

CERVELLO VISCERALE E DOLORE: IL RUOLO DELL'INTESTINO

Vincenzo Stanghellini

Professore Ordinario di Medicina Interna, Direttore UO Medicina Interna, Dipartimento di Malattie dell'Apparato Digerente, Policlinico S. Orsola, Università degli Studi di Bologna

INTRODUZIONE

Il dolore addominale e pelvico è la principale causa non traumatica di accesso ai reparti di Pronto Soccorso degli ospedali italiani ed europei, e nella maggior parte dei casi indagini diagnostiche tradizionali (laboratoristiche, ecografiche, radiologiche, endoscopiche) non identificano alcuna patologia organica, sistemica o metabolica responsabile del sintomo (Caporale et al 2016). Apparato uro-genitale, vie biliari, pancreas, e qualunque tratto del canale alimentare possono generare stimoli dolorosi, oltre a numerosi altri sintomi, percepiti a livello addominale e in aree adiacenti. La percezione di stimoli dolorosi viscerali da parte del sistema nervoso centrale (*big brain*) avviene mediante attivazione di fibre nervose sensoriali afferenti dei due sistemi nervosi autonomi deputati a collegare la periferia al sistema nervoso centrale (**simpatico e parasimpatico**). A differenza degli altri organi che esprimono manifestazioni dolorose con caratteristiche spesso riconoscibili, l'intestino può determinare vari tipi di dolore anche molto diversi tra loro per sede e caratteristiche, e che possono mimare qualsiasi altra origine, così da trarre in inganno anche medici esperti. Anche la percezione degli stimoli dolorosi a livello intestinale avviene attraverso meccanismi almeno in parte diversi. Infatti, a causa della complessità delle funzioni che deve svolgere, il canale alimentare è dotato di un vero e proprio cervello denominato sistema nervoso enterico (ENS o *little brain*), del tutto autonomo rispetto al *big brain* col quale è peraltro strettamente connesso (Di Nardo et al 2008). Pertanto il dolore viscerale di origine intestinale è determinato sia dall'attivazione diretta tramite chemio- o mecano-ettori posti sui nervi sensitivi del *little brain* e da questi trasmessi alle fibre afferenti dal *big brain*, che indirettamente tramite le citochine liberate dal sistema immunitario della sottomucosa stimolato dai contenuti luminali a causa di un'eccessiva permeabilità di mucosa (*leaky gut*) (Barbara et al 2012).

Il dolore ai quadranti inferiori dell'addome pone problematiche di non sempre facile soluzione in termini di diagnosi differenziale tra le varie patologie degli organi pelvici (principalmente apparato uro-genitale e tratto distale del canale alimentare).

SINDROME DELL'INTESTINO IRRITABILE E CERVELLO VISCERALE

La patologia digestiva più frequente caratterizzata da dolore addominale (spesso ai quadranti inferiori) è la **sindrome dell'intestino irritabile** (IBS). Studi epidemiologici condotti nei paesi occidentali su tale sindrome riportano un

rapporto uomo:donna di circa 1:2. I meccanismi fisiopatologici che sottendono questa particolare predisposizione del sesso femminile sono stati solo in parte identificati. Sintomi di IBS si aggravano durante la fase luteinica tardiva e i primi giorni del ciclo, suggerendo un possibile ruolo degli ormoni sessuali. La sindrome dell'intestino irritabile è un disordine funzionale intestinale che interessa il 10-20% della popolazione nel mondo occidentale e si associa a una riduzione significativa della qualità di vita. I criteri di Roma hanno conferito particolare rilevanza alle alterazioni della consistenza e della forma delle feci rispetto al numero di evacuazioni utilizzato in passato (più di tre evacuazioni al dì per la diarrea e meno di tre evacuazioni la settimana per la stipsi). La forma delle feci rispecchia maggiormente il disagio del paziente e i tempi di transito intestinale. In base ai parametri stabiliti con i criteri di Roma, i pazienti che presentano feci dure o aride in più del 25% delle evacuazioni e feci molli o liquide in meno del 25% delle evacuazioni vengono classificati come **"IBS con stipsi"** (IBS-C). Al contrario, i pazienti con feci molli o liquide in più del 25% delle evacuazioni e feci dure o aride in meno del 25% delle evacuazioni vengono classificati come **"IBS con diarrea"** (IBS-D). Un'ampia proporzione di pazienti con IBS (da un terzo fino a metà dei casi) presenta tuttavia caratteristiche intermedie con feci talvolta dure o aride, altre volte molli o liquide per più del 25% delle evacuazioni. Questo sottogruppo viene definito come **"IBS misto"** (IBS-M) (Longstreth et al 2006).

Il **dolore viscerale tipico dell'IBS** ha un'origine multifattoriale alla cui patogenesi partecipano tre meccanismi principali: 1) alterazioni dell'attività motoria intestinale, 2) ipersensibilità viscerale, 3) disturbi psicosociali. Altri meccanismi cellulari, molecolari e genetici identificati più di recente comprendono ad esempio polimorfismi per geni coinvolti nel metabolismo della serotonina e nella sintesi delle citochine pro e anti-infiammatorie, alterazioni dei neurotrasmettitori del sistema nervoso enterico, del microbiota intestinale, dei meccanismi regolatori della permeabilità epiteliale e del sistema immunitario di mucosa (Barbara e Stanghellini 2009).

ALTERAZIONI DELLA MOTILITÀ INTESTINALE

Alterazioni della motilità digestiva possono essere causa di dolori sia quando determinano contrazioni spastiche della muscolatura liscia del canale alimentare, sia quando, in seguito ad eccessiva distensione, si associano a marcato gonfiore addominale. Sono state identificate sia a livello dell'intestino tenue che del colon in pazienti con IBS. Inoltre, gli studi dei tempi di transito intestinale, sia mediante marcatori radiopachi che con tecnica scintigrafica, hanno permesso di identificare un'accelerazione del transito nei pazienti con IBS-D e un rallentamento in quelli con IBS-C.

IPERSENSIBILITÀ VISCERALE

L'ipersensibilità viscerale è caratterizzata da due componenti: l'**iperalgisia**, definita come un'augmentata risposta agli stimoli dolorosi provenienti dal canale

alimentare, e l'**allodinia**, vale a dire una risposta nocicettiva evocata da stimoli che nei soggetti sani non risultano dolorosi. L'iperalgesia viscerale è un fenomeno comune nelle patologie funzionali gastrointestinali come il dolore toracico non cardiaco, la dispepsia funzionale e la sindrome dell'intestino irritabile. Nei pazienti con IBS, l'ipersensibilità viscerale si associa anche a **ipersensibilità cutanea e somatica** con frequente concomitante presenza di **sindromi fibromialgiche** (Chang et al 2000). L'ipersensibilità viscerale risulta inoltre ampiamente influenzata dall'**ansia**.

FATTORI PSICOLOGICI

Numerosi studi hanno documentato un'elevata prevalenza nei pazienti con IBS di disturbi di natura psicologica quali somatizzazione, ansia, depressione, ostilità, disturbi ossessivo-compulsivi, paranoie, ecc. Disturbi psico-sociali modulano a livello del sistema nervoso centrale i segnali provenienti dalla periferia determinando in ultima analisi il grado di intensità con cui vengono percepiti i sintomi. È importante però tenere presente che i rapporti tra fattori psicologici e modificazioni delle funzioni intestinali sono bi-direzionali, dal momento che è stato dimostrato come la presenza di sintomi di IBS rappresenti un fattore predittivo indipendente per lo sviluppo di ansia e depressione (Koloski et al 2012). È oggi noto che perfino **modificazioni della flora intestinale** possono di per sé indurre **alterazioni delle funzioni cerebrali e dello stato psicologico** sia in animali da esperimento che nell'uomo (Pinto-Sanchez et al 2017).

ALTERAZIONI DEL SISTEMA SEROTONINERGICO

La serotonina è contenuta per il 5% a livello del sistema nervoso centrale e per il 95% nel tratto gastrointestinale (90% nelle cellule enterocromaffini e 10% nei neuroni enterici), e gioca un ruolo chiave nella regolazione dell'attività motoria gastrointestinale, nella sensibilità viscerale e nella secrezione intestinale. I recettori serotoninergici sono strategicamente localizzati sia nel *little brain* che sulle fibre nervose afferenti che veicolano le informazioni sensoriali dal canale alimentare al sistema nervoso centrale, e **i livelli tissutali di serotonina misurati su biopsie coliche si correlano con l'intensità del dolore addominale** (Cremon et al 2011).

MICROBIOTA INTESTINALE

Il microbiota è composto da 10^{14} batteri e un numero di geni superiore a 100 volte quello dello stesso genoma umano. Le potenzialità metaboliche del microbiota sono pari a quelle del fegato, tanto che oggi viene considerato un vero e proprio organo. Oggi è accertato che **alterazioni della flora intestinale giocano un ruolo fondamentale nella patogenesi di malattie non solo digestive** (IBS, diarrea, del viaggiatore, Chron, RCU, carcinoma retto-colico, ecc.), **ma anche extra-digestive** (cistiti, vaginiti, prostatiti, diabete, obesità, aterosclerosi, malattie autoimmunitarie / reumatologiche, ansia, depressione, e forse autismo e altri disturbi psichiatrici). Oltre a variazioni qualitative e quantitativa-

ve della flora intestinale riscontrate nelle varie condizioni patologiche, un ruolo patogenetico fondamentale è svolto dal rapporto che si instaura fra **contenuti intestinali, barriera mucosa e sistema immunitario di sottomucosa** (Barbara et al 2012). A supporto di un ruolo della flora intestinale nella patogenesi dell'IBS, vi sono anche studi che dimostrano un effetto positivo dei probiotici e degli antibiotici non assorbibili in alcuni gruppi di pazienti (Barbara et al 2012).

BARRIERA MUCOSA E PERMEABILITÀ INTESTINALE

La barriera intestinale è costituita da uno strato di muco che ricopre la porzione apicale degli enterociti, dai complessi giunzionali intercellulari, rappresentati dalle *"tight junctions"*, e dal sistema vascolare della sottomucosa con il relativo sistema immunitario. Le *tight junctions* sono complessi proteici di transmembrana che interagiscono con le proteine *"zonula occludens"* le quali, a loro volta, si legano all'actina del citoscheletro. La contrazione dei filamenti di actina determina l'apertura delle giunzioni con conseguente incremento della permeabilità ai fluidi, agli elettroliti e alle molecole derivanti dalla dieta o di origine batterica (Barbara e Stanghellini 2008; Piche et al 2009). In condizioni normali la barriera intestinale consente solo a piccole quantità di molecole antigeniche di attraversare la mucosa e interagire con il sistema immunitario. Nel caso invece di una barriera intestinale geneticamente fragile o danneggiata da agenti aggressivi avviene il passaggio di una maggiore quantità di antigeni in grado di attivare un processo immunitario che, danneggiando la mucosa, altera ulteriormente la permeabilità intestinale (*leaky gut*). Un *leaky gut* permette anche la traslocazione batterica con ingresso dei batteri nei vasi linfatici di sottomucosa che li mettono in contatto diretto degli organi pelvici urogenitali, con conseguenti infezioni ricorrenti. Tale concetto è supportato ad esempio dall'osservazione che un adeguato trattamento della stipsi permette di ottenere guarigione e prevenire recidive di vulvovaginiti (van Neer e Korver 2000).

MICROINFIAMMAZIONE INTESTINALE

Uno dei principali meccanismi di dolore viscerale è certamente **l'attivazione delle terminazioni nervose da parte di citochine infiammatorie**. Un ruolo centrale in questo senso è giocato dai **mastociti** che, una volta attivati, entrano in stretto contatto con le terminazioni nervose stimolandone la crescita e le eccitano mediante la liberazione di numerosi mediatori dell'infiammazione quali istamina, serotonina, proteasi, ecc. (Barbara et al 2004; Barbara e Stanghellini 2009).

Il ruolo fondamentale svolto dai mastociti nella genesi del dolore viscerale è dimostrato dalla **strettissima correlazione esistente tra il numero di mastociti attivati in prossimità delle fibre nervose presenti a livello della mucosa colica, grado di severità e frequenza del dolore addominale nei pazienti con IBS** (Barbara et al 2004).

Meccanismi pressoché identici sembrano essere alla base dei problemi ginecologici associati a disturbi digestivi, tanto che attivazione mastocitaria e proli-

ferazione delle terminazioni nervose sensoriali vengono considerati criteri anatomopatologici con valore diagnostico per vestibolite (Bornstein et al 2004). Anche l'**ipersensibilità viscerale e l'ipereccitabilità del sistema nervoso centrale**, a sua volta condizionata da fattori psicosociali, sembrano essere meccanismi fisiopatologici comuni a sindromi dolorose intestinali e ginecologiche. In entrambi i casi è possibile che la stasi protratta del contenuto intestinale e della relativa carica microbica con numerose componenti potenzialmente patogene possa altresì svolgere un importante ruolo patogenetico. Il ruolo dei mastociti nella fisiopatologia dell'IBS è anche supportato da alcuni *trial* clinici che hanno in parte dimostrato l'efficacia dei farmaci stabilizzatori dei mastociti in alcuni sottogruppi di pazienti con IBS (Cremon et al 2017).

CONCLUSIONI

Il canale alimentare è dotato di un vero e proprio cervello denominato sistema nervoso enterico (ENS o *little brain*), del tutto autonomo rispetto al sistema nervoso centrale (*big brain*), col quale è peraltro strettamente connesso. L'intestino può determinare vari tipi di dolore anche molto diversi tra loro per sede e caratteristiche che possono mimare qualsiasi altra origine. Il dolore viscerale di origine intestinale è determinato sia dall'attivazione diretta tramite chemio- o mecano-cettori posti sui nervi sensitivi del *little brain* e da questi trasmessi alle fibre afferenti del *big brain*, che indirettamente tramite le citochine liberate dal sistema immunitario della sottomucosa stimolato dai contenuti luminali a causa di un'eccessiva permeabilità di mucosa (*leaky gut*). La sindrome dell'intestino irritabile è la causa intestinale più frequente di dolore viscerale. Alterazioni del microbiota e incremento dell'attività proinfiammatoria dei mastociti presenti nella parete intestinale concorrono a modulare l'intensità del dolore. Le interazioni fra intestino, cervello viscerale e altri organi addomino-pelvici possono contribuire a modulare i sintomi di dolore pelvico che la donna porta in consultazione. La collaborazione tra medico internista/gastroenterologo e ginecologo può contribuire a diagnosi differenziali più articolate e, soprattutto, a terapie più mirate ed efficaci del dolore addomino-pelvico e di altri sintomi associati.

Bibliografia

- Barbara G, Stanghellini V. Biomarkers in IBS: when will they replace symptoms for diagnosis and management? *Gut*. 2009;58(12):1571-5.
- Barbara G, Stanghellini V, De Giorgio R, Cremon C, Cottrell GS, Santini D, Pasquinelli G, Morselli-Labate AM, Grady EF, Bunnett NW, Collins SM, Corinaldesi R. Activated mast cells in proximity to colonic nerves correlate with abdominal pain in irritable bowel syndrome. *Gastroenterology*. 2004;126:693-702.
- Barbara G, Zecchi L, Barbaro R, Cremon C, Bellacosa L, Marcellini M, De Giorgio R, Corinaldesi R, Stanghellini V. Mucosal permeability and immune activation as potential therapeutic targets of probiotics in irritable bowel syndrome. *J Clin Gastroenterol*. 2012;46 Suppl:S52-5.
- Bornstein J, Goldschmid N, Sabo E. Hyperinnervation and mast cell activation may be used as histopathologic diagnostic criteria for vulvar vestibulitis. *Gynecol Obstet Invest*. 2004;58(3):171-8.
- Caporale N, Morselli-Labate AM, Nardi E, Cogliandro R, Cavazza M, Stanghellini V. Acute abdominal pain in the emergency department of a university hospital in Italy. *United Eur Gastroent J* 2016;4: 297-304
- Chang L, Mayer EA, Johnson T, et al. Differences in somatic perception in female patients with irritable bowel syndrome with and without fibromyalgia. *Pain* 2000;84:297-307
- Cremon C, Carini G, Wang B, et al. Intestinal serotonin release, sensory neuron activation, and abdominal pain in irritable bowel syndrome. *Am J Gastroenterol* 2011;106:1290-8

- Cremon C, Stanghellini V, Barbaro MR, Cogliandro RF, Bellacosa L, Santos J, Vicario M, Pigrau M, Alonso Cotoner C, Lobo B, Azpiroz F, Bruley des Varannes S, Neunlist M, DeFilippis D, Iuvone T, Petrosino S, Di Marzo V, Barbara G. Randomised clinical trial: the analgesic properties of dietary supplementation with palmitoylethanolamide and polydatin in irritable bowel syndrome. *Aliment Pharmacol Ther.* 2017;45(7):909-922.
- Di Nardo G, Blandizzi C, Volta U, Colucci R, Stanghellini V, Barbara G, Del Tacca M, Tonini M, Corinaldesi R, De Giorgio R. Review article: molecular, pathological and therapeutic features of human enteric neuropathies. *Aliment Pharmacol Ther.* 2008;28(1):25-42
- Koloski NA, Jones M, Kalantar J, Weltman M, Zaguire J, Talley NJ. The brain-gut pathway in functional gastrointestinal disorders is bidirectional: a 12-year prospective population-based study. *Gut* 2012;61:1284-90
- Longstreth GF, Thompson WG, Chey WD, Houghton LA, Mearin F, Spiller RC. Functional bowel disorders. *Gastroenterology* 2006;130:1480-9
- Piche T, Barbara G, Aubert P, Bruley des Varannes S, Dainese R, Nano JL, Cremon C, Stanghellini V, De Giorgio R, Galmiche JP, Neunlist M. Impaired intestinal barrier integrity in the colon of patients with irritable bowel syndrome: involvement of soluble mediators. *Gut.* 2009;58(2):196-201.
- Pinto-Sanchez MI, Hall GB, Ghajar K, Nardelli A, Bolino C, Lau JT, Martin FP, Cominetti O, Welsh C, Rieder A, Traynor J, Gregory C, De Palma G, Pigrau M, Ford AC, Macri J, Berger B, Bergonzelli G, Surette MG, Collins SM, Moayyedi P, Bercik P. Probiotic *Bifidobacterium longum* NCC3001 Reduces Depression Scores and Alters Brain Activity: A Pilot Study in Patients With Irritable Bowel Syndrome. *Gastroenterology.* 2017;153(2):448-459
- van Neer PA, Korver CR. Constipation presenting as recurrent vulvovaginitis in prepubertal children. *J Am Acad Dermatol.* 2000;43(4):718-9.

PATOLOGIE GINECOLOGICHE BENIGNE E DOLORE:



come scegliere
il meglio fra terapie
mediche
e chirurgiche

MILANO
25 MAGGIO 2018

**ATTI E APPROFONDIMENTI
DI FARMACOLOGIA**

a cura di Alessandra Graziottin

8.00 - 8.45 Registrazione

8.45 - 9.00 Apertura dei lavori

Letture magistrali

9.00 - 9.30 **L'adolescente con dolore ginecologico: quando la prima scelta è la terapia medica**
Vincenzina Bruni (Firenze)
 Introducono: *Alessandra Graziottin (Milano)*
 e *Vincenzo Stanghellini (Bologna)*

**09.30
11.00**

Il dolore mestruale e pelvico nella donna giovane: la prospettiva chirurgica

Moderatori: Filippo Murina (Milano) e Rodolfo Siritto (Genova)

9.30-9.50 **Neuroanatomia pelvica e implicazioni chirurgiche**
Marcello Ceccaroni (Verona)

9.50-10.10 **Dolore pelvico nell'adolescente: quando la prima scelta è chirurgica**
Mario Meroni (Milano)

10.10-10.30 **I trigger anorettali del dolore pelvico**
Aldo Infantino (Pordenone)

10.30-10.45 Discussione

10.45-11.00 Coffee Break

Letture magistrali

**11.00
12.00**

11.00-11.30 **Cervello viscerale e dolore: il ruolo dell'intestino**
Vincenzo Stanghellini (Bologna)
 Introducono: *Alessandra Graziottin (Milano)*
 e *Riccardo Torta (Torino)*

11.30-12.00 **Letture magistrali**
Endometriosi: il punto sul dolore e gli errori da non commettere
Edgardo Somigliana (Milano)
 Introducono: *Vincenzina Bruni (Firenze)* e
Mario Meroni (Milano)

**12.00
13.15**

Endometriosi e dolore: come scegliere fra terapia medica e terapia chirurgica

Moderatori: Alessandra Graziottin (Milano) e Aldo Infantino (Pordenone)

12.00-12.20 **Strategie terapeutiche di nuova generazione e protezione della fertilità**
Stefano Luisi (Siena)

12.20-12.40 **Prevenzione delle complicanze nella chirurgia per endometriosi**
Marcello Ceccaroni (Verona)

12.40-13.00 **Endometriosi e sessualità, fra omissioni diagnostiche e opportunità terapeutiche**
Alessandra Graziottin (Milano)

13.00-13.15 Discussione

13.15-14.00 Lunch

Lettura magistrale

14.00
14.30

14.00-14.30 Contraccezione estroprogestinica e sintomi mestruali: impatto sulla salute della donna
Franca Fruzzetti (Pisa)
Introducono: Alessandra Kustermann (Milano) e Stefano Luisi (Siena)

14.30
15.40

Fibromi uterini: strategie di personalizzazione terapeutica

Moderatori: Franca Fruzzetti (Pisa) e Alessandra Graziottin (Milano)

14.30-14.50 Fibromi uterini e infertilità
Alessandro Fasciani (Genova)

14.50-15.10 Fibromatosi uterina: ruolo della miolisi in radiofrequenza
Rodolfo Sirito (Genova)

15.10-15.30 Fibromatosi uterina fra progetti di vita e bivi terapeutici
Alessandra Graziottin (Milano)

15.30-15.40 Discussione

15.40
18.00

Il dolore pelvico, vulvare e vaginale: prospettive terapeutiche

Moderatori: Alessandra Graziottin (Milano), Filippo Murina (Milano) e Vincenzo Stanghellini (Bologna)

15.40-16.00 Dolore pelvico neuropatico, tra sistema nervoso centrale e cervello viscerale: quali terapie farmacologiche?
Riccardo Torta (Torino)

16.00-16.20 Dolore da candida, herpes e flogosi croniche vulvovaginali: dalla diagnosi ai protocolli terapeutici
Filippo Murina (Milano)

16.20-16.40 Dolore vulvo-vaginale, atrofia vulvo-vaginale e comorbidità sessuali, proctologiche, vescicali, sistemiche: terapie farmacologiche su indicazioni del Progetto Vu-Net
Alessandra Graziottin (Milano)

16.40-17.00 Dolore vulvare e disfunzione del pavimento pelvico: dalla semeiotica alle scelte fisioterapiche
Arianna Bortolami (Padova)

17.00-17.30 Discussione plenaria

17.30-18.00 Conclusioni
Alessandra Graziottin (Milano), Rodolfo Sirito (Genova) e Vincenzo Stanghellini (Bologna)

18.00 Test ECM

Prefazione e ringraziamenti	<i>Pag. 07</i>
Neuroanatomia pelvica e implicazioni chirurgiche	<i>Pag. 08</i>
Dolore pelvico nell'adolescente, quando la prima scelta è chirurgica	<i>Pag. 09</i>
I trigger anorettali del dolore pelvico	<i>Pag. 15</i>
Cervello viscerale e dolore: il ruolo dell'intestino	<i>Pag. 21</i>
Endometriosi: nuove strategie terapeutiche e fertilità	<i>Pag. 27</i>
Prevenzione delle complicanze nella chirurgia per endometriosi	<i>Pag. 34</i>
Contraccezione estroprogestinica e sintomi mestruali: impatto sulla salute della donna	<i>Pag. 35</i>
Miomi e fertilità	<i>Pag. 39</i>
Miolisi in radiofrequenza: ablazione mirata dei miomi per via transvaginale, isteroscopica e laparoscopica - In singolo o multi-accesso	<i>Pag. 47</i>
Fibromatosi uterina fra progetti di vita e bivi terapeutici	<i>Pag. 51</i>
Dolore da candida, herpes e flogosi croniche vulvovaginali: dalla diagnosi ai protocolli terapeutici	<i>Pag. 56</i>
Vu-Net: Dati preliminari del primo Progetto italiano per lo studio e la formazione medica sul dolore vulvare	<i>Pag. 60</i>
Endometriosi e sessualità, fra omissioni diagnostiche e opportunità terapeutiche	<i>Pag. 66</i>
Dolore vulvare e disfunzione del pavimento pelvico: dalla semeiotica alle scelte fisioterapiche	<i>Pag. 71</i>