

## NONORGANIC PAIN AND VISCERAL HYPERALGESIA IN CHILDHOOD

Ileana Ioniuc<sup>1</sup>, Monica Alexoae<sup>1</sup>, Georgiana Russu<sup>2</sup>

<sup>1</sup>*II-nd Pediatric Clinic, „Gr. T. Popa“ University of Medicine and Pharmacy, Iasi*

<sup>2</sup>*I-st Pediatric Clinic Children Hospital „Sf. Maria“, Iasi*

### ABSTRACT

Visceral pain is different from the somatic one: visceral receptors have different functional engagement, the nociception degree differ from one organ to another, the few visceral afferent fibers are predominantly unmyelinated and have an extensive divergence in the central nervous system; the responses involve autonomic activation. The matrix of abdominal visceral pain, functional at birth, is overburdened by mechanical, chemical, osmotic impulses; overlapping infections or inflammation, by the released mediators create the conditions for acquiring the peripheral and central “sensitivity” and the “pain memory”; behavioral and emotional factors can aggravate the visceral pain matrix hyperreactivity. In this pathogenic context it defines nonorganic pain and its severe form, visceral hyperalgesia. Genetic peculiarities influence the pain sensitivity. Based on the biopsychosocial model of functional disorders, Rome III criteria tagged the abdominal functional pain and the irritable bowel syndrome as a positive diagnosis and not a diagnosis of exclusion. Nonorganic pain, often associated with recurrent abdominal pain is among the most common medical problems encountered in pediatrics. Most patients with mild pain have a good evolution over time; a small percentage present serious and sometimes disabling symptoms. Pediatricians frequently have difficulties in delineation the diagnosis of nonorganic pain and that, sometimes, involves treatment failure. The authors present the epidemiological data, the pathophysiological mechanisms involved, the clinical approach and the therapeutic options on nonorganic pain and visceral hyperalgesia in children.

**Key words:** functional abdominal pain, visceral hyperalgesia, child

**Visceral Pain**, much different from the somatic one (skin, muscles, joints, bones) is usually diffuse, bad localized (due to visceral sensory pathways poverty and the extensive divergence in the CNS); the nociception level differ from one organ to another, many viscera has receptors whose activation evokes conscious of pain perception (painless pathology in the liver, lung, kidney). (1) Due to the visceral-somatic connections, it can have a somatic reflection, visceral pain entire matrix having capacity of amplifying and involving intense autonomic and motor reactions. (2)

**Visceral Nociceptors**, with varying degrees of good employment, can be classified in mechanical receptors, with two types: with slow adaptation to the normal tonic contractions and distension (gastric, rectal, bladder filling, can give pain under certain conditions) and with rapid adjustment causing

strong muscle contractions, painful (colonic injuries), chemical receptors (alkaline or acid resistant), thermal receptors and polymodal receptors with multiple stimulation (mechanical, chemical, thermal, osmotic). From the functional point of view, internal organs nociceptors may have a high threshold of sensitivity to natural stimuli (heart, veins, lungs and airway, esophageal, biliary, intestine, ureter, bladder, uterus), involved in acute pain, or low threshold of sensitivity (turn on natural stimuli) that encodes the magnitude of stimulus (the heart, esophagus, colon, bladder, testes) or silent nociceptors (neurons unmyelinated, dormant (receptors with high threshold, activated by inflammation and hypoxia).(1,2) Visceral afferent fibers are in most cases the axes unmyelinated fibers type C (exist, also, a few myelinated fibers), accompanying the somatic pathway to the lymph node cells on the

Corresponding author:

Ileana Ioniuc, „Gr. T. Popa“, University of Medicine and Pharmacy, 16 Universității Str., Iasi

e-mail: ileanaioniuc@yahoo.com

dorsal sensitive nerve root, some of them borrowing the vagal pathway. Visceral sensitive fibers tackle, also, the medullar posterior horn (somatic), which explains the visceral reflected pain (pain felt in a completely different place). Diffuse (generalized) character of visceral pain is given by some viscerosensitive collaterals, which tackle also the medullar reticular substance. Visceral information transmission follow the spinal-thalamic tract (ventroposterolateral, medial and ventroposteromedial thalamus), the spinal – solitary tract, spinal-hypothalamic tract, solitary and spinal – reticular tract which mediate a motor response. (3,4)

Evoked potential studies, complementary techniques of functional magnetic resonance and computed tomography by positron emission tomography have demonstrated that the visceral pain is processed in the secondary somatic – sensory cortex and very rarely in the primary one. Visceral sensation is represented in the paralimbic and limbic structures: the insular cortex, anterior and prefrontal. These areas mediate the affective and cognitive components of visceral sensitivity. The largest representation in the limbic cortex explains the visceral sensations autonomic responses which are higher than those of the somatic sensations. By magneto encephalography it been have highlighted the changes to the cortical level, associated within functional gastrointestinal pain. (5)

## GENESIS AND THE PERCEPTION OF VISCERAL PAIN

1. Peripheral Sensitization: infection and inflammation of any kind, released mediators that activate the nociceptors: K and H ions, ATP, bradykinin, PG (involved in visceral hypersensitivity, with recruitment of nociceptors previously silent); is favoured the development of hypersensitivity areas in the non injured surrounding tissue; peripheral sensitization is also involved in the hyperalgesia.

2. Central Sensitization. Changes in the activity of the spinal afferent fibers are the consequence of peripheral awareness; Maintenance mechanisms are represented by N-methyl-D-aspartate receptor phosphorylation expressed by the posterior horn neurons of the spine, with the modification of receptors kinetic properties that determines increased sensitivity to glutamate released from the synapses. Subsequently, excitability and field sizes of spinal neurons increase and the nociceptive and non-nociceptive impulses from adjacent tissue are amplified; Central sensitization is an important mechanism of visceral hyperalgesia. (3,4)

The brain combines the unpleasant sensations ranks with emotional and affective evocations associated with time of pain, psychological disturbances with dramatic effects on the perception of pain: anxiety attacks, depression, panic attacks, etc. Psychological variables are dependent on attentional status: awareness of family illness risk, family anxiety, implications for quality of life etc., the topographical and emotions enhancing the activation of the anterior cingulate cortex neurons. (5)

In visceral pain is involved a high number of digestive and cerebral peptides acting as releaser and modeling agents of pain phenomenon in peripheral tissues and as neurotransmitters of nociceptive influx in CNS: pain peptides – *bradykinin*, intestinal vasoactive polipeptid (*VIP* – related to glucagon, inhibits the digestive motility and determine vasodilatation), *P substance* (local erythema and edema occur; found also in dorsal root ganglia, posterior horn, subcortical brain barrier zones), opioid peptides sensitive to naloxon, that reproduce the effects of morphine on the digestive tract and inhibits the release of acetylcholine and P substance: enkefalines,  $\beta$  endorphins, and nonopioid and non sensitive analgesic peptide: neurotensin, antidiuretic hormone, bombesin. (6, 7)

Based on the biopsychosocial model of functional disorders, Rome III criteria tagged the abdominal functional pain and the irritable bowel syndrome as a positive diagnosis and not a diagnosis of exclusion. In accordance with these criteria, functional abdominal pain is defined as pain lasting more than two months, with a frequency of at least 1 episode on week and which cannot be attributed to a structural or biochemical disorder. There are four major entities, most common: functional dyspepsia, irritable bowel syndrome, abdominal migraine and abdominal functional pain, with its severe form visceral abdominal hyperalgesia. (8)

**Irritable bowel syndrome (IBS):** represents approximately 22-45% of functional abdominal pain in childhood. It is characterized by changes in the consistency or in the number of stools with painful symptoms improved after defecation. (9)

Typical clinical features, the underlying the diagnosis are represented by:

- 4 or more stools per day or 2 or less/week
- Constipation or diarrhea
- Frequent defecation sensation or feeling of incomplete evacuation
- Abdominal cramps or abdominal distension.

Children and adults with IBS commonly associated visceral hypersensitivity; its severity does not correlate with the severity of symptoms but can enroll in general sensory hypersensitivity. (8,9)

Pathophysiological mechanisms range from psychiatric disorders (alteration of information received at the CNS) to gastrointestinal motility abnormalities, visceral hypersensitivity, the excess production of gas, intestinal flora alteration, tampering impaired production and/or release of 5-hydroxytryptamine or other neurotransmitters. It been suggestate the existence of brain-gut interaction dysfunction, with alterations in gastrointestinal motility, secretion of the digestive tract and in the production of painful sensations. The dysfunctions are attributed to the autonomic nervous system, which comprises the sympathetic nervous system, the parasympathetic nervous system and enteric nervous system. (7,9)

Etiopathogenesis is multifactorial: post infectious (gastroenteritis with over 3 weeks duration), inflammatory (growth of T lymphocytes and mast cells in the lamina propria of the gut, increase local and systemic proinflammatory cytokines, subclinical inflammation of the intestinal mucosa is underlined by small increased level of fecal calprotectin in children with IBS), intestinal disbiosis (rarely, in patients with diabetes, collagen disorder or who use for long time protonic pump inhibitors), impaired regulation of 5-hydroxytryptamine production, primary CNS dysfunction, psychosomatic illnesses (anxiety, depression, panic) and last but not least genetic factors. (7)

**Abdominal migraine:** affects 1-4% of children being more common in girls (3:2); the average age of diagnosis is 7 years. It is characterized by paroxysmal attacks of periumbilical pain (from 1 hour to several days) that interferes with daily activities, associating 2 or more of the following symptoms: anorexia, nausea, vomiting, headache and photophobia. The diagnosis is established when in the last 12 months appear 2 or more episodes and when it have been excluded: chronic inflammatory bowel disease, surgical causes or brain tumors. It don't usually associate changes in bowel transit. The etiology and the pathophysiologic mechanisms have not been yet elucidated, possible genetic factors involved; triggers factors are represented by physically and mentally stress. (4,10)

**Functional non-ulcerative dyspepsia:** may affect 0,3% of the children between 0-12 years age. It is represented by persistent or recurrent pain or discomfort in the upper abdomen, events that does not improve with defecation and is not associated with changes of the intestinal transit. Nausea, vomiting and „fullness“ or early satiety sensations are characteristic. From the etiopathogenic point of view would be involved gastric motility disorders

(gastric emptying delay or inappropriate gastric relaxation); *Helicobacter pylori* infection implication in not being demonstrated. (10,11)

**Functional abdominal pain** considered, in accordance with the Rome III criteria, a distinct entity, is not usually accompanied by alterations in bowel transit and has a different location compared to functional dyspepsia or IBS. It is continuous or episodic pain (1 episode/week), with the duration of at least 2 months; located frequently periumbilical, usually without irradiation. Diagnosis: pain present at least 25% of the time, which interferes with daily activities, associated or not with other non digestive functional disorders. (11)

**Visceral abdominal hyperalgesia** is severe form of functional abdominal pain, manifested as discomfort and pain associated with a normal intake of food and fluids (simple physiological functions become painful). It can be determined by postinfectious hypersensitivity (disappear in time), by subclinical pathology and/or motility disturbances (sustainable) and by visceral pain matrix components hypersensitivity (central and peripheral). It is usually associated with changes in the autonomic nervous system and intestinal motility. Modern studies have revealed the existence of gene abnormalities in pain peptides synthesis, individual differences in visceral sensitivity creates differences in pain perception; intervenes also the child psycho reactivity and family heritage on abdominal pain, headache, migraine. From clinically point of view, presents itself as pain triggered by food, accompanied by bloating, eructation, vomiting, transit disorders; in very severe forms even parenteral nutrition is required. The pain may be diffuse, localized: looking extensively, fricative or violent, burning, intermittent or with constant occurrence. Associated anxiety or depression, aggravated by adrenergic emotional downloads; is aggravated by infection, inflammation through other mechanisms, stressful situations. In evolution it may be associated to behavioural modifications: alcoholism or antisocial attitudes. (2,9)

**The diagnosis of functional gastrointestinal diseases** involve, besides exclusion of organic causes and nutritional impact assessment a series of initial assessment screening tests: complete blood count, blood inflammatory markers, hepatic tests, lipase level, serology for celiac disease, examination of urine and fecal examination (for occult bleeding or signs of inflammation markers – calprotectin or lactoferrin). Subsequently, it should be done superior digestive endoscopy, esophageal pH study, imaging studies, another malabsorption tests, psychological and neurological examination. (9)

## TREATMENT

Medication is generally with no results; it been shown some variable effects of anticholinergics, tricyclic antidepressants, serotonergic antagonists, antagonists of H<sub>2</sub> receptor. Diet – there are no benefits of low lactose diet or schemes with more fibers in the case of children with functional abdominal pain; there are no detailed studies in respect of exclusion from the diet of caffeine, fatty foods, spicy foods or carbonated drinks. Also, there are no demonstrated benefits of the administration of *Lactobacillus rhamnosus GG* (exception in IBS). Cognitive-behavioral therapy (which involve psycho education, relaxation techniques, cognitive and behavioral measures techniques) has led to a decrease in the frequency and intensity of pain after 6 months of treatment. (11,12)

**Infant colic**, a distinct entity of functional abdominal pain, are a frequent event, mostly under the age of 3 months. The pathogenesis is still not yet fully understood. It is known that at birth, the pain pathways are formed and the digestive tract is bombed both mechanically and chemically. There are a lot of questions involving this pathology: is there an increased solicitude of mechanic and/or chemo-receptors, there is an increased amount of catecholamine and enkephalines through the immaturity of catecholamine O transferase, is involved the cortical control immaturity or there are certain genetic characteristics.(13) Trigger factors of colic may be represented by: distention by swallowed air, over alimentation (common), excess fat in milk that slows stomach emptying, excess carbohydrates which reduces intestinal pH and increase the osmotic pressure, presence of gastro esophageal refluxation, the release of pain inflammatory mediators through some immunological conflict (early sensitivity), mother anxiety, some irritants from

breast milk (food additives, smoking, drugs), intestinal dismicrobism. There is no specific treatment, anti colic medication (prokinetics, absorbents, antacids); warm applications on the abdomen have low effects. (14) Digestive status and the technique of alimentation should be evaluate; breastfeeding must be maintained and it should be monitored mother diet and finally it should be developed a partnership – medical physicians- parents based on trust and friendship. In extremely severe cases, we can administer sedatives, especially in case of severe and prolonged attacks. Most colic disappear after diet diversification, but in some children the attack duration is prolonged; the anamnesis of children with functional abdominal pain, often shows the colic, remaining this question: there is a persistent defect in the visceral pain matrix or memory pain occurs? (15)

**In conclusion** activation of matrix components of visceral pain (peripheral and central) is expressed through a series of unpleasant sensations laced with emotional and cognitive component, (commonly associated with the autonomic system activation) in a differentiated manner of somatic pain, visceral pain may be the symptom of an organ or system disease, or may evolve as non organic suffering. The residual central and peripheral hypersensitivity (anamnesis pathology) or genetically favored, shows up individualized clinical forms of non organic pain; the severe form is expressed as visceral hyperalgesia. Ontogeny of visceral pain matrix favors the expressing of non organic pain still from the neo-natal period, influencing sustainable in some individuals the nociception threshold, the transmission and the processing and the memory brain pain; on scientific level, a lot efforts are being made for deciphering the molecular disorders of visceral functional pain to developed pharmacological means to correct this distorted system.

## REFERENCES

1. **S. Sikandar, A.H. Dickenson.** Visceral Pain – the ins and outs, the ups and downs, *Curr Opin Support Palliat Care.* 2012 March; 6(1): 17-26.
2. **Farmer A.D., Aziz Q.** Visceral pain hypersensitivity in functional gastrointestinal disorders. *Br Med Bull.* 2009;91:123–36.
3. **Chaban V.V.** Peripheral sensitization of sensory neurons, *Ethn Dis.* 2010 Winter; 20(1 Suppl 1):S1-3-6.
4. **Knowles C.H., Aziz Q.** Basic and clinical aspects of gastrointestinal pain. *Pain.* 2009 Feb;141(3):191–209.
5. **Mayer E.A., Naliboff B.D., Craig A.D.** Neuroimaging of the brain-gut axis: from basic understanding to treatment of functional GI disorders. *Gastroenterology.* 2006 Dec; 131(6):1925–42
6. **Mayer E.A., Munakata J., Mertz H., Lembo T., Bernstein R.N.** Visceral Hyperalgesia and Irritable Bowel Syndrome. In: Gebhart GF, editor. *Visceral Pain.* IASP Press; Seattle: 1995. pp. 429–68.
7. **Ducrotté P.** Irritable bowel syndrome: from the gut to the brain-gut. *Gastroenterol Clin Biol.* 2009 Aug-Sep;33(8-9):703-12
8. **Thompson W.G., Longstreth G.F., Drossman D.A. et al.** Functional bowel disorders and functional abdominal pain. *Gut* 1999;45:II43-II47
9. **Helgeland H., Flagstad G., Grøtta J., Vandvik P.O., Kristensen H., Markestad T.** Diagnosing pediatric functional abdominal pain in children (4-15 years old) according to the Rome III Criteria: results

- from a Norwegian prospective study. *J Pediatr Gastroenterol Nutr.* 2009 Sep;49(3):309-15.
10. **Li BU.** Functional abdominal pain in children: new understanding, diagnostic criteria, and treatment approaches. *Pediatr Ann.* 2009 May;38(5):241-2.
11. **Miranda A., Sood M.** Treatment options for chronic abdominal pain in children and adolescents. *Curr Treat Options Gastroenterol.* 2006 Sep; 9(5):409-15.
12. **Youssef N.N., Rosh J.R., Loughran M., Schuckalo S.G., Cotter A.N., Verga B.G., Mones R.L.** Treatment of functional abdominal pain in childhood with cognitive behavioral strategies. *J Pediatr Gastroenterol Nutr.* 2004 Aug;39(2):192-6
13. **Kheir A.E.** Infantile colic, facts and fiction. *Ital J Pediatr.* 2012 Jul 23;38:34.
14. **Savino F., Tarasco V.** New treatments for infant colic. *Curr Opin Pediatr.* 2010 Dec;22(6):791-7
15. **Romanello S., Spiri D., Marcuzzi E., Zanin A., et al.** Association between childhood migraine and history of infantile colic. *JAMA.* 2013 Apr 17; 309(15):1607-12

## DUREREA NON-ORGANICĂ ȘI HIPERALGEZIA VISCERALĂ LA COPIL

Ileana Ioniuc<sup>1</sup>, Monica Alexoae<sup>1</sup>, Georgiana Russu<sup>2</sup>

<sup>1</sup>Clinica II Pediatrie, Universitatea de Medicină și Farmacie „Gr. T. Popa“, Iași

<sup>2</sup>Clinica I Pediatrie, Spitalul de Copii „Sf. Maria“, Iași

### REZUMAT

Durerea viscerală are particularități față de cea somatică: receptorii viscerali au grade diferite de angajare funcțională, nivelul nocicepției diferă de la un organ la altul, aferențele viscerale puține sunt predominant nemielinizate și au o divergență extensivă la nivelul sistemului nervos central; răspunsurile antrenează activări autonome. Matricea durerii viscerale abdominale, funcțională la naștere, este suprasolicitată prin impulsuri mecanice, chimice, osmotice; suprapunerea infecțiilor, inflamațiilor prin mediatorii eliberați creează condițiile „sensibilizării“ periferice și centrale și ale dobândirii „memoriei durerii“; factori comportamentali și emoționali pot agrava hiperactivitatea matricei durerii viscerale. În acest context patogenetic se delimitează durerea non-organică și forma ei severă, hiperalgezia viscerală. Se adaugă particularități genetice care influențează pragul de sensibilitate la durere. Având la bază modelele biopsihosociale ale tulburărilor funcționale, criteriile Roma III au etichetat durerile abdominale funcționale și sindromul de intestin iritabil ca posibile diagnostice directe și nu doar diagnostice de excludere. Durerea non-organică, asociată frecvent cu dureri abdominale recurente, este printre cele mai frecvente probleme medicale întâlnite în pediatrie. Majoritatea pacienților cu dureri ușoare au o evoluție favorabilă în timp; un procent redus prezintă simptome grave și uneori dizabilitante. Pediatrii se confruntă frecvent cu delimitarea diagnosticului de durere non-organică și, uneori, cu eșecuri terapeutice. Autorii prezintă date epidemiologice, mecanismele fiziopatologice implicate, abordarea clinică și opțiunile terapeutice cu privire la durerea nonorganică și hiperalgezia viscerală la copii și adolescenți.

**Cuvinte cheie:** durere abdominală funcțională, hiperalgezie viscerală, copil

**Durerea viscerală**, mult diferită de cea somatică (de la nivelul pielii, mușchilor, articulațiilor, oaselor) este, de obicei, difuză, rău localizată (datorită sărăciei aferențelor senzoriale viscerale și divergenței extensive în SNC); nivelul de nocicepție diferă de la un organ la altul, multe viscere având receptori a căror activare nu evocă percepție conștientă a durerii (patologie nedureroasă în ficat, plămân, rinichi). (1) Datorită convergențelor viscerosomatice, aceasta se poate reflecta somatic, întreaga matrice a durerii viscerale având capacitate de amplificare și antrenând reacții autonome și motorii intense. (2)

**Nociceptorii viscerali**, cu diferite grade de angajare funcțională, pot fi clasificați în mecanoreceptori, de două tipuri; cu adaptare lentă la distensie și contracții tonice normale (umplerea gastrică, rectală, vezicală, poate da durere în anumite condiții)

și cu adaptare rapidă, provocând contracții musculare puternice, fazice, dureroase (colonopatii), chemoreceptori (alcalino- sau acidorezistenți), termoreceptori și receptori polimodali stimulați multiplu (mecanic, chimic, termic, osmotic). Din punct de vedere funcțional, nociceptorii organelor interne pot avea un prag înalt de sensibilitate față de stimuli naturali (cord, vene, plămâni și căi respiratorii, esofag, căi biliare, intestin, ureter, vezică urinară, uter), implicați în durerea acută, prag scăzut de sensibilitate (activați de stimuli naturali) care codifică magnitudinea stimulului (cord, esofag, colon, vezică, testicule) sau nociceptori silențioși (neuroni aferenți nemielinizați, dormanți (receptori cu prag înalt) activați de hipoxie și inflamație). (1,2) Aferențele viscerale sunt în majoritatea cazurilor fibre axonice nemielinizate tip C (există puține fibre mielinizate), însoțesc calea somatică la celulele gan-

Adresa de corespondență:

Asist. Univ. Dr. Ioniuc Ileana, Universitatea de Medicină și Farmacie „Gr. T. Popa“, Str. Universității Nr. 16, Iași

e-mail: ileanaioniuc@yahoo.com

glionilor de pe rădăcina dorsală a nervilor senzitivi, o parte împrumutând calea vagală. Fibrele viscerosenzitive abordează și cornul posterior medular (somatic), ceea ce explică durerile viscerale reflectate (durerea resimțită în cu totul alt loc). Caracterul difuz (generalizat) al durerii viscerale este dat de unele colaterale viscerosenzitive care abordează și substanța reticulată medulară și/sau formația reticulată. Transmisia informației viscerale urmează calea tractului spino-talamic (talamusul ventroposterolateral, ventroposteromedial și medial), calea spino-solitară, spino-hipotalamică și spino-reticulată care mediază răspuns motor. (3,4)

Studii prin potențiale evocate, tehnici complementare de rezonanță magnetică funcțională și tomografie prin emisie de pozitroni au demonstrat că durerea viscerală este procesată în cortexul somatosenzitiv secundar și foarte rar în cel primar. Senzația viscerală este reprezentată în structurile paralimbice și limbice: cortex insular, anterior cingulat și prefrontal. Aceste arii mediază componentele afective și cognitive ale sensibilității viscerale. Reprezentarea cea mai mare în cortexul limbic explică răspunsurile autonome ale senzațiilor viscerale mai mari decât cele din senzațiile somatice. Prin magnetoencefalografie s-au evidențiat modificări la nivel cortical, aparute în cadrul durerilor gastrointestinale funcționale (5)

### Geneza și percepția durerii viscerale

1. Sensibilizarea periferică. Infecțiile și inflamațiile de orice natură eliberează mediatori activatori ai nociceptorilor: ioni K și H, ATP, bradikinină, PG (implicată în hipersensibilizarea viscerală, cu recrutarea de nociceptori anterior silențioși); este favorizată dezvoltarea de arii de hipersensibilitate în țesut înconjurător nelezat; sensibilizarea periferică este implicată în hiperalgezie.

2. Sensibilizarea centrală. Modificările în activitatea aferențelor spinale sunt consecința sensibilizării periferice. Mecanismele de întreținere sunt reprezentate de fosforilarea receptorilor N-metil-D-asparat exprimați de neuronii cornului posterior al măduvei, cu modificarea proprietăților kinetice ale receptorilor determinând creșterea sensibilității la glutamatul eliberat sinaptic. Ulterior cresc excitabilitatea și dimensiunile câmpurilor receptoare ale neuronilor spinali și sunt amplificate impulsuri nociceptive și non-nociceptive din țesuturi adiacente; sensibilizarea centrală este un mecanism important al hiperalgeziei viscerale (3,4).

Cerebral, se combină gradele de senzații neplăcute cu evocările emoționale și afective asociate cu momentul durerii, perturbările psihologice având

efecte dramatice asupra percepției durerii: anxietate, atacuri de depresie, atacuri de panică etc. Variabilele psihologice sunt dependente de statusul atențional: conștientizarea riscurilor familiale de boală, anxietatea din familie, consecințele asupra calității vieții etc., emoțiile amplificând și activarea neuronilor din cortexul cingulat. (5)

În durerea viscerală sunt implicate o serie de peptide digestive și cerebrale, acționând ca agenți declanșatori și modelatori ai fenomenului algogen în țesuturi periferice și neurotransmițători ai influxului nociceptiv în SNC: peptidele algogene-*bradikinină*, polipeptidul intestinal vasoactiv (*VIP*-înrudit cu glucagonul, inhibă motricitatea digestivă și provoacă vasodilatație), *substanța P* (depolarizează energetic, produce eritem local și edem; depistată și în ganglionii rahidieni, cornul posterior medular, zone encefalice subcorticale), peptide analgezice opioide sensibile la naloxon, ce reproduc efectele morfinei asupra tubului digestiv și inhibă eliberarea de acetilcolină și substanță P: enkefaline, betaendorfine, dinorfine (identificate în tubul digestiv și SNC) și peptide analgezice non-opioide și non-sensibile la naloxon: neurotensina, hormonul antidiuretic, bombesina. (6,7)

Având la bază modelele biosihosociale ale tulburărilor funcționale, criteriile Roma III au etichetat durerile abdominale funcționale și sindromul de intestin iritabil ca posibile diagnostice directe și nu doar diagnostice de excludere. În conformitate cu aceste criterii, durerea abdominală funcțională este definită ca durere cu durata mai mare de 2 luni, având frecvența de cel puțin 1 episod pe săptămână și care nu poate fi atribuită unei tulburări structurale sau biochimice. Se disting patru mari entități, mai frecvente: dispepsia funcțională, sindromul de intestin iritabil, migrena abdominală și durerea abdominală funcțională, cu forma sa severă, hiperalgezia viscerală abdominală. (8)

**Sindromul de intestin iritabil (SII):** reprezintă aproximativ 22-45% dintre durerile abdominale funcționale în copilărie. Se caracterizează prin modificări ale consistenței sau a numărului de scaune cu simptomatologie dureroasă ameliorată după defecație: (9)

Elemente clinice tipice, care stau la baza diagnosticului, sunt reprezentate de:

- 4 sau mai multe scaune/zi sau 2 sau mai puțin/săptămână;
- constipație sau diaree;
- senzație de defecație frecventă sau senzație de evacuare incompletă;
- crampe abdominale sau distensie abdominală.

Copiii și adulții cu SII asociază frecvent hipersensibilitate viscerală; severitatea hipersensibilității nu se corelează cu severitatea simptomelor, ci se poate înscrie în hipersensibilitatea senzorială generalizată.

Mecanismele fiziopatologice variază de la tulburări psihice (alterarea managementului informației primite la nivel SNC) la: anomalii în motilitatea gastrointestinală, hipersensibilitate viscerală, producția în exces de gaze, alterarea florei intestinale, alterarea producției și/sau eliberării de 5-hidroxitriptamină sau a altor neurotransmițători. Este sugerată existența disfuncției interacțiunii creier – intestin, cu alterări în motilitatea gastrointestinală, în procesele de secreție ale tubului digestiv și în producerea senzațiilor dureroase. Disfuncțiile sunt atribuite sistemului nervos autonom, care cuprinde sistemul nervos simpatic, sistemul nervos parasimpatic și sistemul nervos enteric. (7,9)

Etiopatogenia este multifactorială: postinfecțioasă (gastroenterite cu durată de peste 3 săptămâni), inflamatorie (creșterea limfocitelor T și mastocitelor în lamina propria a intestinului, creșterea locală și sistemică a cytokinelor proinflamatorii, alterarea plexurilor neurale; inflamația subclinică a mucoasei intestinale este subliniată de creșteri ușoare ale calprotectinei la copii cu SII), disbioza intestinală (rar, la pacienții cu diabet zaharat, colagenoze sau în folosirea îndelungată a inhibitorilor de pompă protonică), alterarea reglării producerii 5 hidroxitriptaminei, disfuncții primare ale SNC, alterări psihosomatice (anxietate, depresie, panică) și, nu în ultimul rând, factori genetici (7).

**Migrena abdominală:** afectează 1-4% dintre copii, fiind mai comună la fete (3:2); vârsta medie de diagnostic: 7 ani. Se caracterizează prin atacuri paroxistice de durere periombilicală (de la o oră la câteva zile), care interferează cu activitățile zilnice, asociind 2 sau mai multe din următoarele simptome: anorexie, grețuri, vărsături, cefalee, fofobie. Diagnosticul se stabilește când apar în ultimele 12 luni 2 sau mai multe episoade și când s-au exclus: boala inflamatorie intestinală cronică, cauzele chirurgicale sau tumorile cerebrale. De obicei nu asociază modificări ale tranzitului intestinal. Etiologia și mecanismele fiziopatologice nu au fost încă elucidate, fiind probabil implicați factorii genetici; factori triggeri frecvenți implicați sunt reprezentați de stresul fizic și mental. (4,10)

**Dispepsia funcțională non-ulceroasă:** poate afecta 0,3% dintre copiii cu vârste între 0-12 ani. Este reprezentată de durere persistentă sau recurentă sau disconfort la nivelul etajului abdominal superior, manifestări care nu se ameliorează cu defecația

și nu se asociază cu modificări de tranzit intestinal. Caracteristice sunt grețurile, vărsăturile și senzația de „plenitudine“ și sațietate precoce. Din punct de vedere etiopatogenic ar fi implicate tulburări ale motilității gastrice (întârzierea golirii gastrice sau relaxare gastrică postprandială inadecvată), implicațiile infecției cu *H pylori* nefiind demonstrate. (10,11)

**Durerea abdominală funcțională**, considerată, în conformitate cu criteriile Roma III, entitate distinctă nu este însoțită de obicei de modificări ale tranzitului intestinal și are altă localizare comparativ cu dispepsia funcțională sau SII. Este durere episodică sau continuă (1 episod/săptămână), cu durată de cel puțin 2 luni; situată de obicei periombilical, fără iradiere. Diagnostic de certitudine: durere prezentă cel puțin 25% din timp, care interferează cu activitățile zilnice, asociată sau nu cu alte tulburări funcționale nondigestive. (11)

**Hiperalgezia viscerală abdominală** este forma severă a durerii abdominale funcționale. Manifestată ca disconfort și durere la aportul normal de alimente și lichide (funcțiile fiziologice simple devin dureroase). Ar putea avea la bază hipersensibilizarea postinfecțioasă (se remite în timp), patologie subclinică și/sau perturbări de motilitate (durabile) și hipersensibilizarea componentelor matricei durerii viscerale (periferică și centrală). De obicei se asociază modificări ale sistemului nervos autonom și ale motricității intestinale. Studii moderne au decelat existența unor anomalii genice ale sintezei peptidelor durerii, diferențele interindividuale în sensibilizarea viscerală creează diferențele în percepția durerii; intervine și psihoreactivitatea copilului și moșteniri de familie privind durerea abdominală, cefaleea, migrena. Din punct de vedere clinic se prezintă ca durere declanșată de alimentație, însoțită de balonare, eructații, vărsături, tulburări de tranzit, în formele foarte severe fiind necesară chiar nutriție parenterală.

Durerea poate fi: localizată, difuză, cu aspect extensiv, surdă sau violentă, de tip arsură, apariție intermitentă sau constantă. Asociază anxietate sau depresie, agravate de descărcări adrenergice emoționale, este agravată de infecții, inflamații prin alte mecanisme, situații stresante. În evoluție poate asocia modificări comportamentale: alcoolism sau atitudini antisociale. (2,9)

**Diagnosticul bolilor gastrointestinale funcționale** implică, pe lângă excluderea unor cauze organice, și evaluarea impactului nutrițional (parametriilor antropometrici) o serie de teste screening de evaluare inițială: hemoleucogramă, markeri inflamatori sangvini, probe hepatice, lipază, serologie pen-



tru boala celiacă, examen de urină și examinarea materiilor fecale (pentru decelarea hemoragiilor oculte sau a markerilor de inflamație – calprotectina sau lactoferina). Ulterior se vor efectua edoscopie digestivă superioară, pH-metrie esofagiană, studii imagistice, explorări ale altor sindroame de malabsorbție și maldigestie, examen neurologic și psihologic (9).

**Tratamentul** medicamentos este, în general, fără rezultat; se administrează cu efecte variabile anticolinergice, antidepresive triciclice, antagoniști serotoninici, antagoniști receptori H<sub>2</sub>. Dieta – nu există beneficii ale regimurilor low lactose sau cu multe fibre în cazul copiilor cu dureri abdominale functionale; nu există studii amănunțite în ceea ce privește excluderea din alimentație a cafeinei, alimentelor iuți, grase sau băuturilor carbogazoase. De asemenea, nu s-au demonstrat beneficii certe ale administrării de *Lactobacillus rhamnosus GG* (cu excepția SII). Terapia cognitiv-comportamentală (care implică psihoeducație, tehnici de relaxare, tehnici cognitive și măsuri comportamentale) a determinat o scădere importantă a frecvenței și a intensității durerii după 6 luni de tratament. (11,12)

**Colicile sugarului** reprezintă o entitate aparte a durerilor abdominale funcționale, sunt manifestări frecvente, mai ales sub vârsta de 3 luni. Etiopatogenia este încă nedescifrată. Se știe că la naștere căile durerii sunt formate, iar tubul digestiv este bombardat atât mecanic, cât și chimic, subliniindu-se astfel o serie de întrebări: există o solicitare a mecano- și/sau chemoreceptorilor, există o valoare crescută a catecolaminelor și a enkefalinelor prin imaturitatea catecolamin-O-transferazei, este implicată imaturitatea controlului cortico-subcortical sau există anumite particularități genetice. (13) Factori declanșanți ai colicilor ar putea fi reprezentați de: distensie prin aer înghițit, supraalimentație (frecvent), excesul de grăsimi din lapte care întârzie golirea stomacului, excesul de carbohidrați ce scade pH-ul intestinal și crește presiunea osmotică, prezenta refluxului gastro-esofagian, eliberare de

mediatori inflamatori proalgogeni prin conflicte imunologice (sensibilizări precoce), anxietatea mamei, iritanți din laptele matern (aditivi alimentari, fumat, medicamente), asocierea unui dismicrobism intestinal. Nu există un tratament specific, medicamentele anticolici (prokinetice, absorbante, antiacide), aplicațiile calde pe abdomen au efecte reduse. (14) Trebuie evaluat statusul digestiv și corectarea tehnicii alimentației, trebuie menținută alăptarea și urmărită dieta maternă și, nu în ultimul rând, realizarea unui parteneriat părinți – medici bazat pe încredere și prietenie. În cazuri extrem de severe se poate seda copilul, mai ales în cazul atacurilor severe și prelungite. Majoritatea colicilor dispar după diversificarea alimentației, dar la unii copii durata atacurilor se prelungeste; în anamneza copiilor mari cu durere abdominală funcțională, frecvent se regăsesc colicile din perioada de sugar, rămânând întrebarea: persistă un defect al matricei durerii viscerale sau intervine memoria durerii? (15)

**În concluzie**, activarea componentelor matricei durerii viscerale (periferice și centrale) se exprimă printr-un ansamblu de senzații neplăcute împletite cu o componentă emoțională și cognitivă, (asociată frecvent cu activări ale sistemului autonom) într-o manieră diferențiată de durerea somatică, durerea viscerală poate fi simptom al unei patologii de organ sau de sistem sau poate evolua ca suferință nonorganică. Hipersensibilizarea periferică și centrală reziduală (patologie anamnestică) sau favorizată genetic, îmbracă nuanțe clinice individualizate ale durerii non-organice; forma severă se exprimă ca hiperalgezie viscerală. Ontogenia matricei durerii viscerale favorizează exprimarea durerii non-organice încă din perioada neo-natală, influențând durabil la unii indivizi pragul nocicepției, căile de transmisie, prelucrarea cerebrală și memoria durerii, pe plan științific se fac eforturi pentru descifrarea perturbărilor moleculare ale durerii viscerale non-organice și a mijloacelor farmacologice de corectare a acestui sistem distorsionat.