

Infiammazione e dolore intestinale

Vincenzo Stanghellini, Giovanni Barbara, Cesare Cremon, Rosanna Cogliandro, Marco Marcellini, Lara Bellacosa
Policlinico S. Orsola-Malpighi, Università di Bologna

Premessa

L'addome è una delle principali sedi di dolore cronico o ricorrente negli esseri umani e, in particolare, nei soggetti di sesso femminile. I dolori addominali originano nella maggioranza di casi dall'apparato genitale femminile o dall'intestino, e questi due tipi di dolore spesso si intrecciano sia in termini di manifestazioni cliniche che di meccanismi fisiopatologici.

In assenza di cause organiche, sistemiche o metaboliche, i dolori addominali associati a modificazioni dell'alvo vengono indicati sotto il nome di **sindrome dell'intestino irritabile** (dall'inglese Irritable Bowel Syndrome, IBS).

Nei Paesi industrializzati, la sindrome dell'intestino irritabile ha una **prevalenza del 15-20%**, e rappresenta la **patologia del tratto gastrointestinale di più frequente riscontro** nella pratica clinica.

Obiettivo della presentazione

Analizzare le basi infiammatorie delle sindromi dolorosi intestinali alla luce delle evidenze più recenti.

Risultati

L'IBS è una sindrome multifattoriale la cui eziologia risulta solo in parte chiarita. Accanto ai tre meccanismi fisiopatologici principali classicamente riconosciuti, studi recenti hanno permesso di identificare la partecipazione di numerosi meccanismi cellulari e molecolari (Barbara et Al, 2009, 2011; Ohmar e Simren, 2010; Spiller e Garsed, 2009) (Box 1).

Box 1 - Etiologia della Sindrome dell'Intestino Irritabile

La multifattorialità include:

- i disturbi della sfera psicologica
- le alterazioni dell'attività motoria gastrointestinale
- le alterazioni della sensibilità viscerale (la cosiddetta ipersensibilità viscerale)
- polimorfismi genetici
- pregressi episodi di gastroenterite infettiva
- alterazioni dei neurotrasmettitori gastrointestinali
- alterazioni della flora batterica (o microbiota) (ecosistema intestinale)
- alterazioni della barriera intestinale (fino alla "leaky gut syndrome", in cui la persistenza di uno stato infiammatorio facilita la violazione della barriera da parte di allergeni e germi)
- alterazioni del sistema immunitario di mucosa

L'interesse suscitato dal possibile ruolo dell'attivazione immunitaria intestinale (infiammazione) nella patogenesi dell'IBS è scaturito da una serie di osservazioni (Box 2).

Box 2 - Infiammazione e alterazioni della funzione intestinale

a) fino ad un terzo dei pazienti affetti da gastroenterite infettiva può sviluppare sintomi digestivi persistenti in seguito a un episodio acuto di gastroenterite infettiva (il cosiddetto **IBS post-infettivo**) (Spiller e Garsed, 2009);

b) dati sperimentali hanno dimostrato che i **mediatori dell'infiammazione** o dell'immunità possono alterare sia l'**attività motoria intestinale** sia la **sensibilità viscerale** (meccanismi fisiopatologici alla base dell'IBS) (Barbara et Al, 2009, 2011; Ohmar e Simren, 2010);

c) **sintomi digestivi compatibili con la diagnosi di IBS** si manifestano in elevate percentuali di pazienti affetti da manifestazioni intestinali infiammatorie classiche, e in particolare nel 33% dei pazienti affetti da colite ulcerosa in remissione e nel 33-56% dei casi di pazienti affetti da colite microscopica.

Tali dati suggeriscono che l'**attivazione immunitaria**, anche se di basso grado e limitata alla mucosa, potrebbe essere considerata un **meccanismo fondamentale nella fisiopatologia della sintomatologia gastrointestinale lamentata dai pazienti affetti da IBS**.

Un'altra importante osservazione riguarda il fatto che alcuni sottogruppi di pazienti presentano un **aumentato numero di cellule immunitarie a livello della mucosa intestinale**. In particolare, uno studio recente ha dimostrato che circa il 50% dei pazienti affetti da IBS arruolati presso un centro di riferimento per le malattie gastroenterologiche presentano un aumento dell'infiltrato immunitario a livello della mucosa colica (Barbara et Al, 2009, 2011).

Tuttavia, rispetto ad altre note condizioni infiammatorie croniche intestinali, quali la colite microscopica o la colite ulcerosa, tale **infiltrato** immunitario è identificabile in circa il 50% dei pazienti, risulta, come atteso, di entità significativamente inferiore e caratterizzato da un infiltrato prevalente **mastocitario**, e in parte **T linfocitario**.

Altre importanti osservazioni riguardano la dimostrazione di un'alterazione della risposta immunitaria sistemica, riscontrabile in un sottogruppo di pazienti con IBS (Box 3).

Box 3 - Alterazioni della risposta immunitaria sistemica in pazienti con IBS

- **aumentata prevalenza di cellule T citotossiche CD8+ e di cellule B circolanti**
- **aumento di anticorpi circolanti diretti contro la flagellina** (proteina costituente i flagelli dei batteri)
- **aumento di citochine pro-infiammatorie plasmatiche, sieriche, o rilasciate da cellule mononucleate ematiche, quali le citochine IL-1 β , TNF- α , IL-6 and IL-8.**

Negli ultimi anni l'attenzione è stata rivolta al ruolo **dei mastociti e dei loro mediatori** che sembrano poter essere coinvolti nella disfunzione sensoriale-motoria presente nell'IBS. Numerosi sono i motivi a supporto di questa ipotesi (Box 4).

Box 4 - Mastociti, infiammazione e dolore intestinale

- un maggior numero di mastociti è stato riscontrato nella mucosa colica e del piccolo intestino e del colon di alcuni sottogruppi di pazienti con IBS
- nell'intestino umano i mastociti si trovano a stretto contatto con l'innervazione presente a livello della mucosa. E' stato dimostrato che i mastociti presenti a livello della mucosa colica, una volta attivati, sono in grado di rilasciare un'ampia gamma di mediatori che possono determinare un aumento dell'eccitabilità sia dei neuroni enterici intrinseci (che regolano la motilità e la secrezione) che dei neuroni afferenti estrinseci che veicolano informazioni anche di natura algogena al sistema nervoso centrale.
- il numero di mastociti attivati in prossimità delle fibre nervose presenti a livello della mucosa colica correla sia con la severità che con la frequenza del dolore addominale nei pazienti con IBS, ad ulteriore riprova di un ruolo di tali cellule nella genesi della sintomatologia lamentata dai pazienti con IBS.

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 perlomeno in alcuni sottogruppi di pazienti con IBS.

Recenti studi hanno dimostrato che l'**alterata permeabilità della barriera intestinale** può contribuire alla **fisiopatologia dell'IBS**, esercitando un ruolo chiave nel rapporto tra ospite e ambiente esterno. La barriera intestinale è composta dalla superficie mucosa e da un complesso sistema di proteine trans-membrana che costituiscono le giunzioni strette, localizzate nella porzione apicale della membrana laterale delle cellule epiteliali.

L'**occludina e le claudine**, interagendo con le proteine zonula occludens (ZO), a loro volta legate all'actina del citoscheletro, **regolano la permeabilità paracellulare**.

In condizioni normali la barriera intestinale consente solo a piccole quantità di molecole antigeniche di attraversare la mucosa e quindi di interagire con il sistema immunitario. Diversamente, **un'alterata funzione di barriera permette il passaggio di una maggiore quantità di antigeni che, a loro volta, sono in grado di attivare un processo immunitario che può danneggiare la mucosa** (Barbara et Al, 2009, 2011; Ohmar e Simren, 2010).

Esistono evidenze sia in vivo che in vitro che i pazienti affetti da IBS presentano un'alterata permeabilità intestinale, con conseguente attivazione immunitaria.

In particolare, è stato dimostrato in vitro che i pazienti affetti da IBS presentano un aumento significativo della permeabilità paracellulare a livello della mucosa colica, indipendentemente dalle caratteristiche dell'alvo.

Alla base di tale aumentata permeabilità intestinale potrebbero esservi **alterazioni molecolari a carico dei complessi giunzionali o "tight junctions"**, in particolare della proteina ZO-1. Inoltre, il sopranatante ottenuto nei pazienti con IBS, appositamente messo in coltura su cellule di derivazione umana Caco-2, ha determinato un incremento della loro permeabilità paracellulare e una consensuale riduzione molecolare dell'espressione dell'mRNA per ZO-1.

Tale incrementata permeabilità paracellulare è risultata correlarsi in maniera significativa con il sintomo cardine dell'IBS, il dolore addominale.

Tutti questi dati supportano l'ipotesi di un possibile **ruolo dell'alterata permeabilità della barriera intestinale nella fisiopatologia e nella genesi dei sintomi dei pazienti affetti da IBS**. Tali dati, successivamente confermati da altri autori, hanno trovato ulteriore riscontro in uno studio recentemente pubblicato che ha valutato il ruolo dei fattori allergici nei pazienti affetti da IBS (Box 5).

Box 5 - Possibile ruolo dei fattori allergici nella sindrome dell'intestino irritabile (IBS)

La presenza di fattori immunoallergici correla con:

- la severità della sintomatologia
- la permeabilità paracellulare intestinale
- l'infiltrato mastocitario
- il rilascio spontaneo di triptasi (mediatore mastocitario) a livello della mucosa colicacellule nella genesi della sintomatologia lamentata dai pazienti con IBS.

Gli autori hanno dimostrato che **un'aumentata attività mastocitaria a livello intestinale** con il conseguente maggior rilascio spontaneo a tale livello di fattori solubili, quale la triptasi (che si può ipotizzare possa ulteriormente incrementare la permeabilità della mucosa colica), può influenzare la **severità della sintomatologia dei pazienti con IBS**, soprattutto di quelli con un'importante **diatesi allergica** (Barbara et Al, 2009, 2011).

E' ipotizzabile che **meccanismi allergici** siano frequentemente coinvolti **nell'attivazione mastocitaria e/o eosinofila** della mucosa del canale gastrointestinale, ma la penetranza diagnostica dei test oggi disponibili è sub ottimale e le nostre conoscenze in tale ambito restano altamente insufficienti.

Conclusioni

Evidenze sempre più convincenti suggeriscono l'**implicazione di una attivazione immunitaria intestinale e sistemica alla base della fisiopatologia dell'IBS** e quindi del **determinismo sia del dolore addominale che delle alterate funzioni digestive che si manifestano con alterazioni dell'alvo** (Barbara et Al, 2009, 2011; Ohmar e Simren, 2010, Spiller e Garsed, 2009).

La ricerca futura dovrà peraltro ulteriormente chiarire: a) **i meccanismi responsabili della attivazione immunitaria di mucosa del canale alimentare** ed in particolare la complessa interazione tra fattori genetici, infettivi, allergici, ormonali e psicologici; b) **i meccanismi biomolecolari responsabili dell'effetto algogeno e disfunzionale** di tali alterazioni che si potranno tradurre in migliori meccanismi di prevenzione e cura e del dolore addominale.

Bibliografia

- Barbara G, Stanghellini V. Biomarkers in IBS: when will they replace symptoms for diagnosis and management? Gut 2009; 58: 1571-5
- Barbara G, Cremon C, Carini G, Bellacosa L, Zecchi L, De Giorgio R, Corinaldesi R, Stanghellini V. The immune system in irritable bowel syndrome. J Neurogastroenterol Motil 2011; 17: 349-59
- Ohman L, Simrén M. Pathogenesis of IBS: role of inflammation, immunity and neuroimmune interactions. Nat Rev Gastroenterol Hepatol 2010; 7: 163-73
- Spiller R, Garsed K. Postinfectious irritable bowel syndrome. Gastroenterology 2009; 136: 1979-88



**Fondazione
Alessandra Graziottin** onlus
PER LA CURA DEL DOLORE NELLA DONNA

Convegno ECM

***“La donna e il dolore pelvico:
da sintomo a malattia,
dalla diagnosi alla terapia”***

Coordinatori Scientifici:
Prof.ssa Alessandra Graziottin
Dott. Filippo Murina

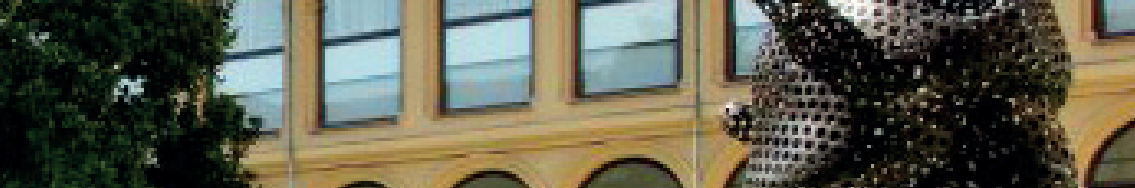
Atti del Congresso





Programma

08.00 - 08.45	Accoglienza e registrazione
08.45 - 09.00	<i>Presentazione del corso e benvenuto ai partecipanti</i> <i>Alessandra Graziottin e Filippo Murina</i>
	<i>Infiammazione e dolore: dalla fisiopatologia alle comorbidità in ambito pelvico (1ª parte)</i>
Moderatori:	<i>Maria Adele Giamberardino e Vincenzo Stanghellini</i>
09.00 - 09.30	<i>Alessandra Graziottin (Milano)</i> Infiammazione e dolore: ruolo del mastocita
09.30 - 10.00	<i>Vincenzo Stanghellini (Bologna)</i> Infiammazione e dolori intestinali
10.00 - 10.30	<i>Daniele Grassi (Modena)</i> Infiammazione e dolore vescicale
10.30 - 11.00	<i>Maria Adele Giamberardino (Chieti)</i> Dolore viscerale: dalla fisiopatologia alla semeiotica
11.00 - 11.15	Coffee break
	<i>Infiammazione e dolore: dalla fisiopatologia alle comorbidità in ambito pelvico (2ª parte)</i>
Moderatori:	<i>Alessandra Graziottin e Paolo Vercellini</i>
11.15 - 11.45	<i>Filippo Murina (Milano)</i> Infiammazione e dolore nella vestibolite vulvare: diagnosi e terapia
11.45 - 12.15	<i>Paolo Vercellini (Milano)</i> Infiammazione e dolore nell'endometriosi: diagnosi e terapia
12.15 - 12.45	<i>Flavio Mombelli (Milano)</i> Infiammazione e depressione: nuove evidenze e implicazioni cliniche
12.45 - 13.15	Discussione plenaria



13.15 - 14.00

Pranzo

*Mestruazioni, infiammazione e dolore:
dalla ricerca alle indicazioni terapeutiche*

Moderatori:

Annamaria Paoletti e Marco Gambacciani

14.00 - 14.30

Alessandra Graziottin (Milano)

Mestruazioni, infiammazione e comorbidità associate

14.30 - 15.00

Angelo Cagnacci (Modena)

Infiammazione e dolore, mastociti e progestinici:
nuovi spazi terapeutici?

15.00 - 15.30

Franca Fruzzetti (Pisa)

Sindrome premestruale e infiammazione

15.30 - 16.00

Anna Maria Paoletti (Cagliari)

Il ruolo della contraccezione nella cura del dolore asso-
ciato alla mestruazione

*Dolore pelvico: dalle cause neglette a nuove
prospettive di diagnosi e terapia*

Moderatori:

Alessandra Graziottin e Filippo Murina

16.00 - 16.30

Marco Gambacciani (Pisa)

Il dolore pelvico da cause articolari, muscolari e ossee
in post menopausa: prospettive terapeutiche

16.30 - 17.00

Alessandra Graziottin (Milano)

Candida recidivante, comorbidità e dolore:
fattori predisponenti, precipitanti e di mantenimento

17.00 - 17.30

Filippo Murina (Milano)

Candida recidivante: diagnosi e terapia

17.30 - 18.00

Alessandra Graziottin e Filippo Murina

Compilazione TEST ECM
Conclusioni

Indice

Infiammazione e dolore: il ruolo del mastocita

Alessandra Graziottin

pag. 05

Infiammazione, dolore e depressione

Alessandra Graziottin

pag. 09

Infiammazione e dolore intestinale

*Vincenzo Stanghellini, Giovanni Barbara, Cesare Cremon,
Rosanna Cogliandro, Marco Marcellini, Lara Bellacosa*

pag. 17

Infiammazione e dolore vescicale

Daniele Grassi

pag. 21

Dolore viscerale: dalla fisiopatologia alla semeiotica

*Maria Adele Giamberardino, Giannapia Affaitati,
Mariangela Lopopolo, Raffaele Costantini*

pag. 31

Infiammazione e dolore nella vestibolite vulvare: diagnosi e terapia

Filippo Murina

pag. 37

Infiammazione e dolore nell'endometriosi: diagnosi e terapia

*Paolo Vercellini
Alessandra Graziottin*

pag. 41

Infiammazione e depressione: nuove evidenze e implicazioni cliniche

Flavio Mombelli

pag. 51

Mestruazioni, infiammazione e comorbidità associate

Alessandra Graziottin

pag. 53

Infiammazione e dolore, mastociti e progestinici: nuovi spazi terapeutici?

Angelo Cagnacci

pag. 55

Sindrome premestruale e infiammazione

Franca Fruzzetti, Roberta Manca

pag. 59

Il ruolo della contraccezione nella cura del dolore associato alla mestruazione

*Anna Maria Paoletti, Mariagrazia Perseu, Maria Francesca Marotto, Monica Pilloni,
Marisa Orrù, Pierina Zedda, Maria Francesca Fais, Maria Elena Malune, Elisabetta
Batzella, Valentina Caddeo, Manuela Neri, Gian Benedetto Melis*

pag. 63

Il dolore pelvico da cause articolari, muscolari e ossee in post menopausa: prospettive terapeutiche

Marco Gambacciani

pag. 67

Candida recidivante, comorbidità e dolore Fattori predisponenti, precipitanti e di mantenimento

*Alessandra Graziottin
Filippo Murina*

pag. 69

Candida recidivante: diagnosi e terapia

*Filippo Murina
Alessandra Graziottin*

pag. 73