



SANTA LUCIA
NEUROSCIENZE
E RIABILITAZIONE

*La disfunzione gastrointestinale nella sclerosi multipla
diagnosi e trattamento*

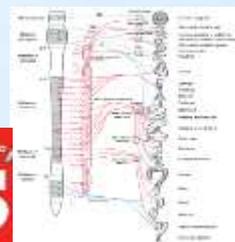
Andrea BASSI

La disfunzione gastrointestinale nella sclerosi multipla

- Complessità del rapporto Intestino-cervello:
 - 3 attori principali
 - Controllo neuro-endocrino motorio
 - omeostasi infiammatoria
- Disturbi Gastro-Enterici e disfunzione vegetativa nella Sclerosi Multipla
- Percorso diagnostico nell'Intestino Neurogeno
- Cenni: gestione del disturbo gastro-enterico nella Sclerosi Multipla



Focus

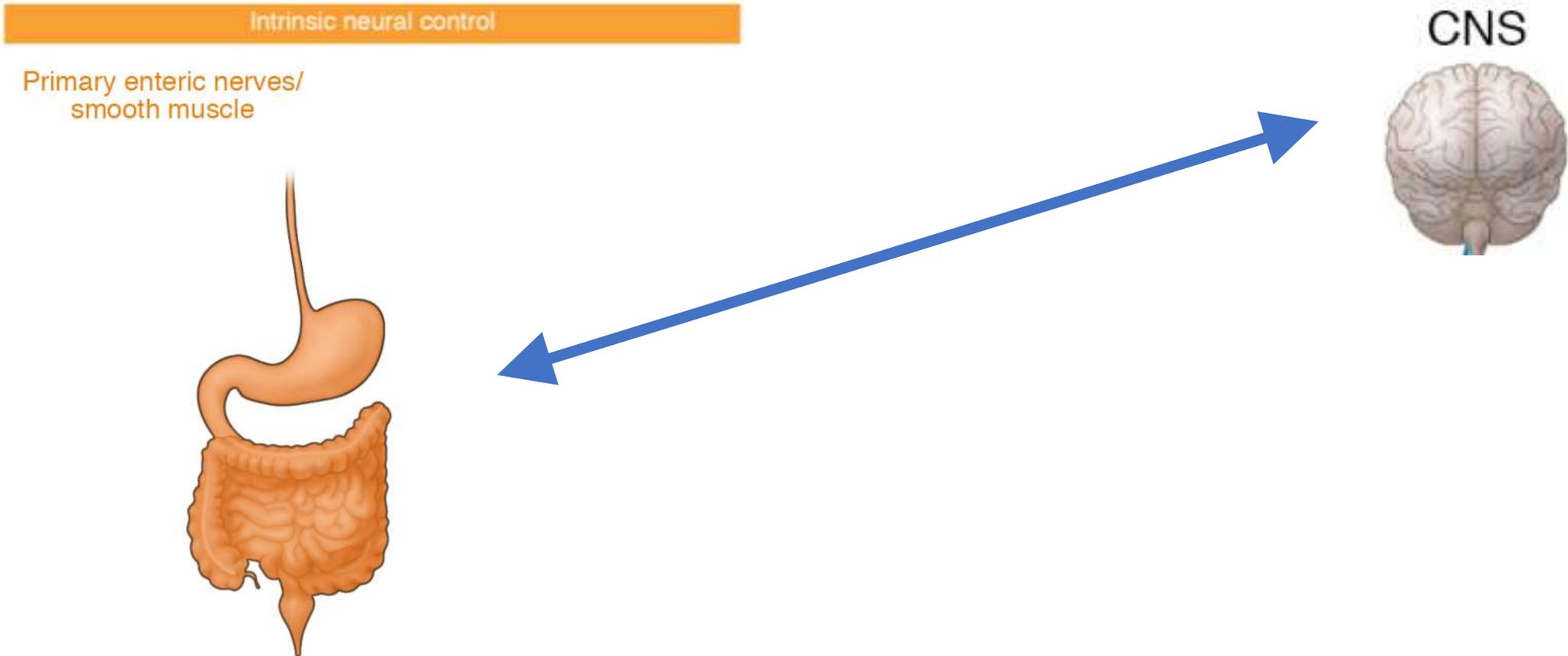


...O forse è proprio lui il primo?

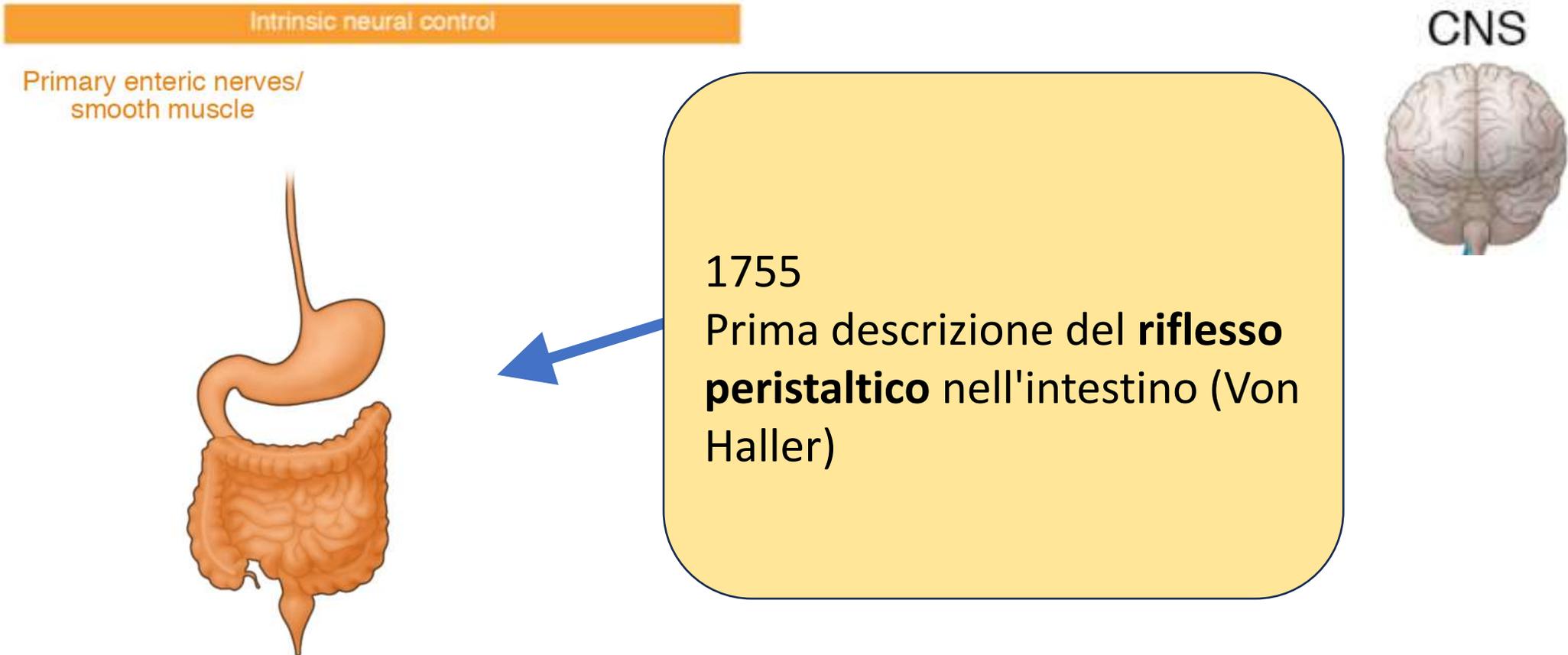
La disfunzione gastrointestinale nella sclerosi multipla

- Complessità del rapporto Intestino-cervello:
 - 3 attori principali
 - Controllo neuro-endocrino motorio
 - omeostasi infiammatoria
- Disturbi Gastro-Enterici e disfunzione vegetativa nella Sclerosi Multipla
- Percorso diagnostico nell'Intestino Neurogeno
- Cenni: gestione del disturbo gastro-enterico nella Sclerosi Multipla

1 di 3 Intestino-Cervello: sistema nervoso enterico (SNE) Sistema Nervoso Meta-simpatico



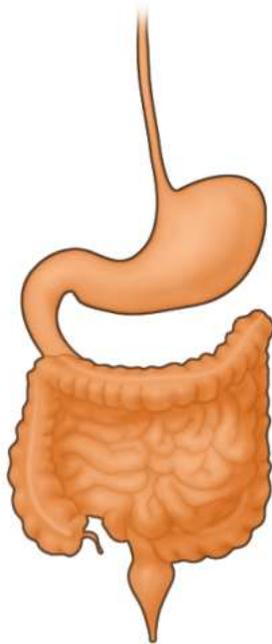
1 di 3 Intestino-Cervello: sistema nervoso enterico (SNE) Sistema Nervoso Orto-Para-simpatico e Meta-simpatico



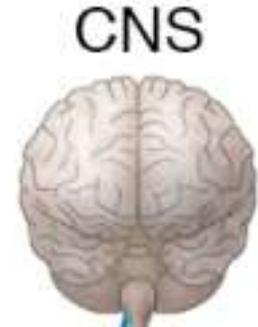
1 di 3 Intestino-Cervello: sistema nervoso enterico (SNE) Sistema Nervoso Orto-Para-simpatico e Meta-simpatico

Intrinsic neural control

Primary enteric nerves/
smooth muscle



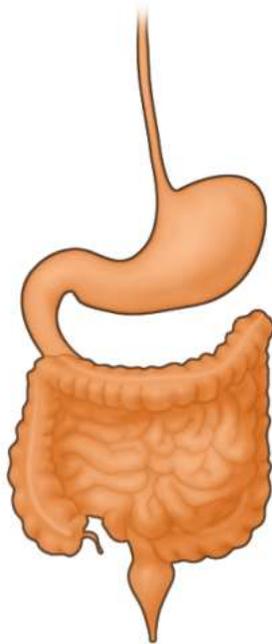
1869
Prima prova di contrazioni
propulsive polarizzate in
segmenti isolati dell'intestino
(Legros e Onimus)



1 di 3 Intestino-Cervello: sistema nervoso enterico (SNE) Sistema Nervoso Orto-Para-simpatico e Meta-simpatico

Intrinsic neural control

Primary enteric nerves/
smooth muscle



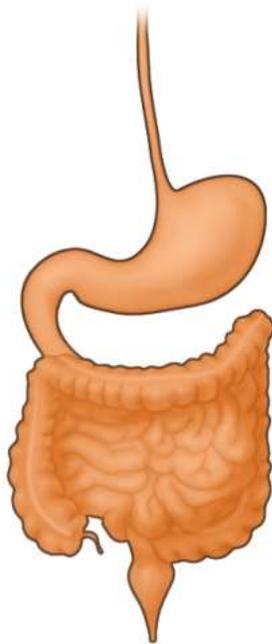
1890
Prima descrizione dettagliata
di percorsi neurali intrinseci
polarizzati nell'ENS (Lüderitz)



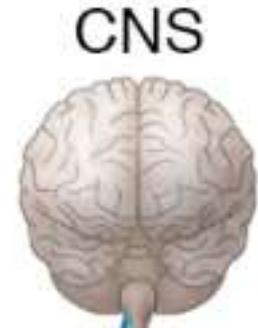
1 di 3 Intestino-Cervello: sistema nervoso enterico (SNE) Sistema Nervoso Orto-Para-simpatico e Meta-simpatico

Intrinsic neural control

Primary enteric nerves/
smooth muscle



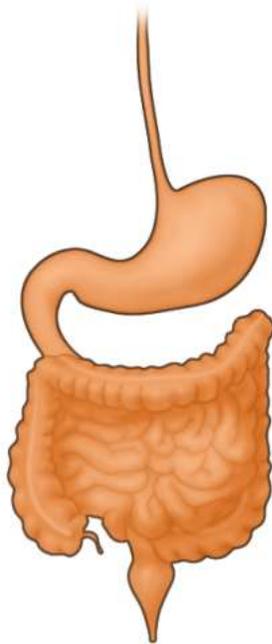
1898
Prima descrizione dei
movimenti intestinali in
animali coscienti (Cannon)



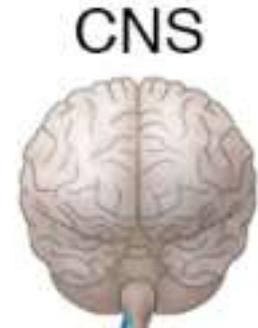
1 di 3 Intestino-Cervello: sistema nervoso enterico (SNE) Sistema Nervoso Orto-Para-simpatico e Meta-simpatico

Intrinsic neural control

Primary enteric nerves/
smooth muscle



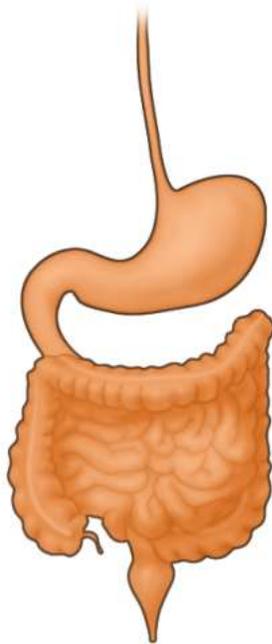
1899- 1900
Dimostrazione di risposte
riflesse polarizzate alla
stimolazione acuta
dell'intestino in animali vivi,
(Bayliss e Starling)



1 di 3 Intestino-Cervello: sistema nervoso enterico (SNE) Sistema Nervoso Orto-Para-simpatico e Meta-simpatico

Intrinsic neural control

Primary enteric nerves/
smooth muscle

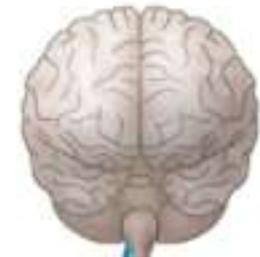


1899 - 1900

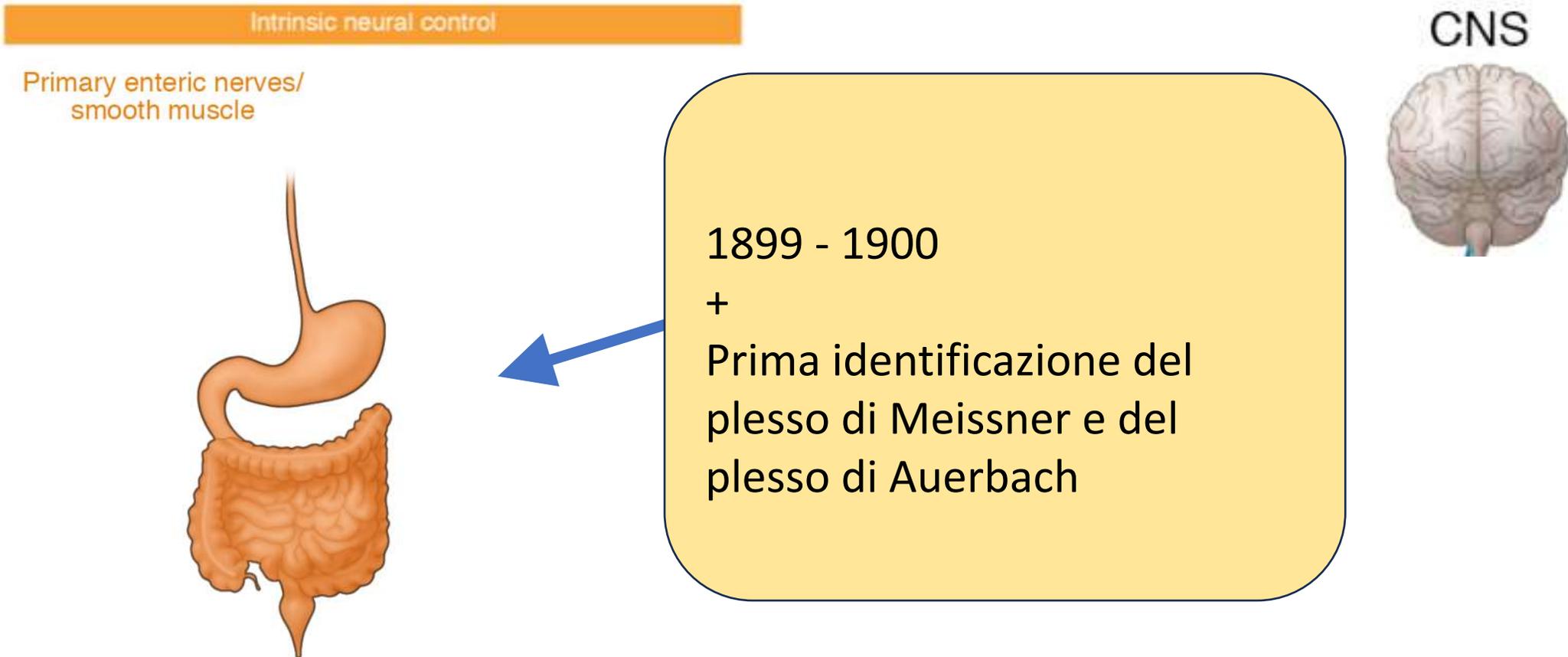
+

Classificazione delle
morfologie uniche dei neuroni
enterici da parte di Dogiel

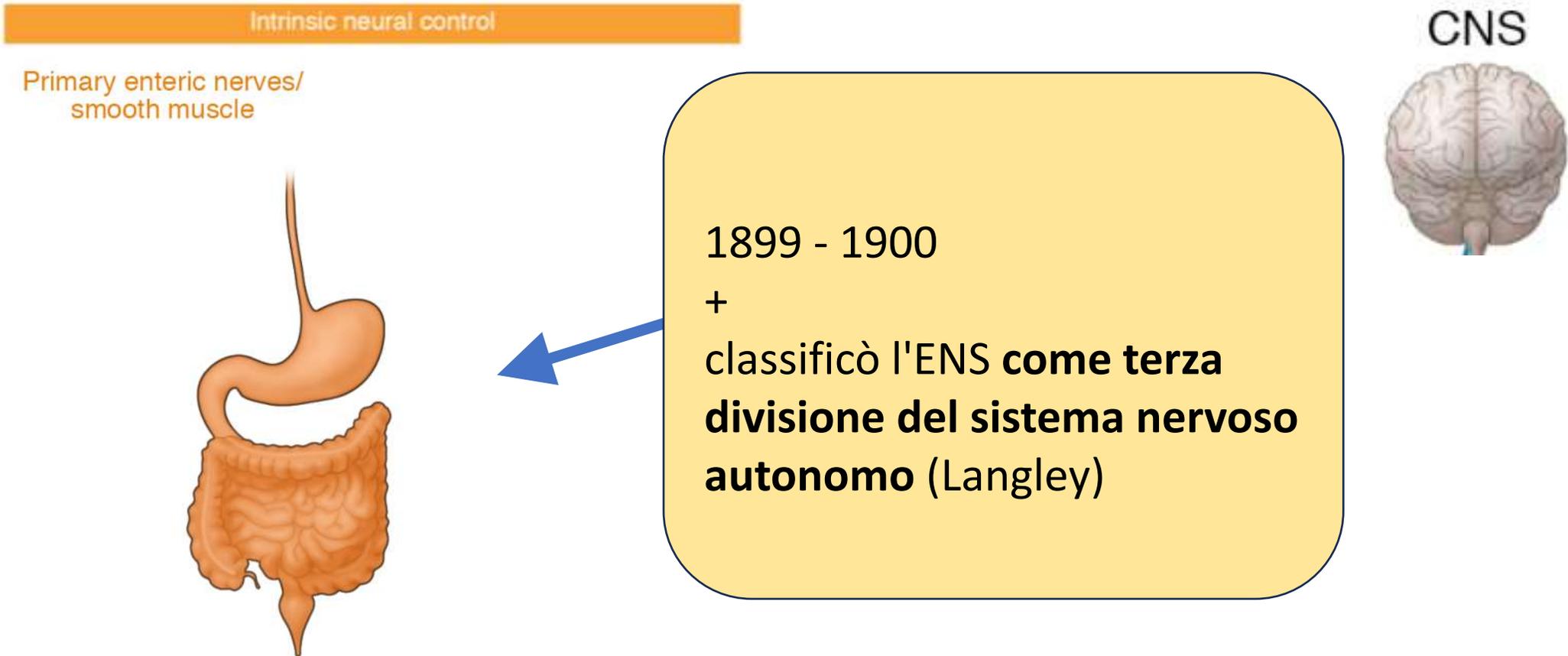
CNS



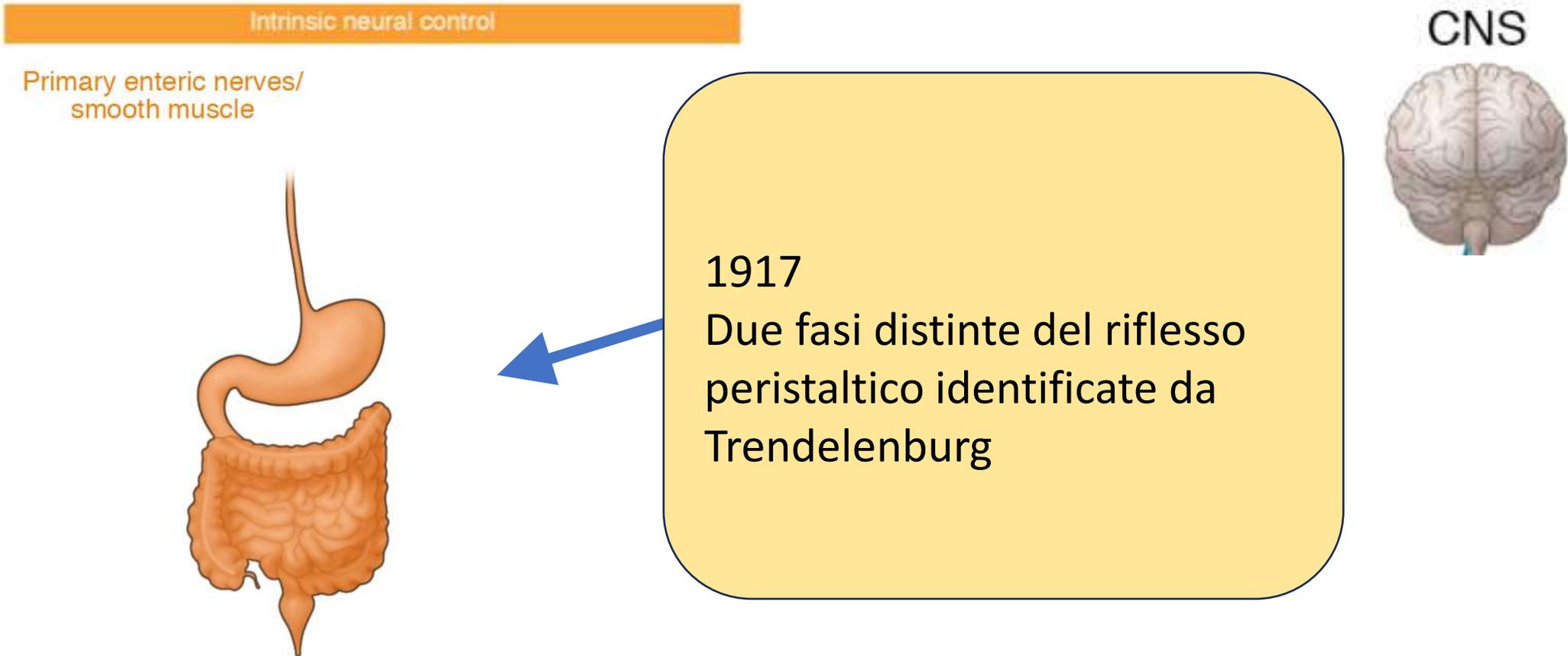
1 di 3 Intestino-Cervello: sistema nervoso enterico (SNE) Sistema Nervoso Orto-Para-simpatico e Meta-simpatico



1 di 3 Intestino-Cervello: sistema nervoso enterico (SNE) Sistema Nervoso Orto-Para-simpatico e Meta-simpatico



1 di 3 Intestino-Cervello: sistema nervoso enterico (SNE) Sistema Nervoso Orto-Para-simpatico e Meta-simpatico

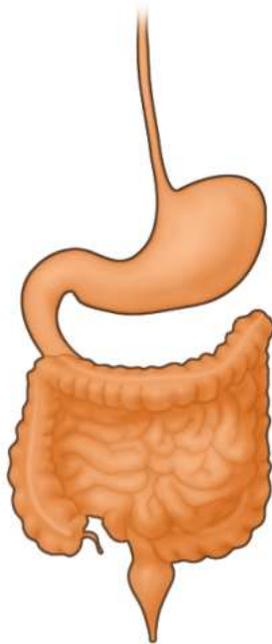


1 di 3 Intestino-Cervello: sistema nervoso enterico (SNE) Sistema Nervoso Orto-Para-simpatico e Meta-simpatico

Intrinsic neural control

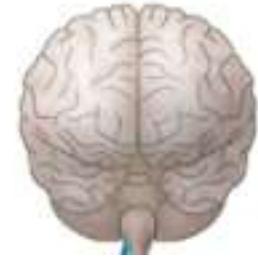
CNS

Primary enteric nerves/
smooth muscle

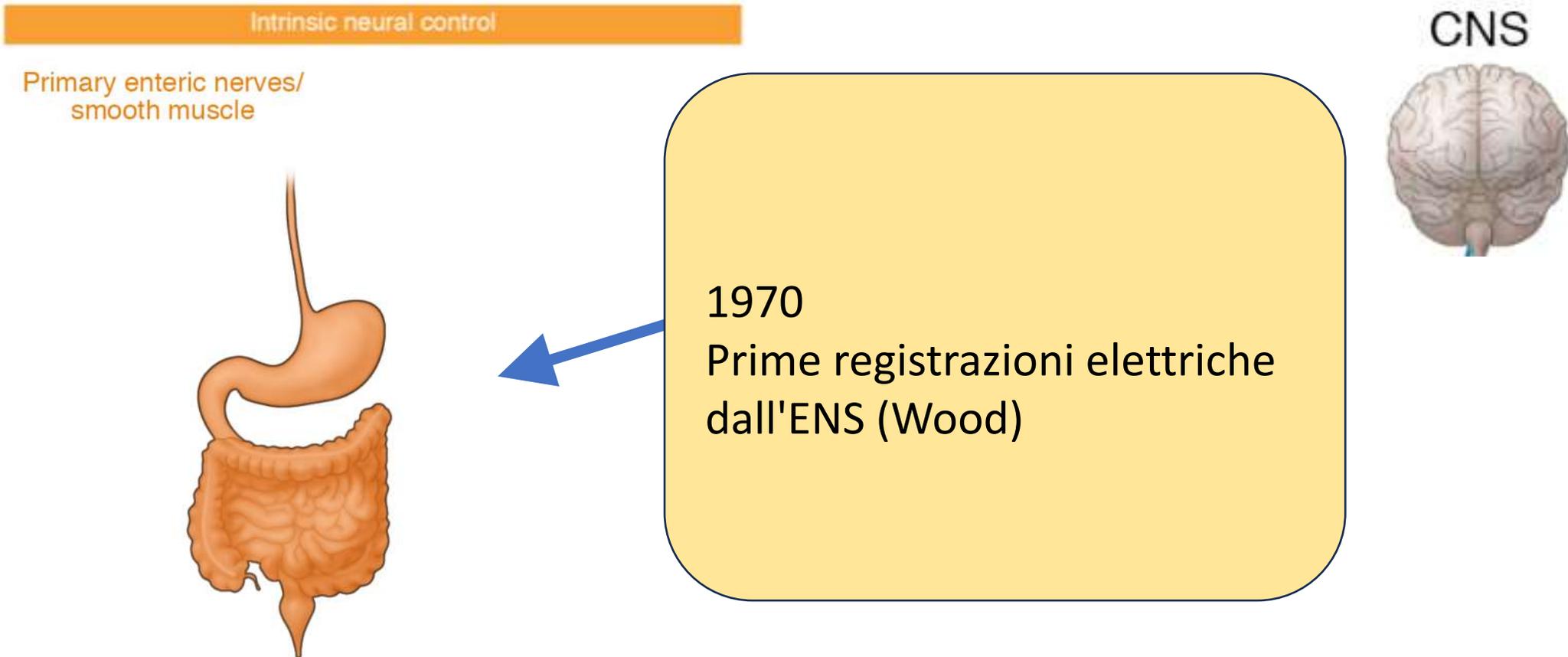


1954

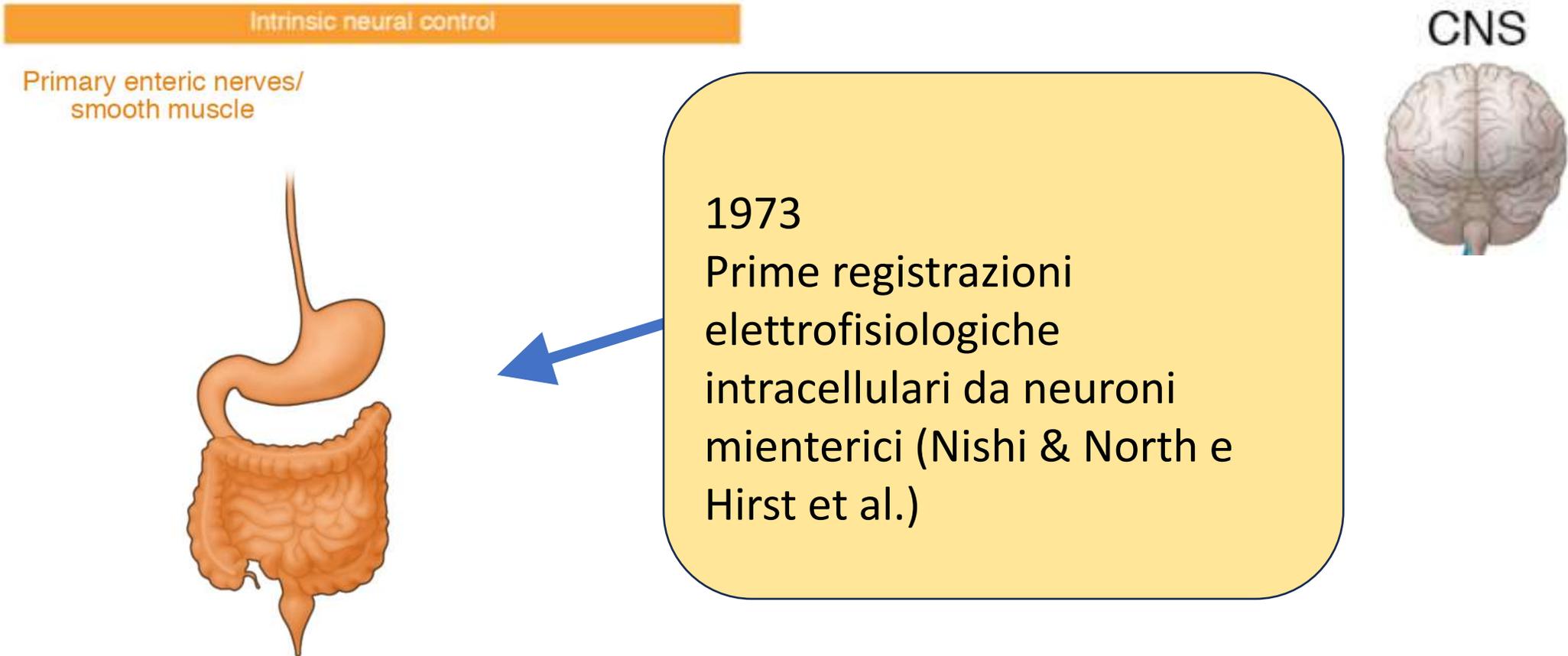
Il rilascio endogeno di serotonina dalla mucosa è stato proposto come un importante mediatore che avvia l'attività neurale alla base della peristalsi da (Bülbring et al.)



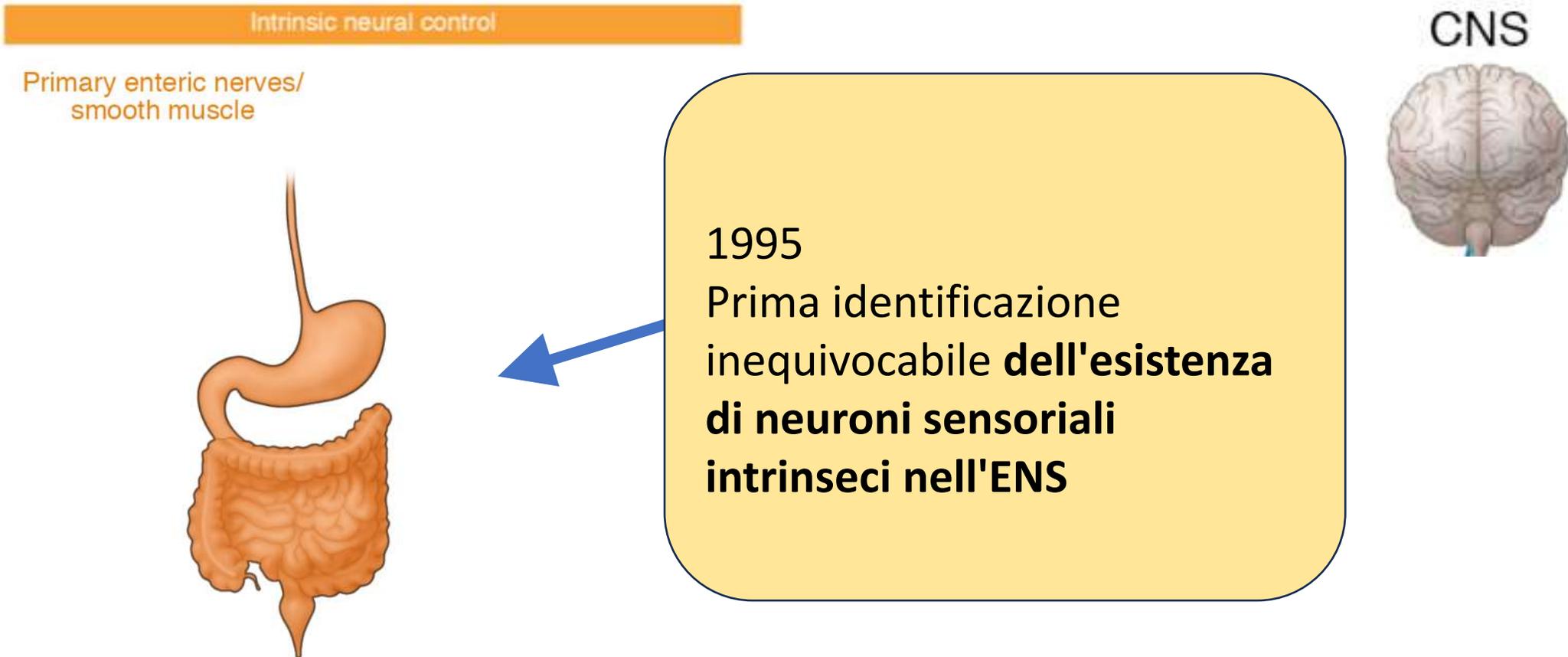
1 di 3 Intestino-Cervello: sistema nervoso enterico (SNE) Sistema Nervoso Orto-Para-simpatico e Meta-simpatico



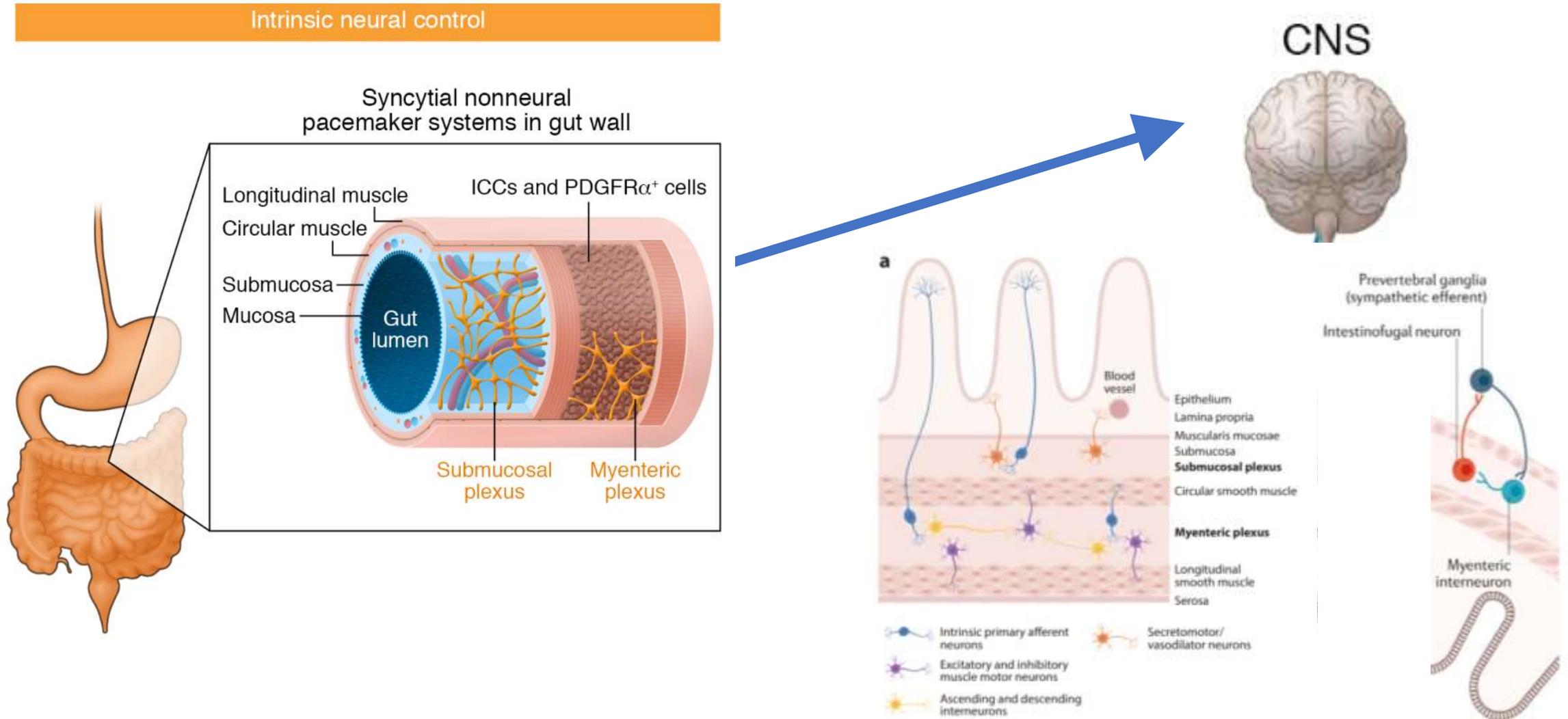
1 di 3 Intestino-Cervello: sistema nervoso enterico (SNE) Sistema Nervoso Orto-Para-simpatico e Meta-simpatico



1 di 3 Intestino-Cervello: sistema nervoso enterico (SNE) Sistema Nervoso Orto-Para-simpatico e Meta-simpatico



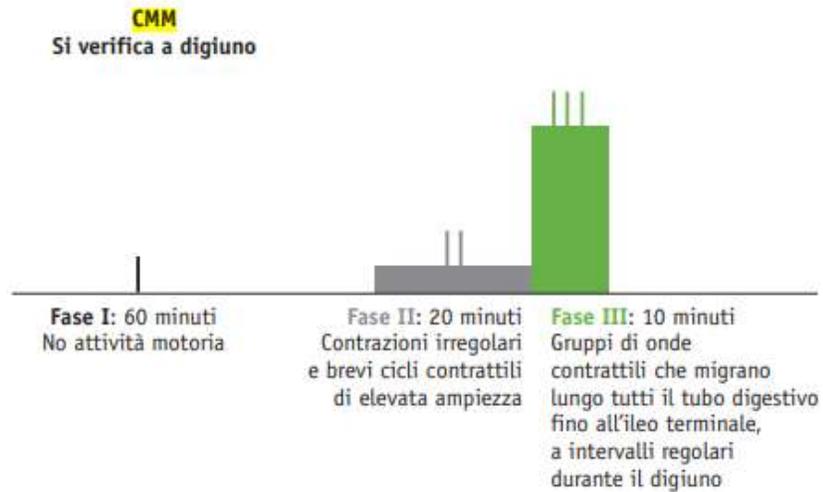
1 di 3 Intestino-Cervello: sistema nervoso enterico (SNE) Sistema Nervoso Orto-Para-simpatico e Meta-simpatico



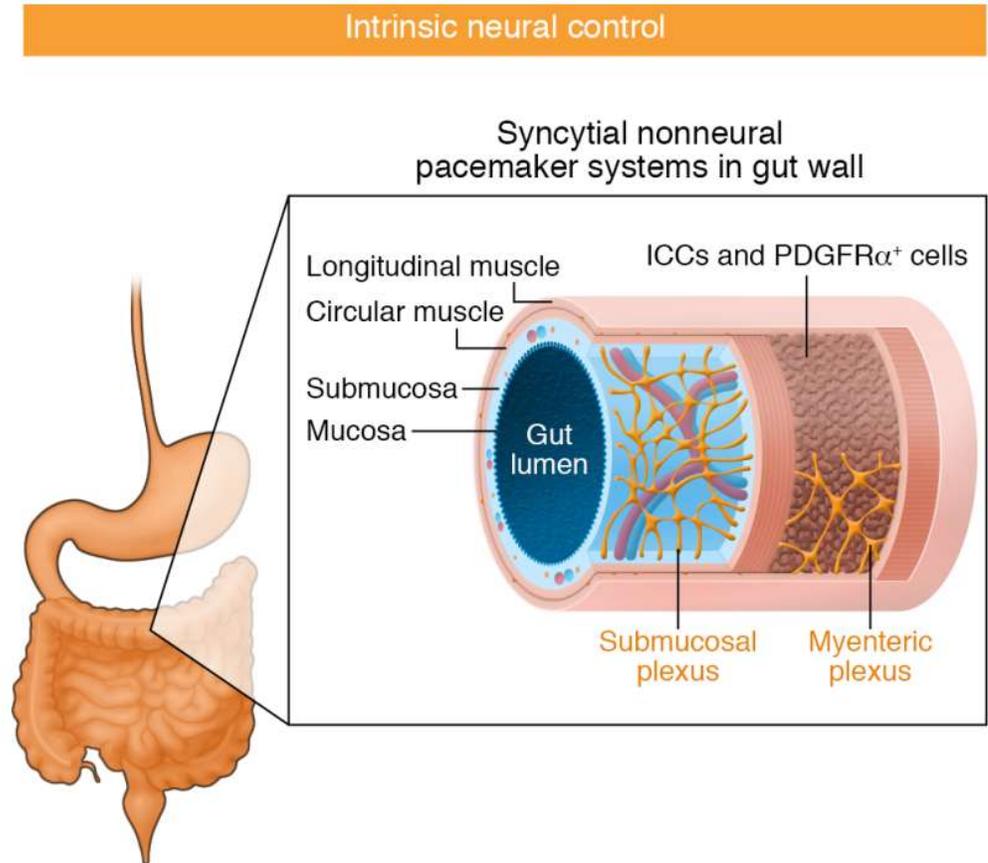
Asse Microbiota - Intestino – cervello

Sistema Nervoso Metasimpatico

Figura 11.2a Pattern motorio del CMM



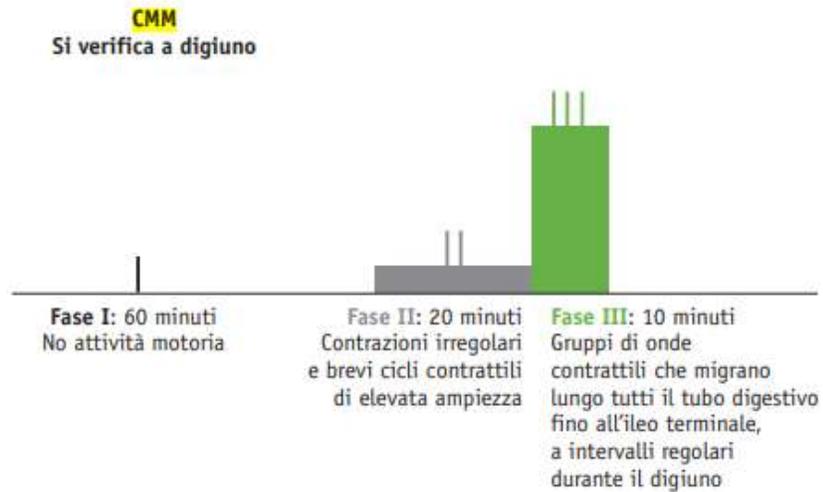
Automatismo Motorio:
onde lente del CMM (complex motor myoelectric)
attività ritmica continua sia nella veglia che nel sonno, attivo durante il digiuno, che determina contrazioni difasiche



Asse Microbiota - Intestino – cervello

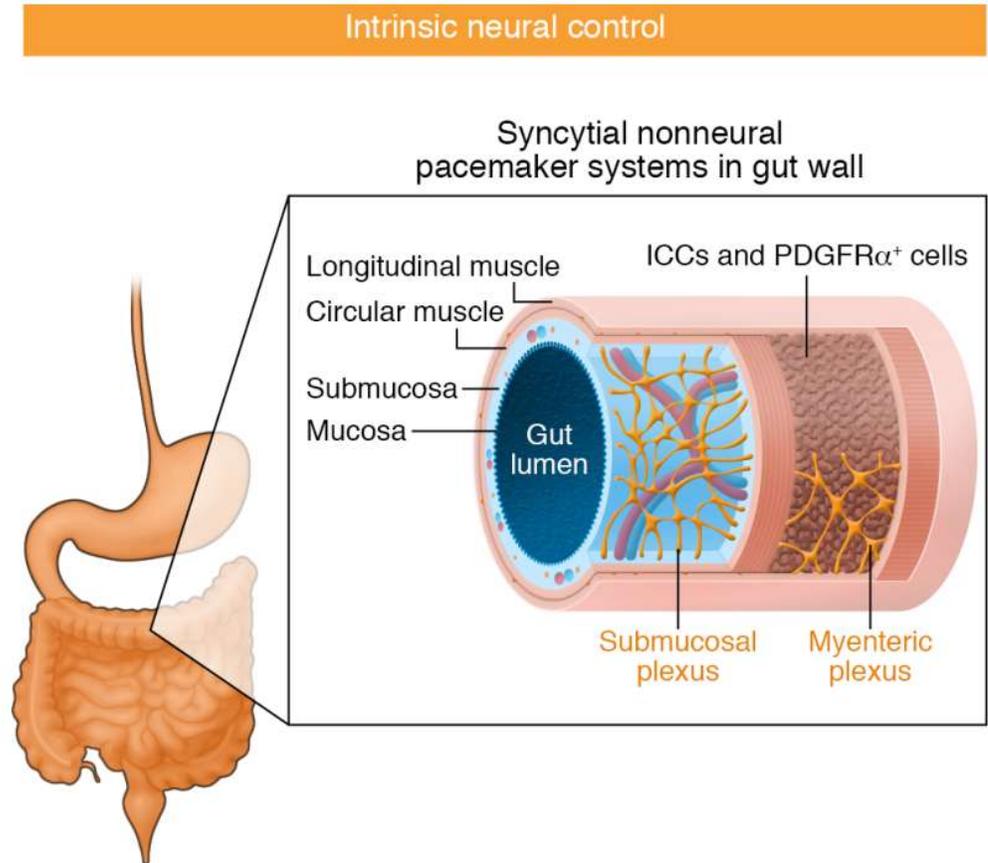
Sistema Nervoso Metasimpatico

Figura 11.2a Pattern motorio del CMM

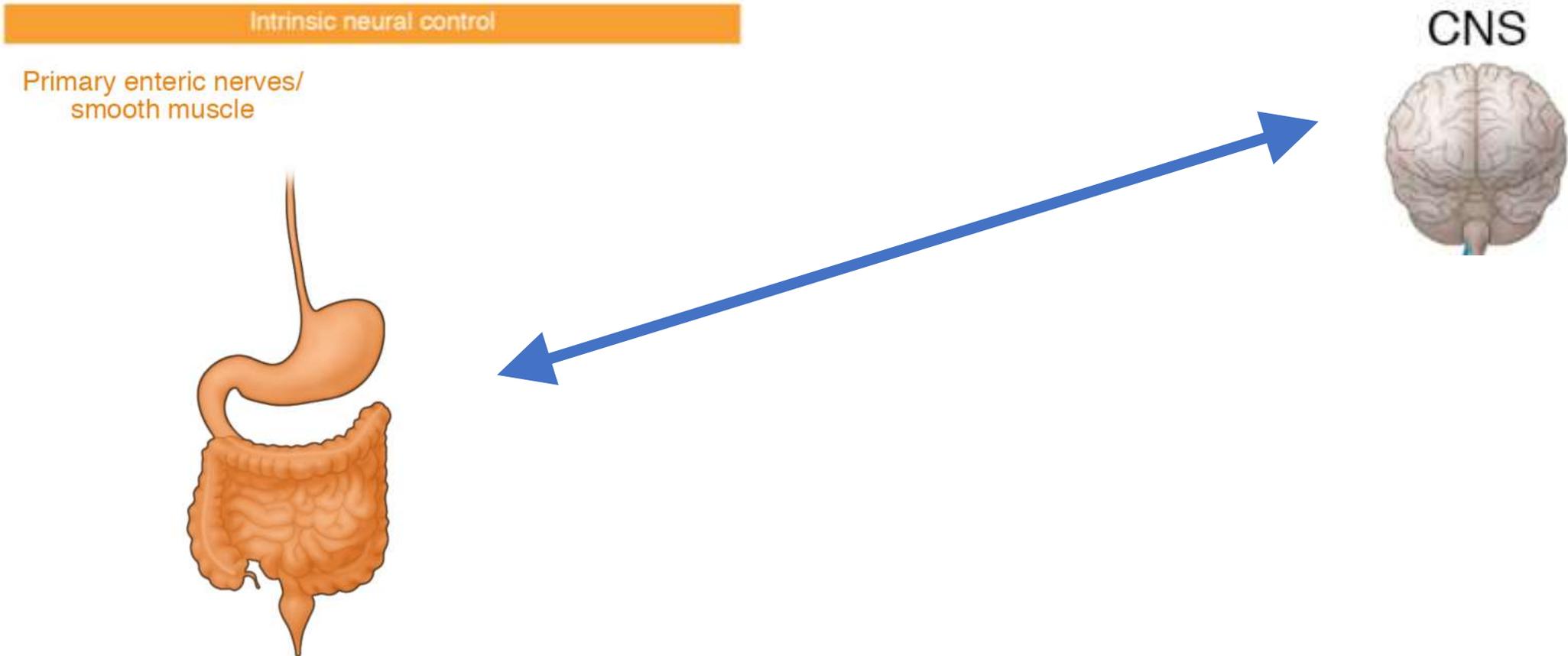


Automatismo Motorio:
onde lente del CMM (complex motor myoelectric)
attività ritmica continua sia nella veglia che nel sonno, attivo durante il digiuno, che determina contrazioni difasiche

standby



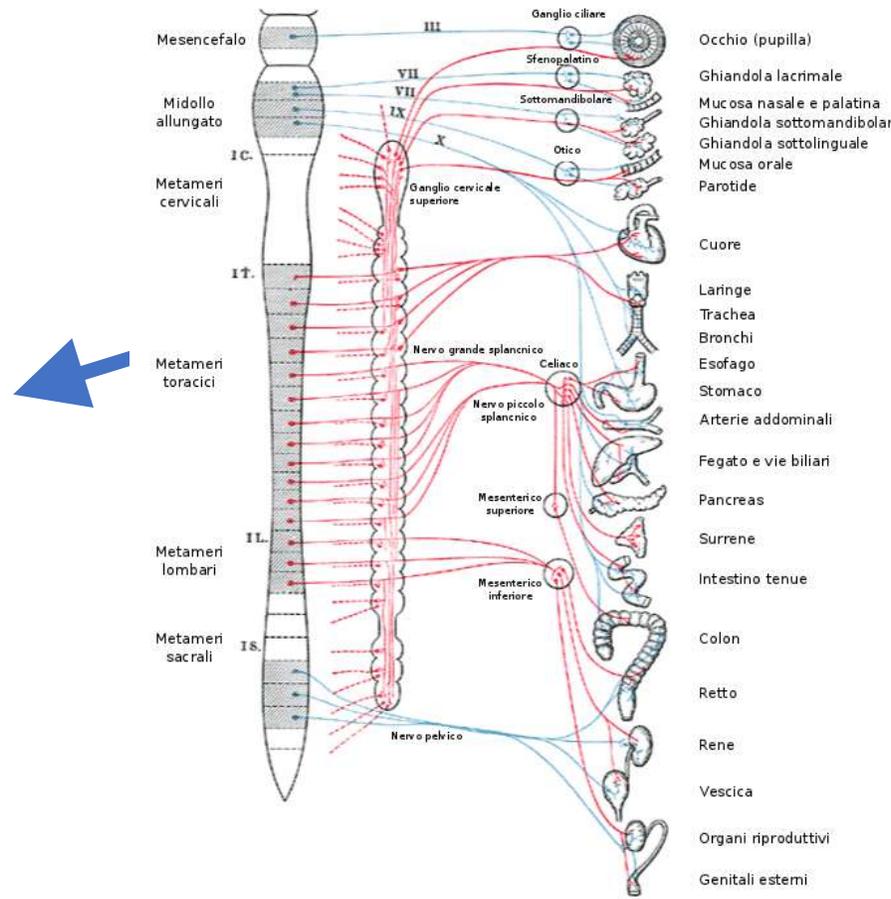
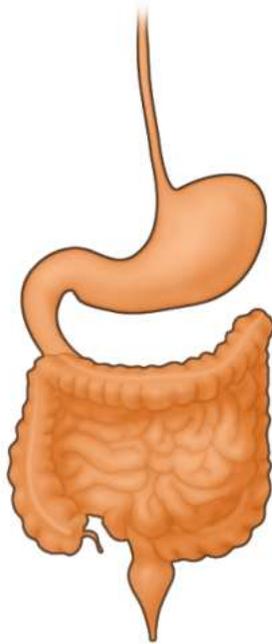
1 di 3 Intestino-Cervello: sistema nervoso enterico (SNE) Sistema Nervoso Meta-simpatico



2 di 3 Intestino-Cervello: asse intestino cervello (SNA)

Intrinsic neural control

Primary enteric nerves/
smooth muscle



- Occhio (pupilla)
- Ghiandola lacrimale
- Mucosa nasale e palatina
- Ghiandola sottomandibolare
- Ghiandola sottomandibolare
- Mucosa orale
- Parotide
- Cuore
- Laringe
- Trachea
- Bronchi
- Esofago
- Stomaco
- Arterie addominali
- Fegato e vie biliari
- Pancreas
- Surrene
- Intestino tenue
- Colon
- Retto
- Rene
- Vescica
- Organi riproduttivi
- Genitali esterni

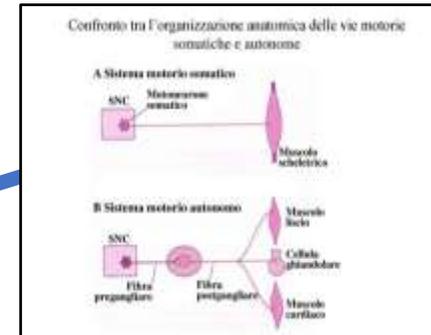
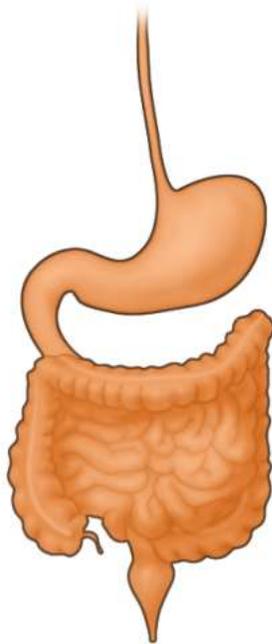
CNS



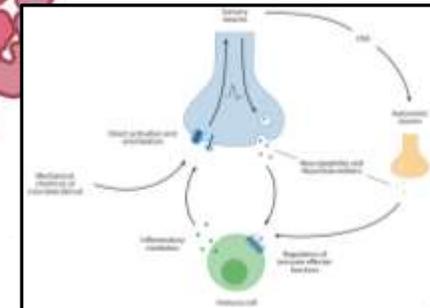
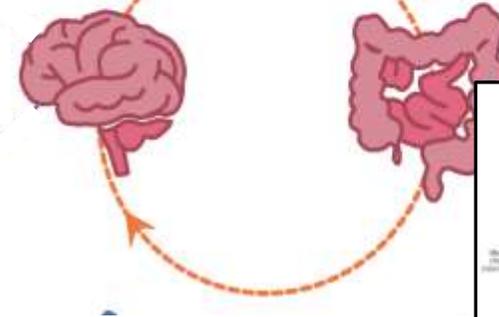
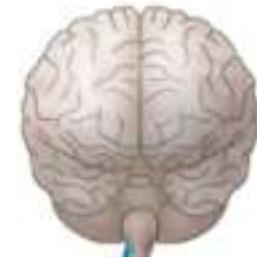
2 di 3 Intestino-Cervello: asse intestino cervello (SNA)

Intrinsic neural control

Primary enteric nerves/
smooth muscle



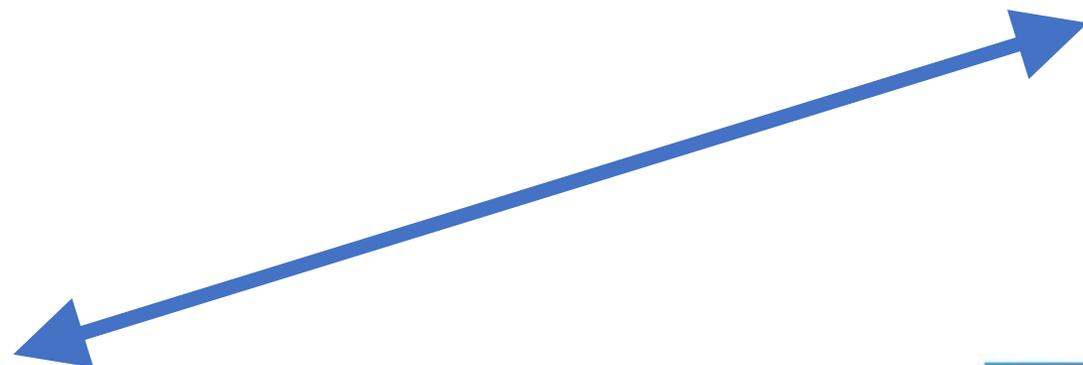
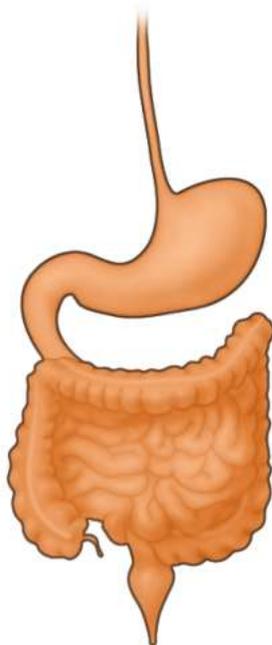
CNS



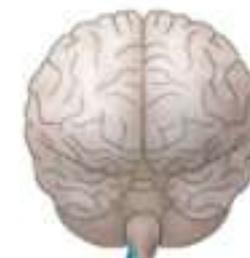
2 di 3 Intestino-Cervello: asse intestino cervello (SNA)

Intrinsic neural control

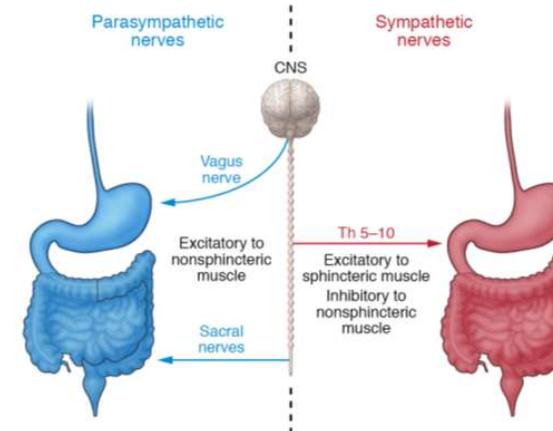
Primary enteric nerves/
smooth muscle



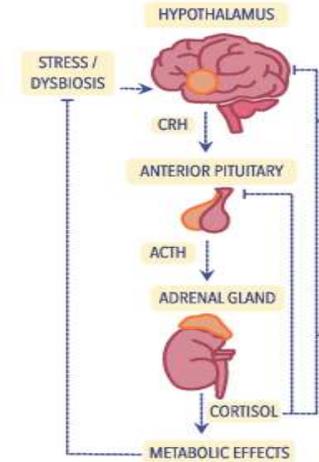
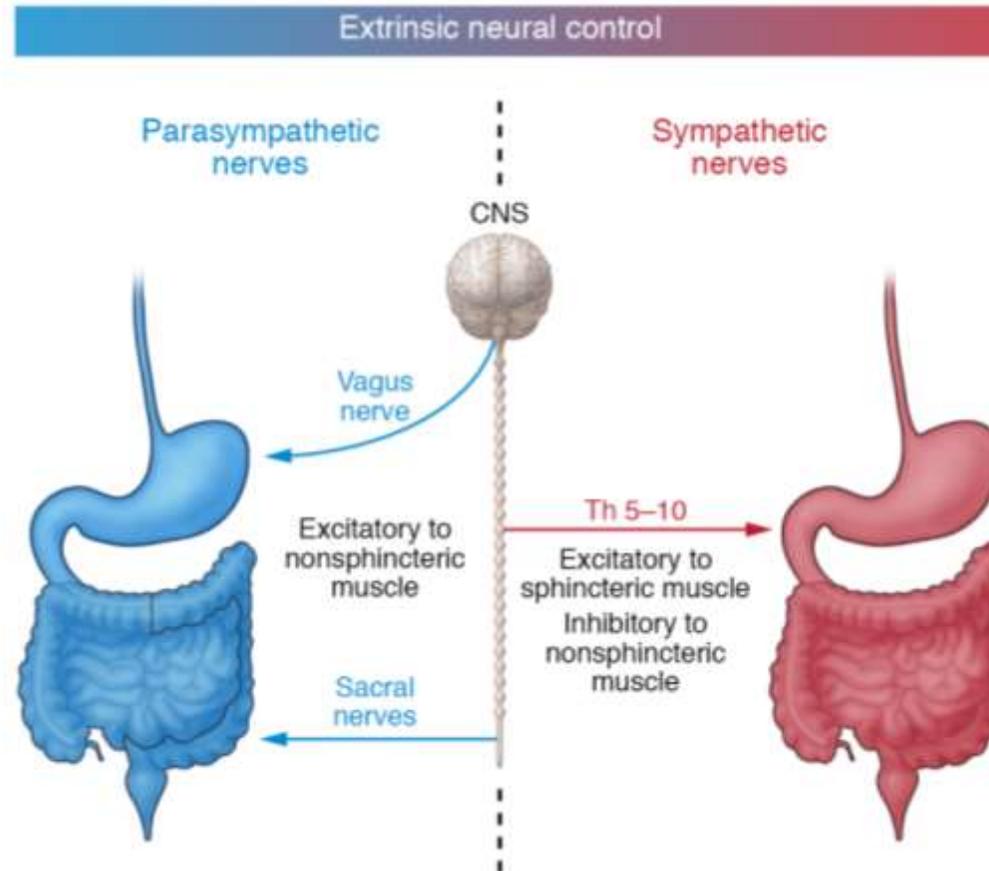
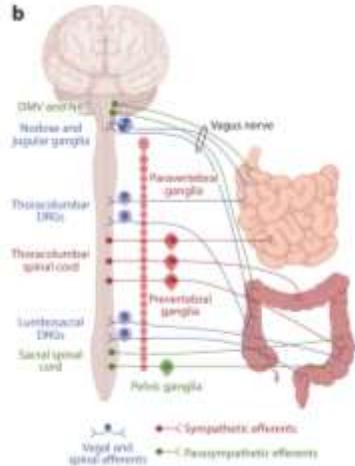
CNS



Extrinsic neural control

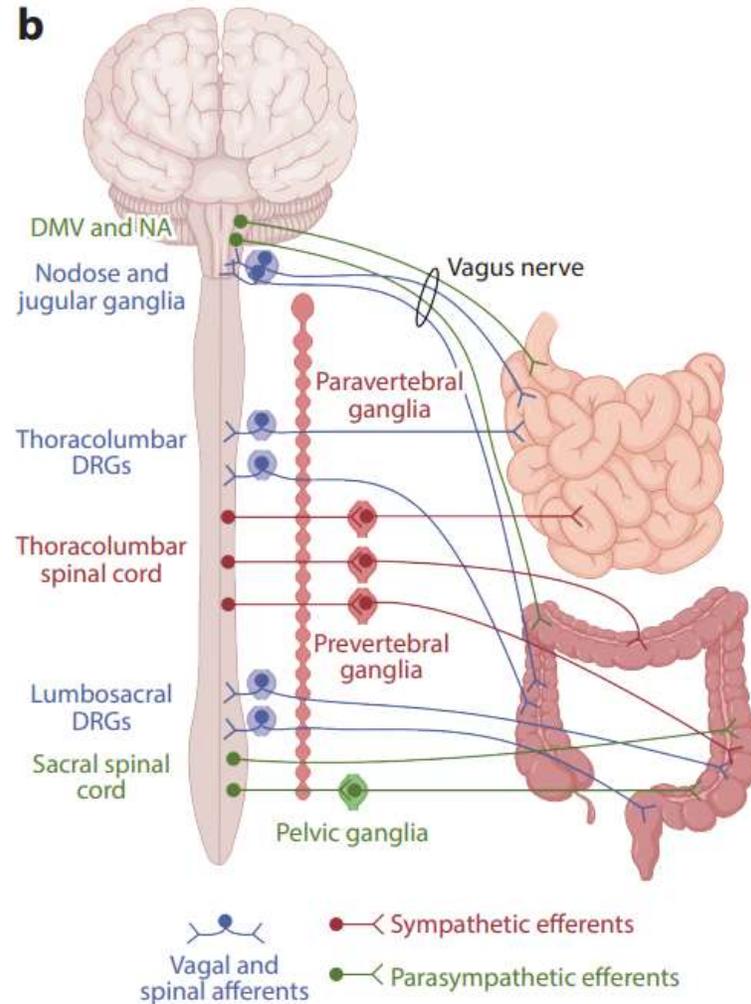


2 di 3 Intestino-Cervello: asse intestino cervello (SNV) Controllo della motilità intestinale estrinseca



Asse HPA
(ipotalamo-ipofisi-surrene)

2 di 3 Intestino-Cervello: asse intestino cervello (SNV) Controllo della motilità intestinale estrinseca



3 di 3 Intestino-Cervello: il microbiota

coinvolgimento metaboliti microbici

acidi grassi
a catena corta

amminoacidi
a catena ramificata

peptidoglicani

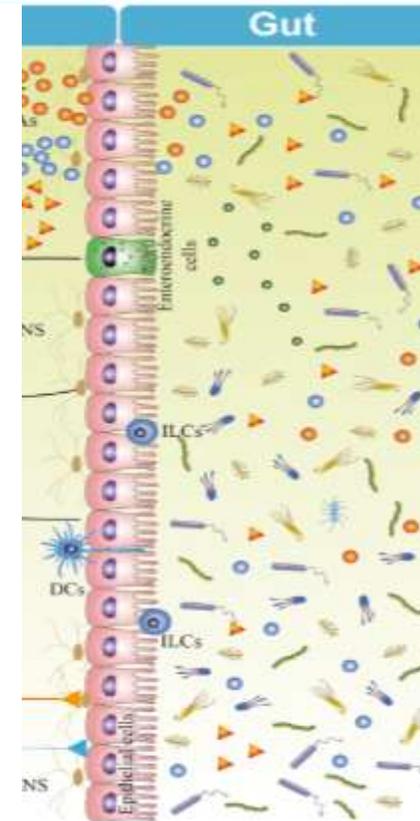
Comunicazione microbiota-cervello

SISTEMA IMMUNITARIO

METABOLISMO DEL TRIPTOFANO,

SISTEMA NERVOSO AUTONOMO (NERVO VAGO)

SISTEMA NERVOSO ENTERICO,



basi biologiche e fisiologiche

Neuro-evolutivi

Invecchiamento

Neuro-degenerativi

Disturbi psichiatrici

Metchnikoff, premio Nobel nel 1908,

Cells, 2023

3 di 3 Intestino-Cervello: il microbiota

coinvolgimento metaboliti microbici

acidi grassi a catena corta

amminoacidi a catena ramificata

peptidoglicani

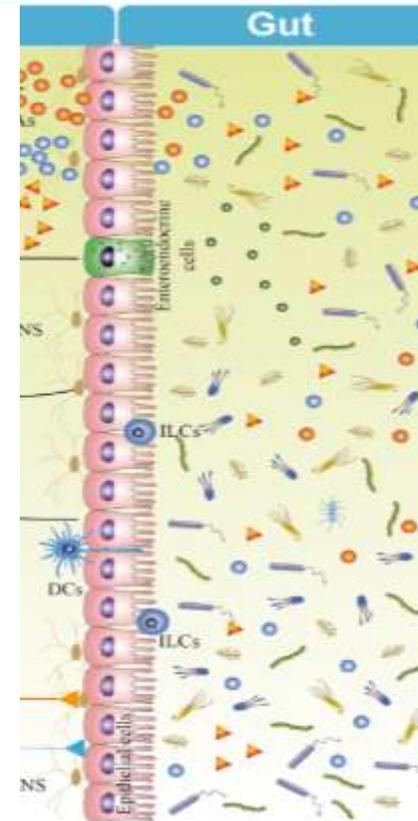
Comunicazione microbiota-cervello

SISTEMA IMMUNITARIO

METABOLISMO DEL TRIPTOFANO,

SISTEMA NERVOSO AUTONOMO (NERVO VAGO)

SISTEMA NERVOSO ENTERICO,



basi biologiche e fisiologiche

Neuro-evolutivi

Invecchiamento

Neuro-degenerativi

Disturbi psichiatrici



3 di 3 Intestino-Cervello: il microbiota

coinvolgimento metaboliti microbici

acidi grassi a catena corta

amminoacidi a catena ramificata

peptidoglicani

Comunicazione microbiota-cervello

SISTEMA IMMUNITARIO

METABOLISMO DEL TRIPTOFANO,

SISTEMA NERVOSO AUTONOMO (NERVO VAGO)

SISTEMA NERVOSO ENTERICO,



Physical health



Mental health



Sociodemographic factors



Childhood exposome



Diet



Current exposome



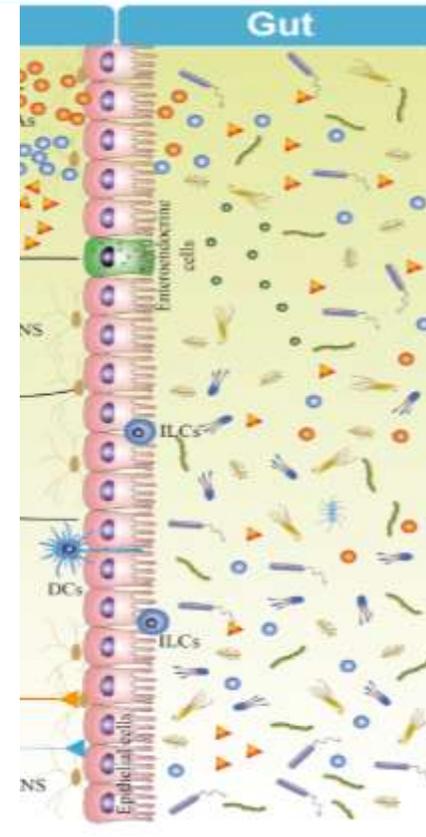
Medications



Geographical factors



Anthropometrics



basi biologiche e fisiologiche

Neuro-evolutivi

Invecchiamento

Neuro-degenerativi

Disturbi psichiatrici

3 di 3 Intestino-Cervello: il microbiota

coinvolgimento metaboliti microbici

acidi grassi a catena corta

amminoacidi a catena ramificata

peptidoglicani

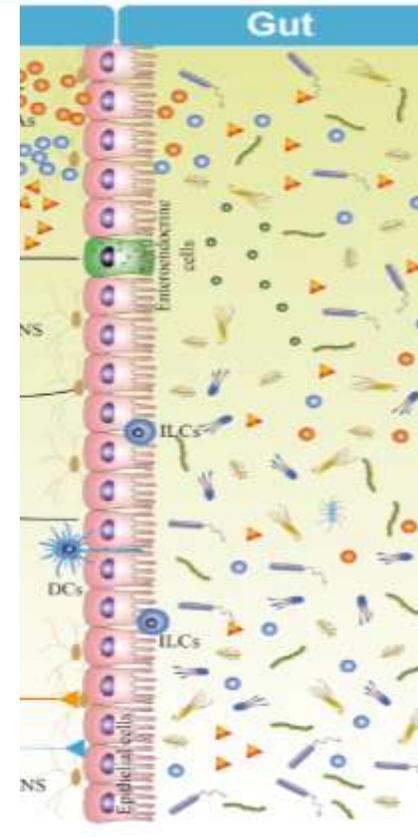
Comunicazione microbiota-cervello

SISTEMA IMMUNITARIO

METABOLISMO DEL TRIPTOFANO,

SISTEMA NERVOSO AUTONOMO (NERVO VAGO)

SISTEMA NERVOSO ENTERICO,



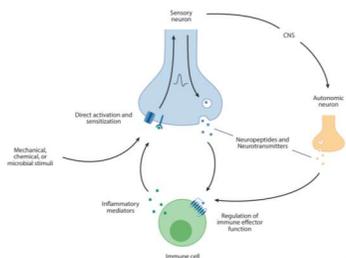
basi biologiche e fisiologiche

Neuro-evolutivi

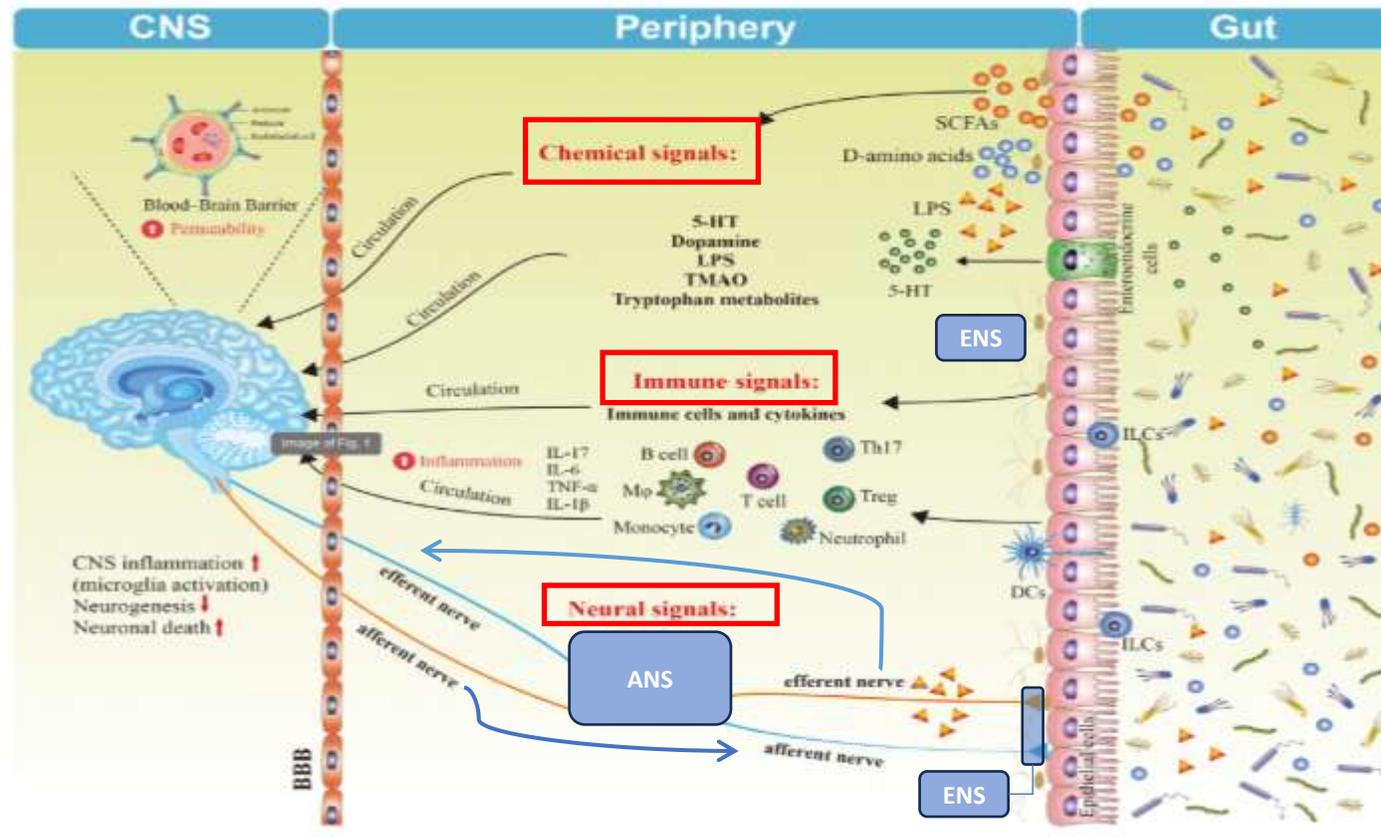
Invecchiamento

Neuro-degenerativi

Disturbi psichiatrici

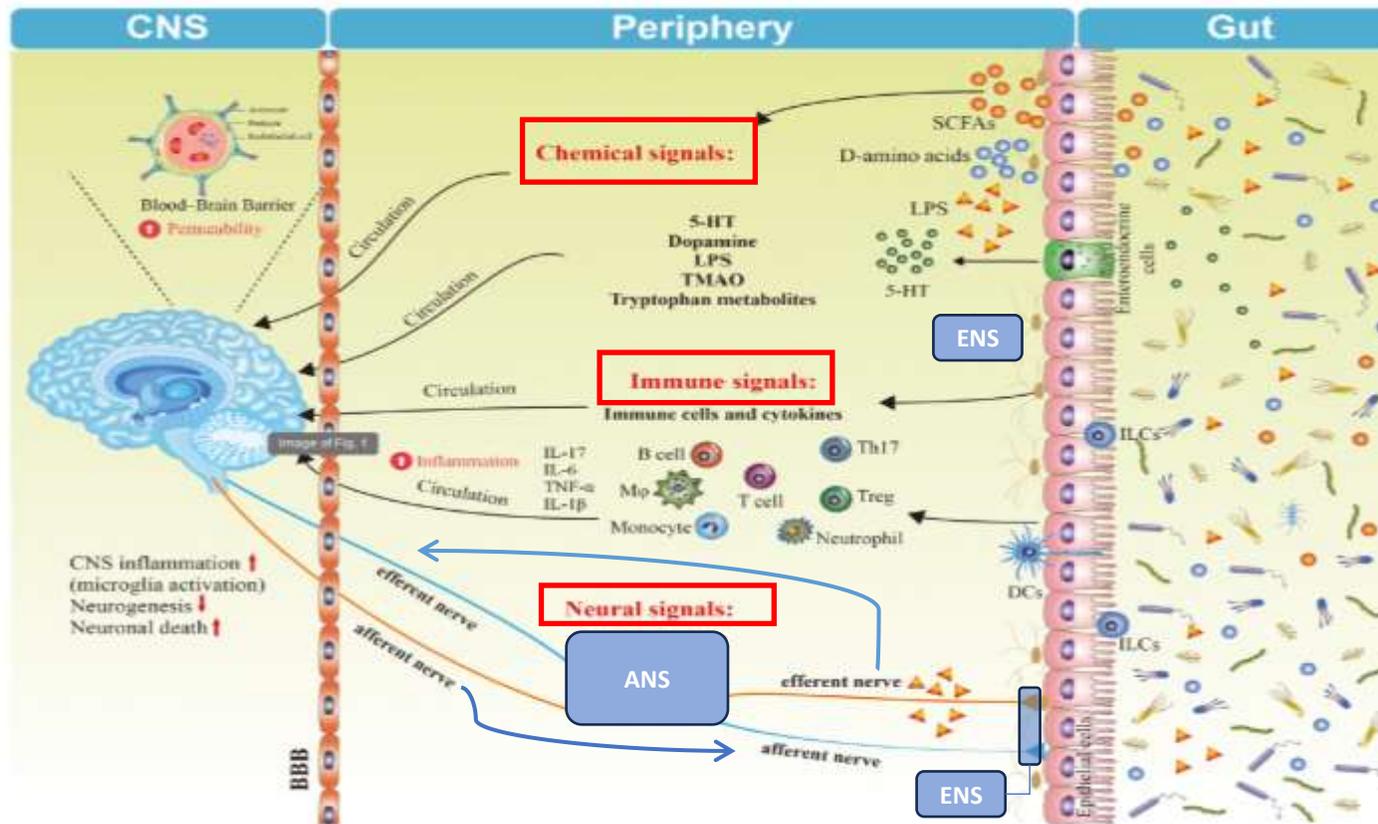


Asse Microbiota - Intestino – cervello microbiota Gut-Brain Axis (mGBA)



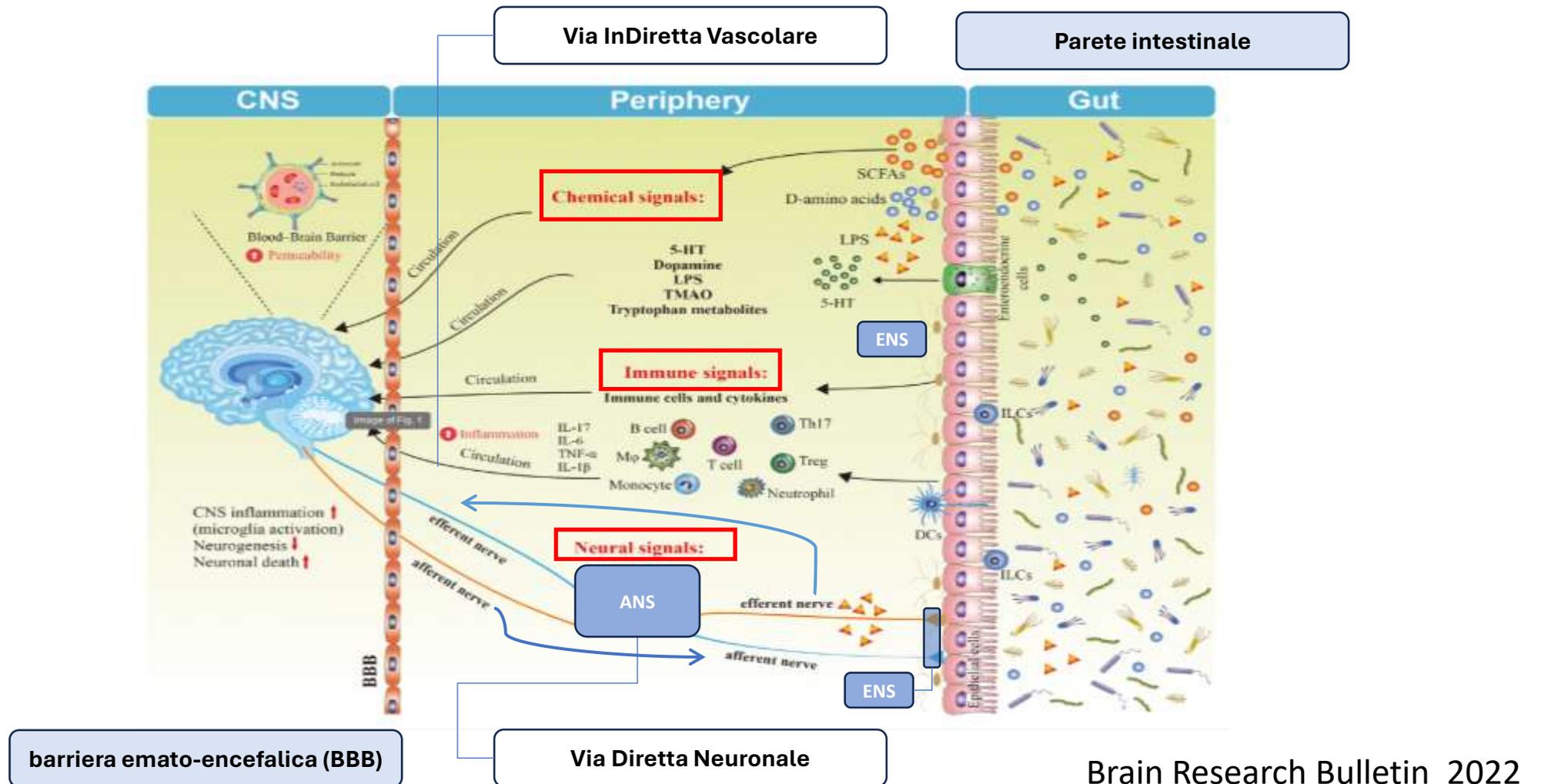
Asse Microbiota - Intestino – cervello microbiota Gut-Brain Axis (mGBA)

Parete intestinale



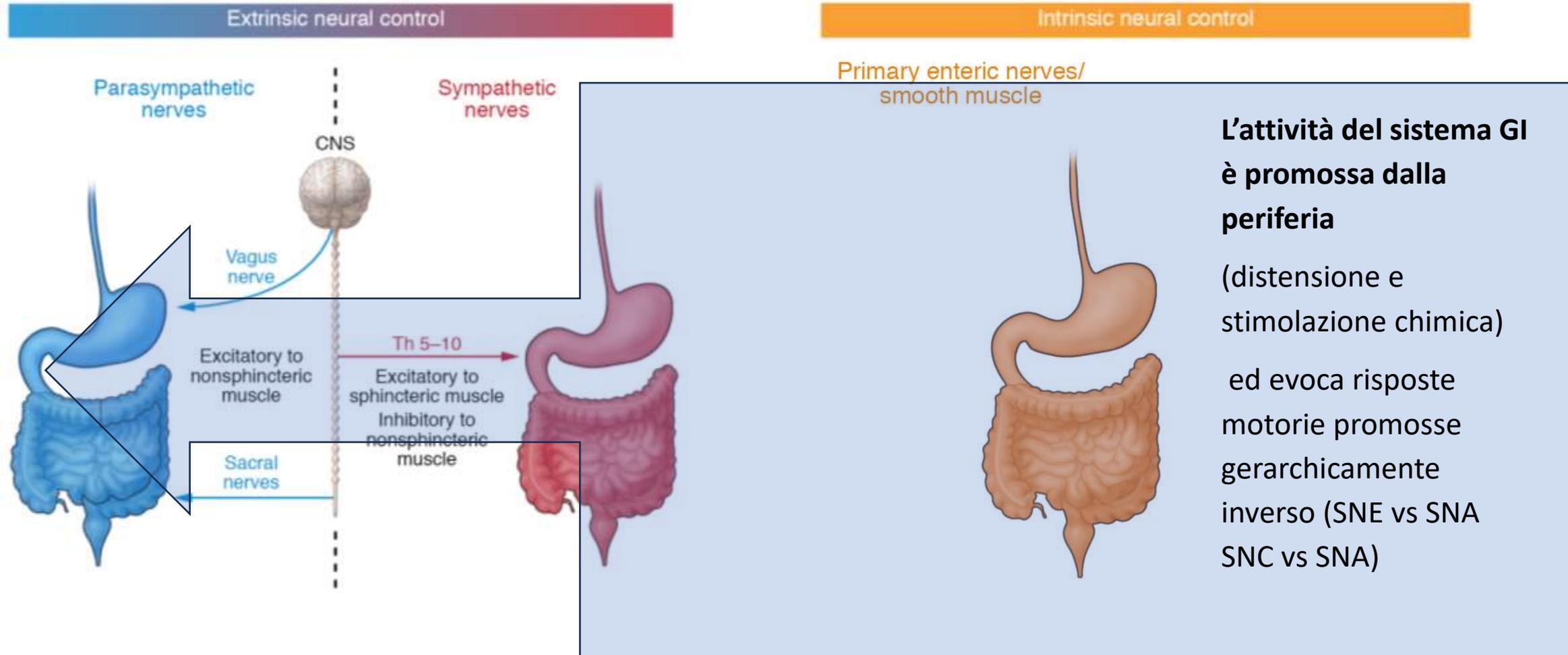
barriera emato-encefalica (BBB)

Asse Microbiota - Intestino – cervello microbiota Gut-Brain Axis (mGBA)



Asse Microbiota - Intestino – cervello

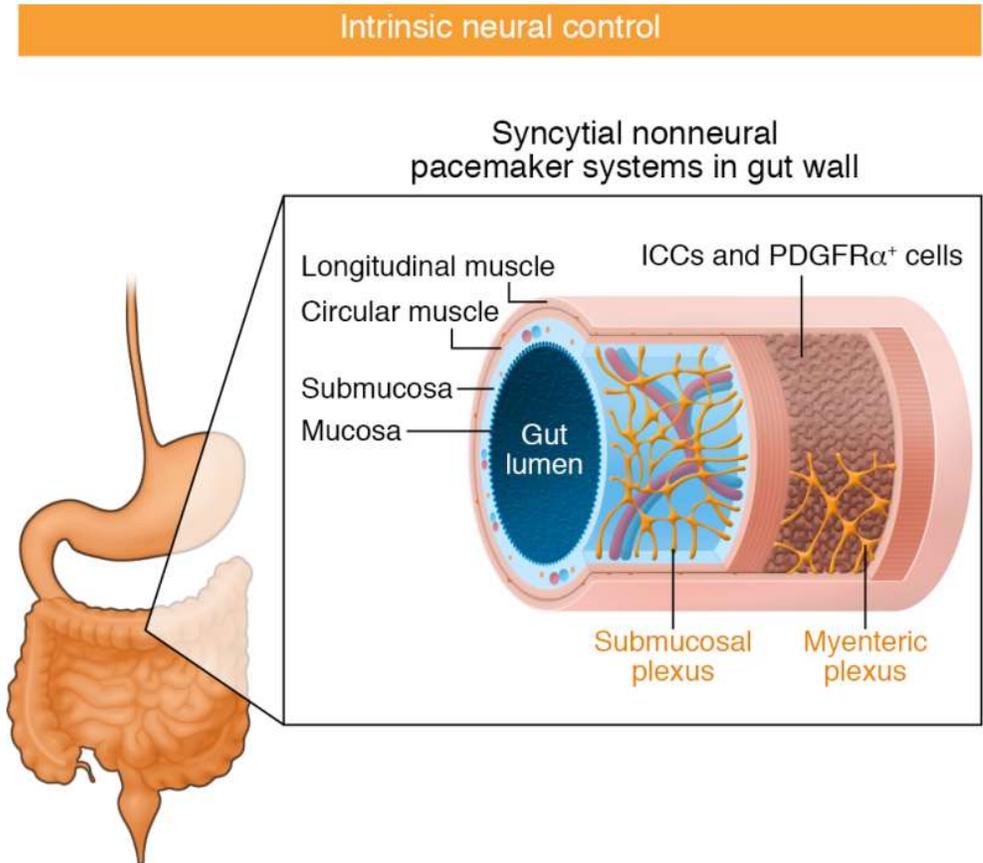
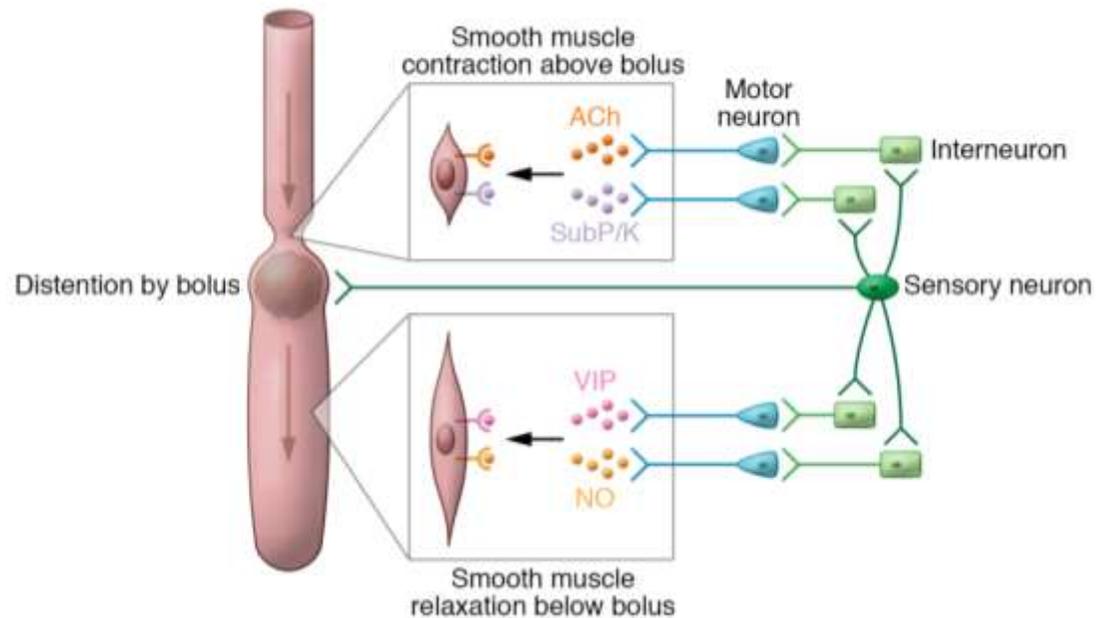
Sistema Nervoso Simpatico e Metasimpatico



Asse Microbiota - Intestino – cervello

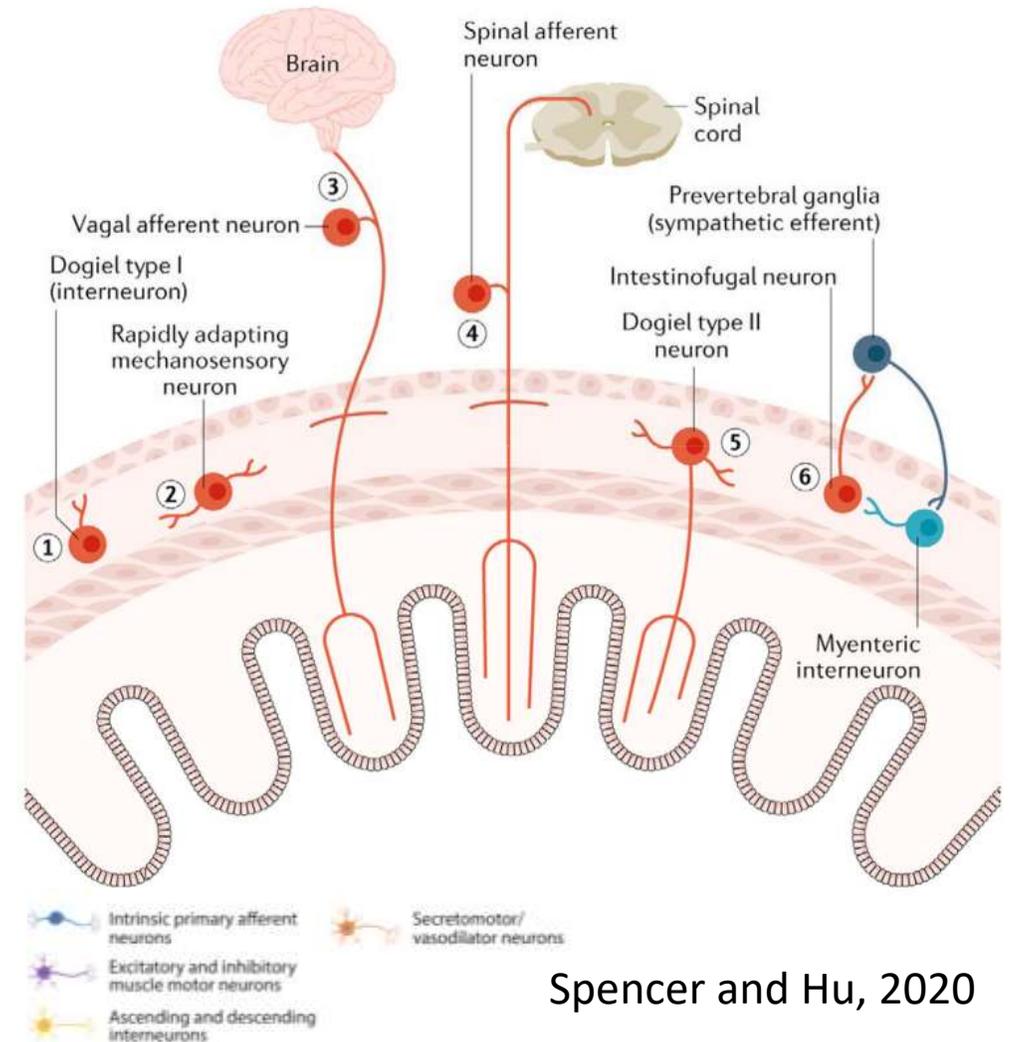
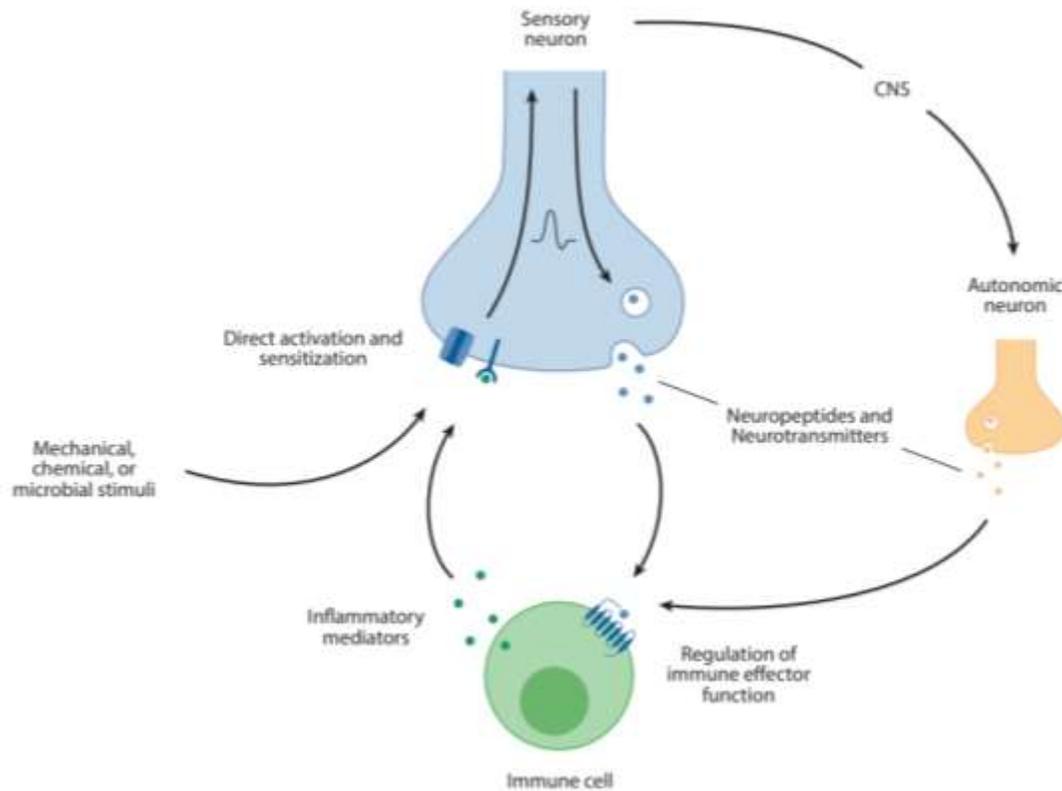
Attivazione Afferente Motoria Meccanica

Attività Motoria Evocata



Asse Microbiota - Intestino – cervello

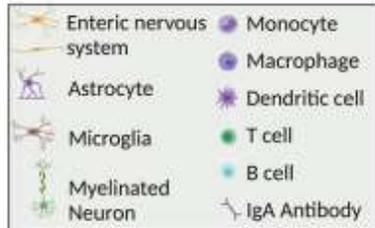
Attivazione Afferente Infiammatoria/Infettiva



Spencer and Hu, 2020

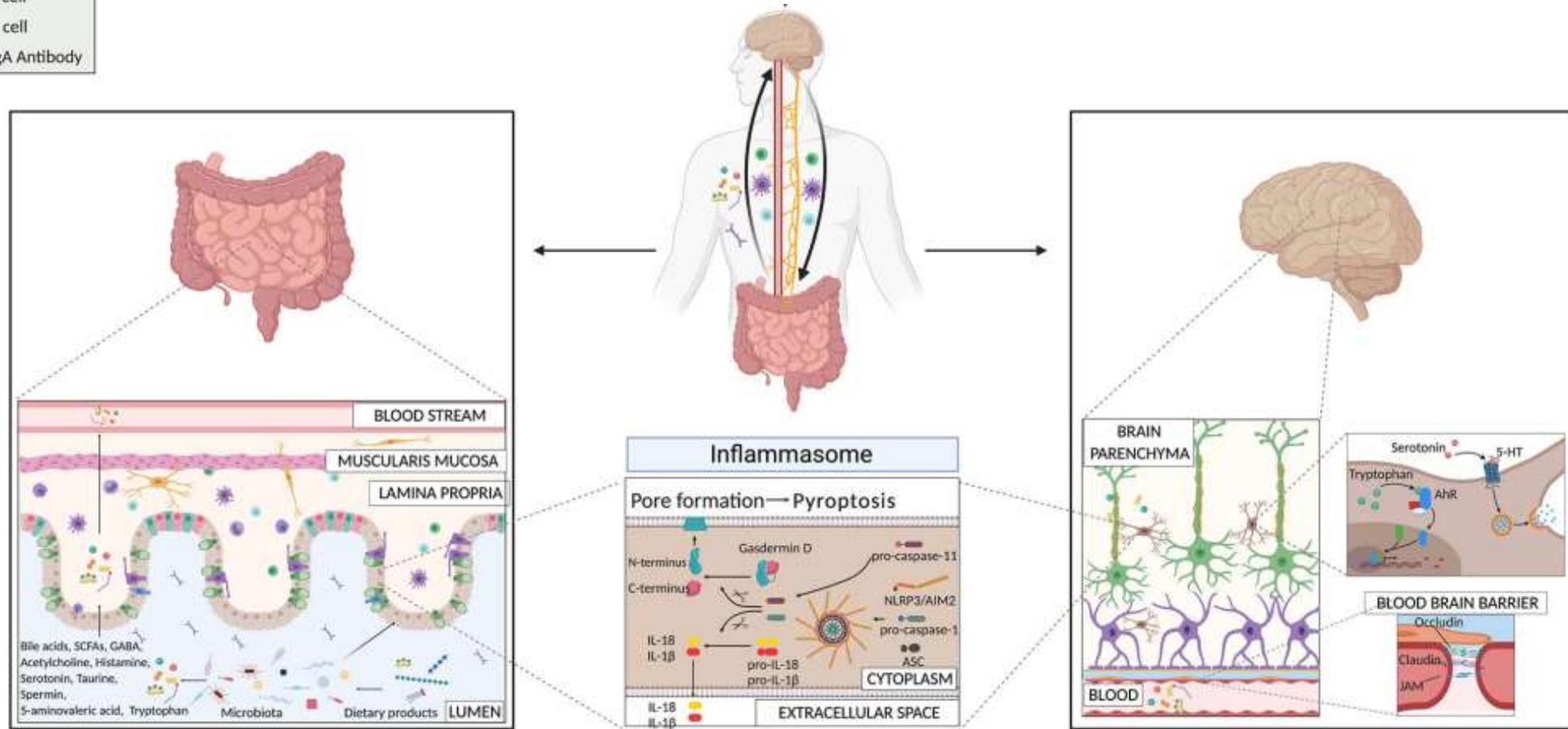
Asse Microbiota - Intestino – cervello

Attivazione Afferente da Disbiosi (alterazione microbica intestinale)



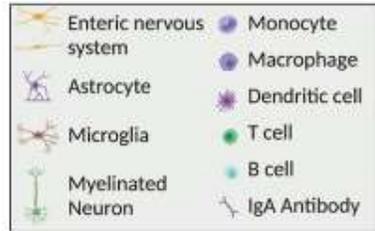
Healthy Gut-Brain Axis

- Synapse Formation
- Calcium signaling
- Microglia Differentiation
- Cognition
- Learning
- Memory
- Mood
- Locomotion
- Eating behavior



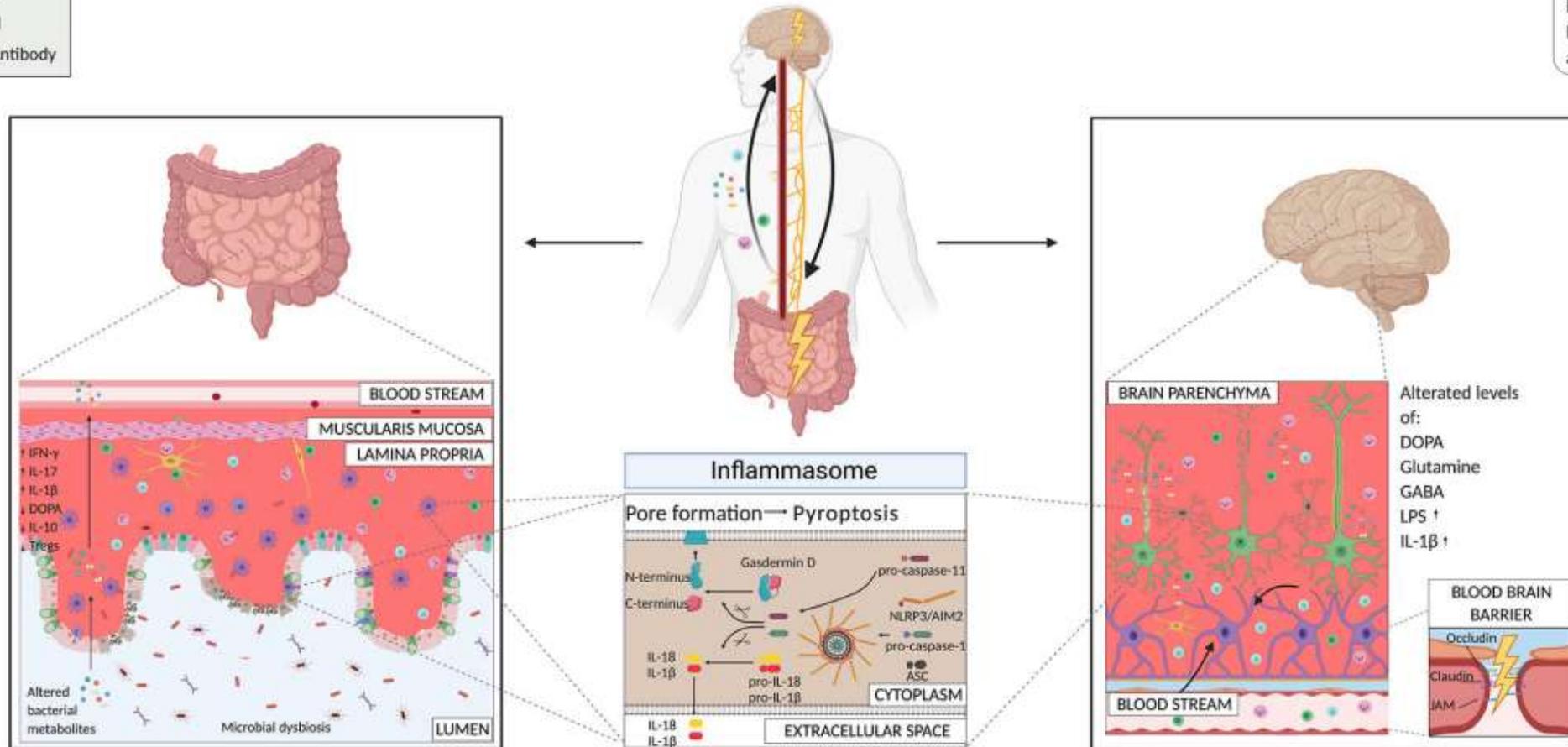
Asse Microbiota - Intestino – cervello

Attivazione Afferente da Disbiosi (alterazione microbica intestinale)



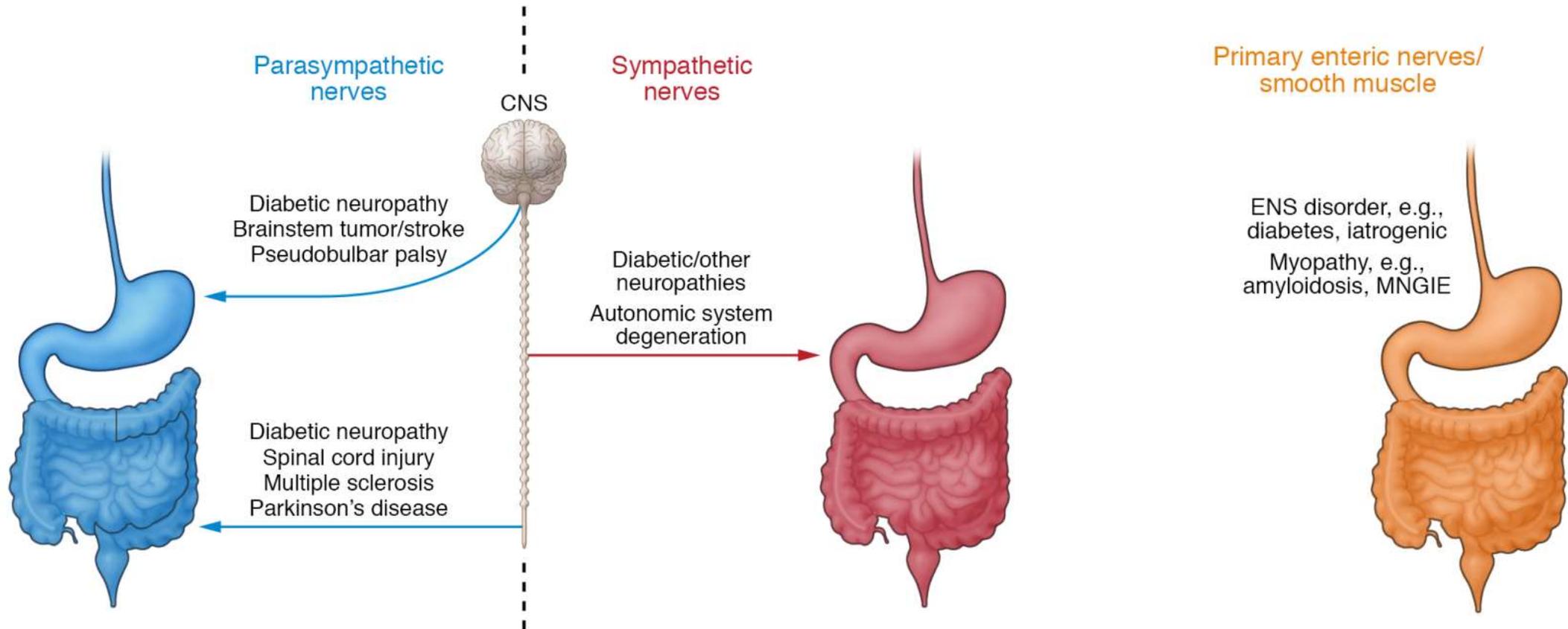
Disturbed Gut-Brain Axis

- Diseases
- Multiple Sclerosis
 - Alzheimer's disease
 - Parkinson's disease
 - Neuropsychiatric disorders and others



Asse Microbiota - Intestino – cervello

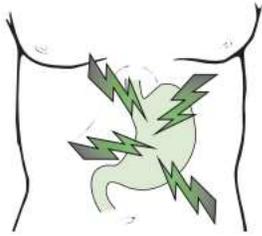
Attivazione 'Top-Down' (patologica)



La disfunzione gastrointestinale nella sclerosi multipla

- Complessità del rapporto Intestino-cervello:
 - 3 attori principali
 - Controllo neuro-endocrino motorio
 - omeostasi infiammatoria
- Disturbi Gastro-Enterici e disfunzione vegetativa nella Sclerosi Multipla
- Percorso diagnostico nell'Intestino Neurogeno
- Cenni: gestione del disturbo gastro-enterico nella Sclerosi Multipla

Intestino Neurogeno



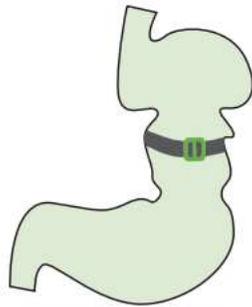
Dolore epigastrico



Bruciore epigastrico



Ripienezza post-prandiale



Sazietà precoce

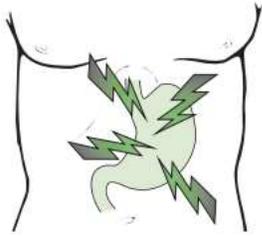
LA DISPEPSIA FUNZIONALE [definizione gastroenterologica]

espressione della dismotilità intestinale autonoma, Secondo i criteri gastroenterologici di Roma IV 2019 è definita dalla presenza di uno o più dei quattro sintomi cardinali

- . dolore o . bruciore epigastrico
- . pesantezza post-prandiale
- . sazietà precoce

non associati a patologia organica sistemica o metabolica, che si presentano da più di 6 mesi

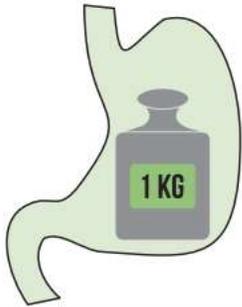
Intestino Neurogeno



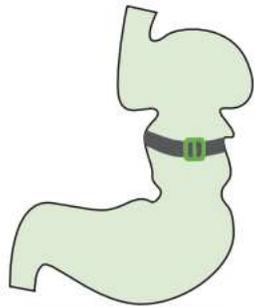
Dolore epigastrico



Brucciore epigastrico



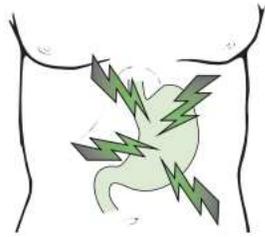
Ripienezza post-prandiale



Sazietà precoce

Esofago	Stomaco	Intestino tenue	Colon	Ano-retto
<ul style="list-style-type: none">• Difficoltà di deglutizione (disfagia)• Dolore toracico retrosternale• Rigurgito• Pirosi	<ul style="list-style-type: none">• Nausea e vomito• Dispepsia• Epigastralgia	<ul style="list-style-type: none">• Dispepsia• Distensione/ gonfiore addominale	<ul style="list-style-type: none">• Dolore addominale• Stipsi• Diarrea• Distensione/ gonfiore addominale• Flatulenza/ meteorismo	<ul style="list-style-type: none">• Sforzo evacuativo• Evacuazione frazionata incompleta• Incontinenza e/o encopresi

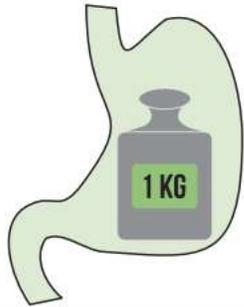
Intestino Neurogeno



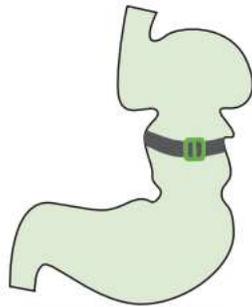
Dolore epigastrico



Brucciore epigastrico



Ripienezza post-prandiale



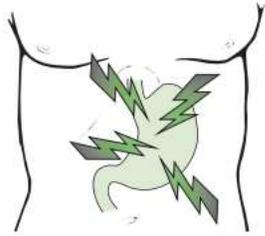
Sazietà precoce

Functional Gastro-Intestinal Disorders, FGIDs)

Sono disturbi funzionali dell'interazione tra intestino e cervello definiti dalla presenza di sintomi GI correlati a una combinazione variabile di disturbi della motilità, ipersensibilità viscerale e alterata funzione immune e mucosale, alterato microbiota intestinale e alterata elaborazione del SNC in presenza di fattori psicosociali, genetici e ambientali predisponenti

- 22 FGIDs, che interessano tutto il tratto gastrointestinale a vari livelli, compreso l'esofago, lo stomaco, il dotto biliare e l'intestino;
- Il FGID più comune e più studiato è la sindrome dell'intestino irritabile (dolore addominale associato ad abitudini intestinali alterate con diarrea, stipsi o alternanza).
- Altri FGIDs frequenti includono il reflusso gastroesofageo senza esofagite spesso resistente a terapia, la dispepsia funzionale, il gonfiore addominale cronico e il dolore addominale funzionale, la stitichezza o la diarrea cronica funzionale.

Intestino Neurogeno



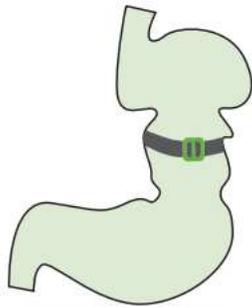
Dolore epigastrico



Bruciore epigastrico



Ripienenza post-prandiale



Sazietà precoce

Le disfunzioni gastrointestinali

sono molto comuni nei pazienti con SM. **fino al 60-70%** dei Pazienti

Disfunzioni gastrointestinali superiori

Dispepsia e reflusso gastroesofageo 30-40%

Gastroparesi: 15-20%

Disfunzioni gastrointestinali inferiori

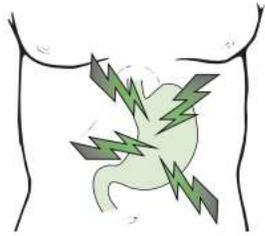
Stitichezza: 40-50%

Incontinenza fecale: 25-30%

Diarrea e sindrome dell'intestino irritabile

(diarrea intermittente e dolore addominale): 20-30

Intestino Neurogeno



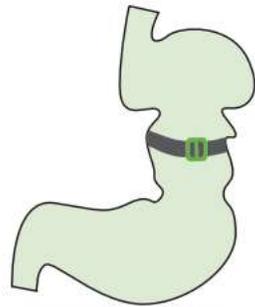
Dolore epigastrico



Bruciore epigastrico



Ripienezza post-prandiale



Sazietà precoce

Le disfunzioni gastrointestinali

sono molto comuni nei pazienti con SM. **fino al 60-70%** dei Pazienti

Disfunzioni gastrointestinali superiori

Dispepsia e reflusso gastroesofageo 30-40%

Gastroparesi: 15-20%

Disfunzioni gastrointestinali inferiori

Stitichezza: 40-50%

Incontinenza fecale: 25-30%

Diarrea e sindrome dell'intestino irritabile

(diarrea intermittente e dolore addominale): 20-30

Impatto sulla Qualità della Vita

Correlazione con la gravità della SM

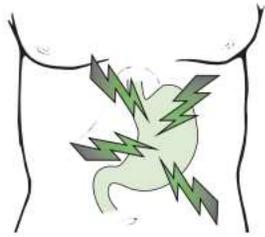
Impatto sull'Aderenza alla Terapia

(ipotizzato essere segno precoce)

Impatto della disfunzione autonoma sull'efficacia della terapia per la Sclerosi Multipla

- - Assorbimento dei farmaci: Le disfunzioni gastrointestinali possono alterare l'assorbimento dei farmaci, specialmente quelli assunti per via orale, riducendo la loro efficacia terapeutica.
 - - Intolleranza del paziente ai farmaci: Nausea, diarrea e altri disturbi gastrointestinali possono portare a intolleranza ai trattamenti specifici per la SM (come i Disease Modifying Therapies - DMTs) o a farmaci sintomatici, causando una riduzione dell'aderenza o l'interruzione della terapia.
 - - Interferenza con la gestione medica della malattia: La presenza di sintomi gastrointestinali può complicare il monitoraggio clinico e l'adeguamento terapeutico, portando a un peggior controllo della malattia e un aumento delle ricadute o della progressione della disabilità.
-

Intestino Neurogeno



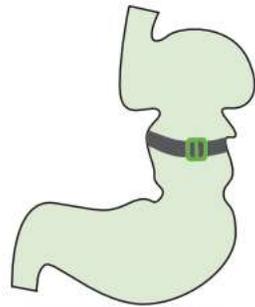
Dolore epigastrico



Brucciore epigastrico



Ripienezza post-prandiale

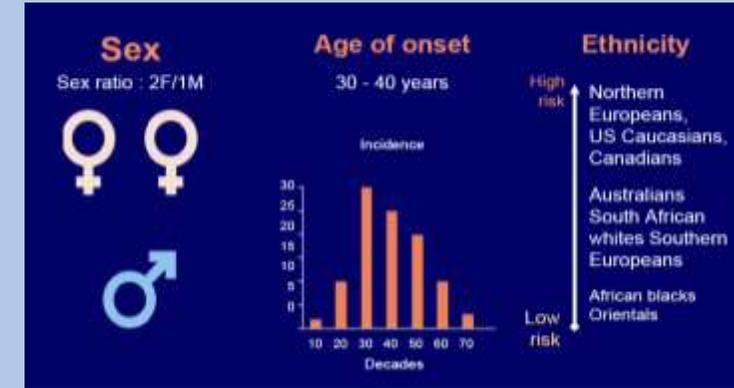
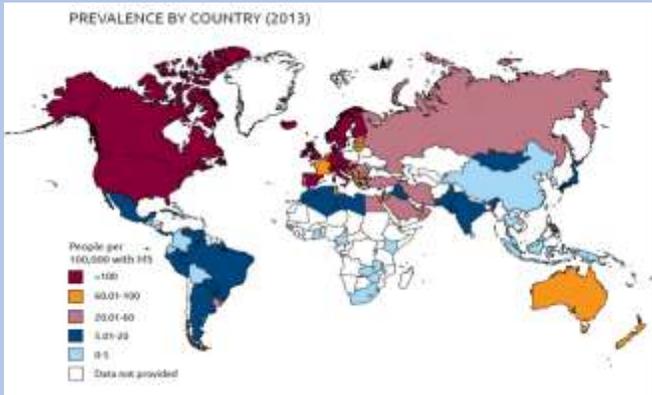


Sazietà precoce

Tabella 11.5 Malattie neurologiche estrinseche con dismotilità intestinale

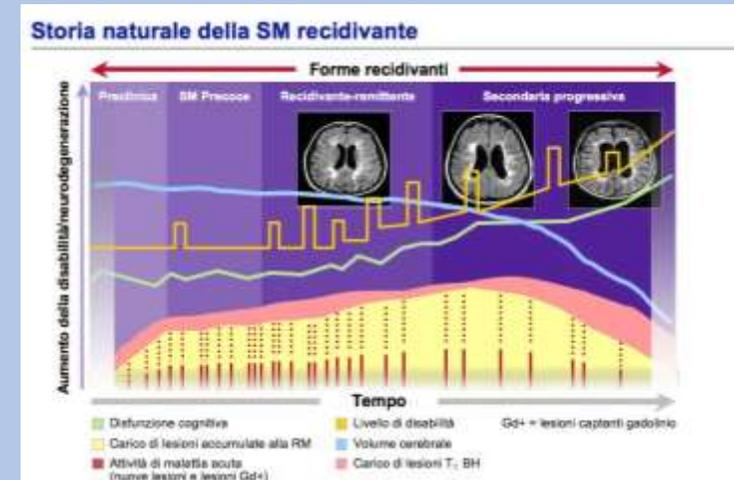
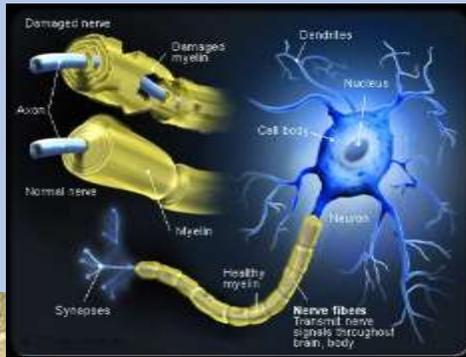
Malattie dell'encefalo	<ul style="list-style-type: none"> • Ictus • Trauma cranico • Sindrome neuro-cognitiva ad esempio malattia di Alzheimer e di Parkinson • Atrofia multisistemica • Lesioni del tronco cerebrale
Denegazione del sistema autonomo	<ul style="list-style-type: none"> • Pandisautonomia • Disautonomia familiare • Ipotensione ortostatica idiopatica e insufficienza <u>autonomica</u> pura • Sindrome da tachicardia posturale ortostatica
Lesioni del midollo spinale	<ul style="list-style-type: none"> • Lesioni del midollo spinale • Sclerosi multipla • Neuromielite ottica
Neuropatia periferica	<ul style="list-style-type: none"> • Neuropatia periferica acuta; neuropatia periferica cronica (ad esempio diabete mellito; amiloidosi); neuropatia para-neoplastica; porfiria; neurofibromatosi • Lipomatosi del nervo • Neuropatia da HIV • Neuropatie autoimmuni Ab vs recettori neuronali
Malattie muscolari	<ul style="list-style-type: none"> • Distrofie muscolari di Duchenne/Becker; distrofie • Polimiosite e dermatomiosite • Mitocondriopatia encefalomiopatia neurogastrointestinale, distrofia miotonica di tipo 1

LA SCLEROSI MULTIPLA



malattia neurodegenerativa cronica del sistema nervoso centrale, caratterizzata da infiammazione, demielinizzazione e neurodegenerazione, che colpisce circa 2,8 milioni di persone in tutto il mondo, con un'incidenza più alta tra i giovani adulti e una prevalenza maggiore nelle donne rispetto agli uomini.

Si manifesta tipicamente con episodi di disfunzione neurologica, che riflettono il coinvolgimento multifocale del SNC. Questi episodi possono colpire varie funzioni motorie, sensoriali, cognitive e autonome.



La disfunzione autonoma GI causa scompenso vegetativo nei pazienti con sclerosi multipla

- Trattamento efficace della disfunzione intestinale:
 - - migliora la qualità della vita;
 - - riduce l'incidenza delle Infiammazioni/infezione gastro-urologiche;
 - - riduce i costi dell'assistenza sanitaria.
- Ruolo dell'asse microbioma-intestino-cervello (mBGA) nella SM:
 - Alterazioni nel microbioma intestinale per cui la disbiosi intestinale possa influenzare la permeabilità della barriera intestinale e della BEE, contribuendo alla neuroinfiammazione;
 - danno demielinizzante nel Sistema Nervoso Centrale in aree vegetative;
 - disfunzione del Sistema Nervoso Autonomo (Concomitano disfunzione autonoma di altri distretti corporei) e può coinvolgere entrambi i classici compartimenti funzionali (motorio e sensitivo);

La disfunzione gastrointestinale nella sclerosi multipla

- Complessità del rapporto Intestino-cervello:
 - 3 attori principali
 - Controllo neuro-endocrino motorio
 - omeostasi infiammatoria
- Disturbi Gastro-Enterici e disfunzione vegetativa nella Sclerosi Multipla
- Percorso diagnostico nell'Intestino Neurogeno
- Cenni: gestione del disturbo gastro-enterico nella Sclerosi Multipla

La diagnosi di disturbo della motilità gastrointestinale in corso di Sclerosi Multipla

	malattie neurologiche estrinseche quelle che determinano un deficit del controllo estrinseco GI			
Anamnesi e Storia Clinica	Farmaci - Anticolinergici; - Oppioidi; - Farmaci antispastici;		Comorbidità - Diabete Mellito; - Malattie tiroidee; - Sindrome dell'intestino irritabile (IBS); - Malattie infiammatorie intestinali (IBD);	
Disturbo Gastro-Intestinale	sintomi disautonomici - disfagia toracica (MRGE), - gastroparesi; - pseudo-ostruzione cronica intestinal; - costipazione; - disfunzione anale;	modalità di esordio - andamento cronico-neurodegenerativo, a carattere diffuso, lentamente progressivo, recidivante; - in forma subclinica;	sede del disturbo GI: Tratto Superiore - Gastroparesi; - MRGE; - Dispepsia funzionale Tratto Inferiore - Stitichezza cronica - Incontinenza fecale - IBS	Sintomi Associati a Disfunzione Autonoma Generale: - cardiologici; - uro-genitale; - cardiovascolare; - termoregolatore; - respiratorio; - pupillo-motore; - sudo-motorio

La diagnosi di disturbo della motilità gastrointestinale in corso di Sclerosi Multipla

	malattie neurologiche estrinseche quelle che determinano un deficit del controllo estrinseco GI		
	Red Flag		
	<ul style="list-style-type: none"> - Età >50 aa; - Familiarità per cancro gastrointestinale superiore/inferiore o per malattie infiammatorie croniche intestinali; - Elevati fattori di rischio per cancro; pregresso cancro gastricocolico e/o chirurgia gastrica/colica - Sanguinamento gastrointestinale; - Sintomi recente insorgenza (febbre, calo ponderale progressivo e non intenzionale, disfagia progressiva/odinofagia, vomito persistente, stipsi); - Alterazioni ematochimiche (anemia sideropenica); - Massa epigastrica/addominale palpabile; 		
Esame Fisico e Segni Associati	Obiettività gastroenterologica	Riflessi e Sensibilità	Sintomi Sistemici
	<ul style="list-style-type: none"> - Esame addominale; - Esame neurologico; (esame rettale) 		
Test Diagnostici Spec.			
	condizioni preesistenti non modificabili:	condizioni potenzialmente modificabili:	
	<ul style="list-style-type: none"> - condizioni ereditarie; - invecchiamento; 	<ul style="list-style-type: none"> - iatrogene; - tossico-alimentari; - malattie non neurologiche; 	

Esami strumentali per la diagnosi di dismotilità del sistema gastro-Enterico

Test di prima linea

Esofagogastroduodenoscopia; anoscopia/colonscopia; colon-TC; Rx clisma opaco

Successivi approfondimenti

Test radiologici (RX video-fluoro-scopia; svuotamento gastrico scintigrafico; studio tempo di transito intestinale; defecografia o defeco-RMN)

Test funzionali/metabolici (manometria esofagea, gastro-duodenale, ano-rettale ad alta risoluzione; test espulsione palloncino; wireless motility capsule; fibrolaringoscopia)

Breath test all'idrogeno e al metano

La disfunzione gastrointestinale nella sclerosi multipla

- Complessità del rapporto Intestino-cervello:
 - 3 attori principali
 - Controllo neuro-endocrino motorio
 - omeostasi infiammatoria
- Disturbi Gastro-Enterici e disfunzione vegetativa nella Sclerosi Multipla
- Percorso diagnostico nell'Intestino Neurogeno
- Cenni: gestione del disturbo gastro-enterico nella Sclerosi Multipla

Strategie terapeutiche

trattamento della disfunzione gastrointestinale nella SM

- obiettivi terapeutici principali:
 - miglioramento dei sintomi
 - ottimizzazione della qualità della vita
 - prevenzione delle complicanze

Strategie terapeutiche trattamento della disfunzione gastrointestinale nella SM

- **obiettivi terapeutici principali:**

- Adeguata terapie di base di malattia:
 - immunosoppressive e immunomodulanti;

- Terapia default:
 - ripristino della normale idratazione,
 - adeguata alimentazione e stile di vita,
 - trattamenti farmacologici e nutraceutici sintomatici;

- Terapie avanzate:
 - interventi invasivi come la neuromodulazione e la stimolazione elettrica del nervo sacrale
 - tossina botulinica
 - biofeedback,

- Terapie in fase di studio:
 - Terapie basate sul microbioma (Prebiotici, probiotici e trapianti di microbiota fecale),
 - nuove terapie cellulari (Le cellule staminali mesenchimali e le terapie geniche)

miglioramento dei sintomi

ottimizzazione della qualità della vita

prevenzione delle complicanze

Strategie terapeutiche

trattamento della disfunzione gastrointestinale nella SM

- **Diete e infiammazione:** Diete ricche di grassi saturi e zuccheri raffinati possono promuovere una disbiosi e aumentare l'infiammazione sistemica, contribuendo alla progressione della malattia demielinizzante. Al contrario, diete ricche di fibre e antiossidanti possono favorire una flora intestinale benefica e ridurre l'infiammazione.
- **Produzione di neurotrasmettitori e metaboliti attivi:** Il microbiota intestinale produce neurotrasmettitori (come serotonina e GABA) e altri metaboliti che influenzano il sistema nervoso centrale. Questi composti possono avere effetti diretti o indiretti sulla neuroinfiammazione e sulla neurodegenerazione.

terapeutiche sono in fase di sviluppo:

- Composti a Piccole Molecole:
 - **Probiotici e Prebiotici:** L'uso di probiotici e prebiotici può aiutare a ristabilire un equilibrio sano del microbiota intestinale, potenzialmente riducendo l'infiammazione e migliorando i sintomi gastrointestinali e neurologici.
 - **Metaboliti del Microbiota:** Composti derivati dal microbiota, come gli SCFA, sono studiati per il loro potenziale effetto antinfiammatorio e neuroprotettivo.
 - Terapia Genica:
 - **Modulazione del Microbioma:** Tecniche di terapia genica potrebbero essere utilizzate per modificare il microbioma intestinale in modo da ridurre l'infiammazione e migliorare la funzione cerebrale.
 - **Targeting dei Pathways Immunitari:** Interventi genetici per modulare le risposte immunitarie periferiche e centrali in relazione al microbiota possono offrire nuove opportunità per la gestione della SM.
-

Principali sindromi da disfunzione autonoma tratto superiore gastrointestinale

Presentazione clinica	Meccanismo neurologico	Diagnosi/valutazione	Gestione
Disfagia orofaringea	Muscoli scheletrici faringei; motoneurone inferiore (ad es. poliomielite bulbare o paralisi pseudobulbare) o muscolo (ad es. SLA, miastenia grave)	Esame fisico: Dentizione; movimento dell'ugola (IX e X nervi cranici); Esame strumentale: Videofluoroscopia; manometria esofagea ad alta frequenza; FLS	Supporto nutrizionale; Prevenzione dell'aspirazione polmonare
Disfagia toracica, MERG	Denervazione vagale; malattia della muscolatura liscia	Esame strumentale: Videofluoroscopia; FLS; manometria esofagea ad alta frequenza; impedenziometria PH delle 24 ore	Procinetici; Antiacidi
Dispepsia nausea vomito (gastroparesi)	Denervazione vagale mienterica; Farmaci iatrogeni (narcotici, agonisti del GLP-1)	Esame strumentale: Test di svuotamento gastrico (scintigrafia/GEBT); Manometria GD Autotest	Supporto nutrizionale e di idratazione; Terapia procinetica e antiemetici nei pazienti refrattari; Alimentazione tramite piloro-miotomia; Sonda nasogastrica; PEG
...			

Principali sindromi da disfunzione autonoma tratto superiore gastrointestinale

Presentazione clinica	Meccanismo neurologico	Diagnosi/valutazione	Gestione
Disfagia toracica, MERG	Denervazione vagale; malattia della muscolatura liscia	Esame strumentale: Videofluoroscopia; FLS; manometria esofagea ad alta frequenza; impedenziometria PH delle 24 ore	Inibitori Pompa Protonica; Procinetici; Antiacidi
Dispepsia nausea vomito (gastroparesi)	Denervazione vagale mienterica; Farmaci iatrogeni (narcotici, agonisti del GLP-1)	Esame strumentale: Test di svuotamento gastrico (scintigrafia/GEBT); Manometria GD Autotest	Supporto nutrizionale e di idratazione; Terapia procinetica e antiemetici nei pazienti refrattari; Alimentazione tramite piloro-miotomia; Sonda nasogastrica; PEG
Dolore addominale; distensione/sazietà; nausea/vomito; diarrea e/o stitichezza intrattabile; malassorbimento (pseudo-ostruzione intestinale cronica)	I wander Denervazione mienterica Farmaci iatrogeni (narcotici, agonisti del GLP-1)	Esame obiettivo: EO addome; E. R.; segni clinici miopatia/neuropatia Esame strumentale: EMG (miopatia/neuropatia); Test di svuotamento gastrico (scintigrafia/GEBT); Manometria GD	Procinetici per gastroparesi + nutrizione enterale o parenterale; Trattamento della proliferazione batterica dell'intestino tenue correlata alla malattia miopatica; Trapianto di intestino tenue

Principali sindromi da disfunzione autonoma tratto inferiore gastrointestinale

Presentazione clinica	Meccanismo neurologico	Diagnosi/valutazione	Gestione
Stipsi	Parasimpatico vagale o sacrale; Denervazione mienterica	Esame fisico: EO addome; E.R.; segni clinici di neuropatia associata o malattia spinale Esame strumentale: Manometria anorettale HR con espulsione del palloncino; Tempi di transito del colon Vedi nota del testo	Dieta; Lassativi osmotici Secretori o procinetici; Riabilitazione del pavimento pelvico; TAI (irrigazione transanale); Raramente colectomia o colostomia
Incontinenza fecale	Nervi pelvici; Radici sacrali; Lesione della cauda equina e del midollo spinale; pavimento pelvico e sfinteri anali	Esame fisico: Esplorazione rettale Esame strumentale: Manometria anorettale HR EMG (miopatia/neuropatia)	Farmaci; Dieta; Riabilitazione del pavimento pelvico; Igiene e cura della pelle; TA; Ricostruzione dello sfintere e raramente colostomia o ileostomia
Diarrea passiva / incontinenza	Perdita del controllo inibitorio simpatico (può manifestarsi con l'attività motoria intestinale, inclusa la diarrea)	Esame fisico: Esame dell'addome Esplorazione rettale Esame strumentale: Esame chimico/fisico e colturale e parassitologico delle feci; Colonscopia con ileoscopia + esofagoduodenoscopia con biopsia; Manometria anorettale; Esami di laboratorio (ad es. celiachia, enzimi pancreatici, distiroidismo);	Farmaci; Dieta; Riabilitazione del pavimento pelvico; Igiene e cura della pelle; TAI; Ricostruzione dello sfintere e raramente colostomia o ileostomia

Trattamento della dispepsia funzionale nella dismotilità intestinale con **nutraceutici**

Nutraceutico	Meccanismo d'azione	Indicazione clinica	Controindicazioni / Avvertenze
Fibra alimentare	Aumenta il volume delle feci e stimola la peristalsi, migliorando il transito intestinale e riducendo il tempo di permanenza nel colon.	Stipsi funzionale e rallentato transito intestinale	Non indicata in caso di occlusione intestinale o infiammazioni acute intestinali
Estratti di carciofo	Stimola la secrezione biliare e la motilità intestinale, migliorando la digestione dei grassi e la funzione epatobiliare.	Dispepsia biliare e rallentamento digestivo	Evitare in pazienti con calcoli biliari o ostruzione delle vie biliari
Oli essenziali (menta, zenzero)	Azione antispasmodica sul sistema neurovegetativo e rilassamento della muscolatura liscia gastrointestinale; stimolazione della secrezione gastrica.	Nausea, disturbi digestivi leggeri	Non raccomandato in pazienti con reflusso gastroesofageo o ulcera peptica
Probiotici	Modifica del microbiota intestinale, migliorando la motilità e riducendo l'infiammazione locale attraverso interazioni con il sistema nervoso enterico.	Disbiosi intestinale, gonfiore, irregolarità intestinale	Non indicati in pazienti immunocompromessi o con infezioni intestinali acute
Curcumina	Azione antinfiammatoria e modulante sul sistema nervoso enterico, migliorando la funzione gastrointestinale.	Dispepsia funzionale e infiammazione intestinale	Evitare in caso di calcoli biliari o ostruzione biliare

Trattamento della dispepsia funzionale nella dismotilità intestinale con **nutraceutici**

Sintomo	Azione	Principio Attivo
MRGE - Dispepsia	Iberis amara, Matricaria chamomilla, Carum carvi, Mentha piperita, Glycyrrhiza glabra, Melissa officinalis, Chelidonium majus, Silybum marianum, Angelica archangelica, Perilla, Zenzero, Melatonina, Alginato, Pectina, Carbenoxolone	Effetti mucoprotettivi; Effetti procinetici; Effetti antinfiammatori; Effetti enzimatici
Nausea - Vomito	Zenzero; Vitamina B6; Perilla	Effetto procinetico a livello gastro-duodenale; Fondamentale per la sintesi della serotonina; Effetti procinetici e antinfiammatori.
Diarrea	Probiotici; Diosmectide; Psillium/gomma di guar; Berberina	Colonizzano l'intestino ed entrano in competizione con agenti patogeni (batteri, virus e protozoi) responsabili di diarrea acuta e/o cronica (di tipo secretorio/infiammatorio); Argilla che ricopre la mucosa e la protegge aumentando la resistenza del muco e legandosi a patogeni, batteri, virus e tossine; Formanti massa; Azioni antimicrobiche, eubiotiche e antisecretive intestinali, riducono la motilità intestinale.
Stipsi	Senna; Cascara; Aloe; Lattulosio; Psillium	Lassativi antrachinonici; Lassativo osmotico; Formante massa
Gonfiore	Probiotici; Carbone vegetale	Entrano in competizione con il microbiota metanogeno; La porosità viene sfruttata per intrappolare sostanze e gas in modo da evitarne l'assorbimento o l'accumulo nell'apparato digerente

Trattamento della dispepsia funzionale nella dismotilità intestinale con **farmaci**

Classe farmacologica	Meccanismo d'azione	Indicazione clinica	Controindicazioni / Avvertenze
Procinetici dopaminergici (Domperidone, Metoclopramide)	Blocco dei recettori dopaminergici D2, aumentando la motilità gastrointestinale e riducendo nausea e vomito.	Dispepsia funzionale, nausea, vomito	Non indicati in pazienti con patologie cardiache o aritmie
Agonisti serotoninergici (Cisapride, Prucalopride)	Stimolazione dei recettori 5-HT4, aumentando la peristalsi e migliorando lo svuotamento gastrico e il transito intestinale.	Stipsi cronica, dispepsia	Evitare in pazienti con prolungamento del QT o patologie cardiache
Agonisti della motilina (Eritromicina)	Stimola i recettori della motilina, migliorando la contrazione della muscolatura liscia e il transito intestinale.	Dispepsia, rallentato svuotamento gastrico	Non indicato in pazienti con patologie epatiche o insufficienza renale
Colinergici (Betanecolo, Neostigmina)	Stimolazione diretta dei recettori muscarinici, aumentando la contrazione della muscolatura liscia e migliorando la motilità intestinale.	Rallentato transito intestinale	Evitare in pazienti con asma, ipertensione o ulcera peptica
Inibitori della acetilcolinesterasi (Levosulpiride)	Inibizione della degradazione dell'acetilcolina, con conseguente aumento della motilità gastrointestinale.	Dispepsia, reflusso gastroesofageo	Non indicato in pazienti con epilessia o disturbi extrapiramidali

Trattamento della dispepsia funzionale nella dismotilità intestinale con **farmaci**

Sintomo	Principio Attivo	Azione
MRGE – Dispepsia	Procinetici dopaminergici (Domperidone, Metoclopramide); Agonisti serotoninergici (Cisapride, Prucalopride); Agonisti della motilina (Eritromicina); Colinergici (Betanecolo, Neostigmina)	Blocco dei recettori dopaminergici D2, aumento della motilità gastrointestinale, riduzione di nausea e vomito; Stimolazione dei recettori serotoninergici 5-HT4, promozione della peristalsi e dello svuotamento gastrico; Stimolazione dei recettori della motilina per incrementare la contrazione della muscolatura liscia; Stimolazione diretta dei recettori muscarinici con aumento della contrazione della muscolatura liscia.
Nausea – Vomito	Procinetici dopaminergici (Domperidone, Metoclopramide); Antiemetici serotoninergici (Ondansetron)	Blocco dei recettori dopaminergici D2 con riduzione del vomito; Blocco dei recettori serotoninergici 5-HT3 a livello centrale, riducendo la nausea e il vomito, particolarmente in contesti di chemio o radioterapia.
Diarrea	Antidiarroici (Loperamide, Racecadotril)	Riduzione della motilità intestinale attraverso il blocco dei recettori oppioidi intestinali (Loperamide); Inibizione delle encefalinasi (Racecadotril), riducendo le secrezioni intestinali e prevenendo la perdita di fluidi nel lume intestinale.
Stipsi	Lassativi osmotici (Lattulosio); Procinetici serotoninergici (Prucalopride); Formanti massa (Psillio); Lassativi irritanti (Bisacodile)	Attrazione di acqua nell'intestino, ammorbidimento delle feci (Lattulosio); Stimolazione dei recettori serotoninergici 5-HT4, aumentando la motilità intestinale (Prucalopride); Formazione di massa fecale per stimolare il transito intestinale (Psillio); Stimolazione diretta della muscolatura liscia intestinale attraverso irritazione della mucosa (Bisacodile).
Gonfiore	Antiflatulenti (Simeticone); Procinetici dopaminergici (Domperidone)	Riduzione della tensione superficiale delle bolle di gas intrappolate, favorendo la loro eliminazione (Simeticone); Aumento della motilità gastrointestinale, facilitando lo svuotamento dello stomaco e riducendo il gonfiore (Domperidone).

In CONCLUSIONE

Disturbo neuro-motorio intestinale in corso di Sclerosi Multipla:

- Ruolo asse Microbiota - Intestino – cervello (attivazione afferente) nella progressione di malattia (analogamente ad altre patologie neurodegenerative);
- Disturbi autonomici estrinseci (SNA) del sistema gastro-enterico di malattia (anche di altri distretti corporei, i.e. cardiologico ed urologico);
- Gestione complessa che richiede competenze specifiche (equipe);
- Il percorso diagnostico con riconoscimento precoce è importante per garantire l'inizio precoce di trattamenti conservativi o farmacologici mirati che, comunque, al momento sono limitati (anche prevenzione di complicanze)
- I test vegetativi in generale possono monitorare il corso della disautonomia e la risposta al trattamento anche se quelli specifici GI sono al momento e in linea di massima esami di nicchia di competenza gastroenterologica, indicati per casi più gravi.
- Trattamento per l'intestino neurogeno buone prospettive future, al momento è ancora di tipo sintomatico;
- Stipsi, ripristino della normale idratazione, adeguata alimentazione e modificazione dello stile di vita; armonizzazione personalizzata dei trattamenti farmacologici.

In CONCLUSIONE

Disturbo neuro-motorio intestinale in corso di Sclerosi Multipla:

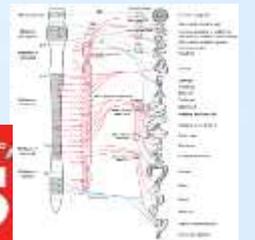
In sintesi, i disturbi gastrointestinali nella sclerosi multipla rappresentano una sfida significativa per il medico e un'attenzione particolare al ruolo del SNC e del midollo spinale nel controllo autonomico delle funzioni intestinali.

L'impatto sulla qualità della vita dei pazienti è notevole, con sintomi come l'incontinenza fecale e la costipazione che sono tra i più invalidanti.

NO nella Sclerosi Multipla



Focus



...O forse è proprio lui il primo?



Grazie