBS = irritable bowel syndrome; VIPoma = vasoactive intestinal peptide tumour.

CLINICAL PRACTICE GUIDELINES

AGA Clinical Practice Guidelines on the Laboratory Evaluation of Functional Diarrhea and Diarrhea-Predominant Irritable Bowel Syndrome in Adults (IBS-D)



Walter Smalley,^{1,2} Corinna Falck-Ytter,^{3,4} Alonso Carrasco-Labra,^{5,6} Sachin Wani,⁷ Lyubov Lytvyn,⁸ and Yngve Falck-Ytter^{3,4}

- Immunocompetent patients with >4wks “watery” diarrhea
 - Excluding those with “alarm features”, signs of malabsorption, family history (CRC, IBD, CD), travelers to areas with known diarrhea-related pathogens
-
- Fecal calprotectin (<50 µg/g excludes IBD)
 - Giardia testing (testing for other parasites only in travelers to high-risk areas)
 - Testing for celiac disease (tTG-IgA)
 - Testing for bile acid diarrhea (⁷⁵SeHCAT OR empiric trial of a bile acid sequestrant)

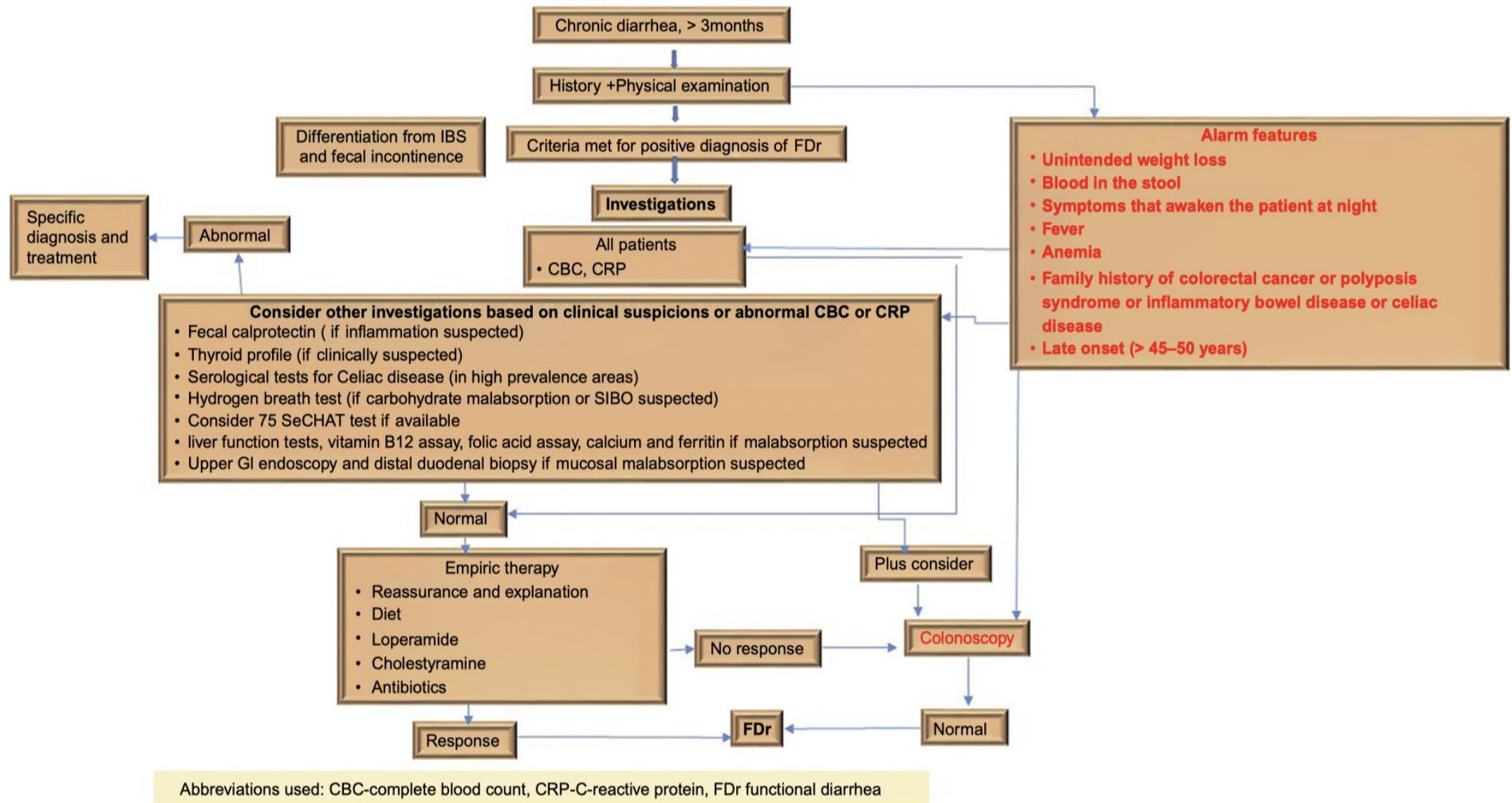


FIG. 3 Management approach to patients with Functional diarrhea.