

Novara – master CP - 2003

Dolore viscerale

Basi fisiopatologiche

Diego Beltrutti

Aspetti trattati

- Caratteristiche cliniche particolari del DV,
- Proprietà fisiologiche dei nocicettori viscerali,
- Sensitizzazione dei nocicettori viscerali ad opera dell'inflammazione
- Identificazione biochimica delle fibre afferenti viscerali,
- Meccanismi centrali del DV,
- Vie centrali per la trasmissione del DV,
- Rilevanza clinica dei meccanismi di base

Dolore Viscerale

- La forma più comune di dolore prodotto da un'affezione
- La ragione più frequente per un paziente per chiedere aiuto medico



Caratteristiche cliniche del DV

- Componente importante di un repertorio sensoriale normale
- Sintomo prominente di molte condizioni cliniche
- Nella pratica clinica molti specialisti sono coinvolti, con approcci terapeutici differenti
- Spesso trattato in modo inadeguato

Caratteristiche sensoriali del DV

- Caratteristiche non specifiche
- Difficile da definire e localizzare
- Sensazione vaga
- Dolore profondo e sordo
- Presenta irradiazioni dall'organo colpito

Dolore Somatico verso Viscerale

- Caratteristiche comuni ma anche importanti differenze
- Nella cute si originano esperienze sensoriali complesse (riconoscimento tattile, sensazione termica, dolore, prurito, pizzicotto, ...)
- Raramente gli organi interni producono esperienze sensoriali diverse dal dolore e dal malessere

Conoscenza dei meccanismi di base del dolore

- Studi sperimentali sui nocicettori somatici
- Modelli basati sulle lesioni infiammatorie della cute, muscoli, articolazioni o su lesioni di nervi periferici
- Modelli animali disegnati espressamente per lo studio del DV sono stati proposti solo di recente (Gianberardino et al, 1995,1999; Wesselman et al 1998)

Principi Comuni del DV

- I meccanismi fisiopatologici del DV differiscono da quelli del dolore somatico
- I meccanismi neurologici del dolore somatico non possono essere estrapolati in toto al DV

Sensazioni e meccanismi sottesi del DV

Fisiopatologia	Neurobiologia
Sensazioni evocate non da tutti i visceri	Recettori "sensoriali" non presenti in tutti i visceri; l'attivazione non evoca una percezione conscia
Non connesso a traumi	Proprietà funzionali dei recettori viscerali "sensoriali" che innervano visceri differenti
Riferito alla parete	Convergenza viscerosomatica nelle vie centrali del dolore
Diffuso e scarsamente localizzato	Poche afferenze "sensoriali" viscerali. Divergenza presente nel SNC
Intense reazioni motorie ed autonome	Un sistema di allarme, con la capacità di essere amplificato

Cause del DV

- Ischemia della muscolatura di visceri
- Stiramento rapido di capsule di visceri solidi
- Trazione o compressione di legamenti, vasi o meseri

- Distensione anormale e spasmo della parete dei visceri cavi
- Formazione ed accumulo di sostanze algogene
- Azione diretta di stimoli chimici sulle mucose compromesse

Sede del Dolore

- **Viscerale:** toraco-addominale, generalmente lungo l'asse centrale, principalmente nella regione sternale bassa ed epigastrica o in area pelvica

- **Somatico superficiale:** are cutanee ben definite
- **Somatico profondo:** modello scleromero o miomero con estensione al dermatoma

Segni Neurovegetativi

- **Viscerale:**
pallore, sudorazione,
nausea, vomito,
bradicardia o
tachicardia,
pollachiuria,
modificazioni
dell'alveo (diarrea),
modificazioni della
tempertaura corporea e
della pressione
ematica
- **Somatico
superficiale:**
generalmente assente
- **Somatico profondo:**
pallore,
sudorazione,
nausea

Discriminazione Spaziale del Dolore

- **Viscerale:**
diffuso, scarsamente discriminato
- **Somatico superficiale:**
perfettamente discriminato, circoscritto
- **Somatico profondo:**
abbastanza bene discriminato, di diffusione media



Qualità del Dolore

- **Viscerale vero:**
sordo, pesante, teso,
oppressivo, scarsamente
localizzabile



- **Somatico profondo:**
trafittivo,
crampiforme,
costrittivo, lacerante,
bruciante, pesante

Somatico

superficiale:

- pizzicante, urente, a
seconda dello stimolo

Durata del Dolore nel Tempo

- **Viscerale:**
pochi minuti, poche ore; poi il dolore si arresta o diventa *“riferito”* (parietalizzato)
- **Somatico superficiale:** variabile in relazione alla noxa
- **Somatico profondo:** variabile in relazione alla noxa

Evoluzione del DV nel Tempo

da
Dolore
Viscerale Vero
↓
Dolore Riferito

- **Superficiale somatico:**
immediato, continuo,
sub-continuo, ondulante
- **Somatico profondo:**
continuo, sub-continuo,
occasionale

Dolore Riferito

- Dovuto a processi algogeni viscerali prolungati, intensi, ricorrenti
- Sensazione non più percepita in un'area viscerale
- Percezione in un'area remota dalla sorgente primaria degli impulsi algogeni
- Nessun rispetto al viscere di origine
- Tendenza ad essere percepito in strutture superficiali somatiche, più acuto, meglio definito, più localizzato
- Associato ad iperreflessia, dolenzia muscolare e cutanea, spasmo muscolare

Tipi di Dolore Riferito dai Visceri

- Senza iperalgesia (*allodinia*) o “*dolore segmentale irradiato*”
- Con iperalgesia e (*allodinia*) o “*dolore parietale vero*”

DV senza Iperalgesia

- Avvertito in vaste aree di metameri parietali correlati ad un particolare viscere
- Inizialmente spiegato in termini di convergenza viscerosomatica;
- avviene in fibre afferenti primarie in cui molteplici rami periferici innervano sia i visceri che le strutture somatiche
- Il numero di fibre con queste caratteristiche è comunque estremamente limitato
- Da studi anatomici, sappiamo che la divisione periferica degli assoni non può spiegare un simile fenomeno come il dolore riferito.

Dolore Parietale con Iperalgesia

- “*il dolore parietale*” è più complesso del semplice dolore riferito
- Variabile nell'intensità e nella localizzazione

- Il meccanismo di Convergenza-proiezione, da solo, è inadeguato a spiegare l'iperlgesia
- Due teorie sono state proposte

Teoria della Convergenza - Facilitazione

- L'input viscerale anormale produce un “*focus irritabile*” nel segmento spinale correlato facilitando i messaggi dalle strutture somatiche;
- l'applicazione di stimoli algogeni al campo recettoriale somatico (iperalgia secondaria) da origine ad una sensazione più dolorosa



Teoria dell'Arco Riflesso



- In periferia si sviluppano condizioni algogene con conseguente eccitazione dei recettori del dolore
- Presenza di riflessi viscerocutanei e visceroviscerali scatenati dallo sbarramento viscerale afferente.

Meccanismi della Nocicezione Viscerale

- I visceri sono innervati da classi separate di recettori sensoriali, alcuni correlati alla regolazione autonoma ed alcuni alle sensazioni, tra cui il dolore;

- Classe singola ed omogenea di recettori sensoriali (a basse frequenze \Rightarrow segnali normali, ad alte frequenze, indotte da stimolazione intensa, \Rightarrow dolore)

Teorie

- Teoria della Specificità
 - Attivazione di nocicettori specifici simili ai recettori descritti nella cute, nel muscolo e nelle articolazioni
- Teoria dell'Intensità
 - Popolazione unica di recettori viscerali; attività basata sulla intensità di scarica dei recettori anche attivati da stimoli non nocivi.

Nocicettori Viscerali

- **Recettori ad Alta Soglia:**
Soglia Alta agli stimoli naturali (principalmente meccanici)
- Funzione contenuta interamente nel range nocicettivo di stimolazione (cuore, polmone, colon, uretere,...)

- **Recettori di Intensità:**
Soglia Bassa agli stimoli naturali (principalmente meccanici)
- Rispondono ad un range di stimolazione che va dalla stimolazione innocua a quella nocicettiva

Recettori Silenti

- Classe speciale di Nocicettori
- In condizioni normali non rispondono
- Soglia molto alta
- “*risvegliati*” con una stimolazione nocicettiva prolungata che porta all’infiammazione od al danno tessutale (dimostrato nella vescica animale)
- Meccanismo importante, oltre l’effetto di sensitizzazione dell’infiammazione nei visceri
- 40-45% dell’innervazione afferente totale

Modello di Cervero & Janig (1992)

- Un dolore viscerale breve, acuto (dolore colico acuto) può essere scatenato (inizialmente) dall'attivazione delle afferenti ad Alta Soglia
- Stimolazione viscerale persistente (ipossia, infiammazione tessutale) \Rightarrow sensitizzazione dei recettori ad Alta Soglia ed attivazione dei nocicettori silenti

Sensitizzazione

- I nocicettori diventano capaci di rispondere a stimoli innocui
- Il SNC riceve un input afferente aumentato dai nocicettori periferici
- Correlazione iniziale tra dolore viscerale acuto ed evento patologico
- Successivamente potrebbe dipendere dalle condizioni fisiologiche negli organi interni (durata dell'inflammazione, modificazioni delle secrezioni, motilità,...)

Effetti centrali della scarica post-traumatica

- Mancanza relativa di eccitabilità dei nocicettori viscerali normali e silenti, in condizioni normali

- Dopo trauma od infiammazione, l'input afferente, in risposta all'attività del viscere, è più grande in magnitudine e durata di quello prodotto nell'acuzie dell'evento traumatico

Meccanismi Centrali del DV

- Aumento dell'eccitabilità dei neuroni viscerosomatici nel midollo
- Modificazioni molto selettive ed organizzate
- Nel sistema nocicettivo somatico questa condizione è conosciuta come “wind-up” ed è un indicatore della sensitizzazione centrale
- I neuroni nocicettivi viscerali non hanno il “wind-up” come i neuroni somatici

Attività Nocicettiva a Livello Spinale

- Origina dalla stimolazione nocicettiva ripetitiva
- Proprietà della rete neuronale attivata dalla stimolazione periferica
- Da entrambi
- Dal feed back positivo tra le strutture spinali e sovraspinali

Densità di Innervazione dei Visceri

- Nel midollo le afferenze viscerali hanno una bassa densità di innervazione in rapporto alla cute ed al tessuto somatico profondo
- Le afferenze viscerali costituiscono il 5-15% dei neuroni nei gangli della radice dorsale, nei segmenti spinali che ricevono il massimo output di afferenze viscerali
- Le fibre viscerali afferenti sono limitate ma possono attivare molti neuroni nel midollo spinale *mediante una estensiva divergenza funzionale.*

Recettori NMDA

- Nelle risposte nocicettive evocate dalla stimolazione acuta di un tessuto somatico normale hanno un ruolo limitato
- Vi è un grande coinvolgimento di questi recettori nelle risposte iperalgiche conseguenti ad un danno periferico ed all'infiammazione
- I recettori periferici NMDA sono importanti nella trasmissione normale del dolore viscerale

Vie alternative per il DV

- Via della colonna dorsale (Al-Chaer et al, 1996, 1998)
- Via spino - (trigeminale) – parabrachio - amigdaloidea (Bernard et al. 1994, Jasmin et al. 1997)
- Via spino-ipotalamica (Katter et al. 1996)

Reazione Emotiva

- **Viscerale:**
ansia severa,
angoscia, senso
di morte
imminente

- **Somatico
superficiale:**
assente o
modesta
- **Somatico
profondo:**
assente

Dolore Viscerale e Memoria

- L'esperienza del dolore viscerale può essere memorizzata
- La microstimolazione del talamo può evocare l'esperienza del dolore viscerale (es: angina, dolore da parto)

Tendenze Future

- Molte “*sindromi funzionali di dolore addominale*” (IBS, dispepsia funzionale, ed altre condizioni dolorose non correlate ad un patologia chiara) sono il risultato di una “*ipersensibilità viscerale*” con i pazienti più consapevoli della loro attività gastrointestinale.
- L’aumento del livello delle sensazioni può essere il risultato della sensitizzazione di nocicettori periferici o dell’alterazione di processi centrali con conseguente aumentata attivazione delle vie nocicettive viscerali.