

DUREREA NON-ORGANICĂ ȘI HIPERALGEZIA VISCERALĂ LA COPIL

Ileana Ioniuc¹, Monica Alexoae¹, Georgiana Russu²

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

²Clinica 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 H₂. 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 nocipției, 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.