SISC

Giornale delle Cefalee

PERIODICO SCIENTIFICO E DI INFORMAZIONE DELLA SOCIETA' ITALIANA PER LO STUDIO DELLE CEFALEE

Anno XVI • N. 1 • Maggio 2020

SOMMARIO

1 EDITORIALE
Un semplice grazie
Domenico Cassano

1 La consapevolezza di emicrania e il falso mito diagnostico dell'artrosi cervicale in Italia
Eugenia Rota, Riccardo Zucco, Simona Guerzoni, Maria Michela Cainazzo, Luigi Alberto Pini, Teresa Catarci, Franco Granella

3 Asse intestino-cervello: implicazioni del microbiota intestinale nella patogenesi dell'emicrania
Gerardo Nardone

5 LETTERE AL DIRETTORE
Il ruolo del Territorio nella gestione delle cefalee
Giovanna Trevisi

6 EVENTI
La giornata nazionale del mal di testa al tempo di Covid-19

EDITORIALE

Un semplice grazie

di Domenico Cassano

La gratitudine, magistralmente definita "la memoria del cuore", rappresenta un sentimento generalmente poco esibito. Purtuttavia, parafrasando J. J. Rousseau, essa diventa "un dovere che va reso" se il destinatario è il *nostro* Carlo Lisotto, che lascia la Direzione scientifica del giornale perché versa in un delicato momento della sua esistenza.
Egli rappresenta un *unicum* nel nostro panorama societario perché ha saputo mirabilmente coniugare l'alto spessore scientifico con una profonda vocazione umanistica. Come non ricordare, al proposito, le sue *trascinanti* presentazioni, frutto di una originale *contaminazione* tra scienza e arte? Analogamente, come non riconoscere l'assoluta dedizione alla SISC, per la quale ha profuso, nel corso degli anni, notevoli energie. Per ben due volte Carlo ha diretto in maniera esemplare il Giornale delle Cefalee: dapprima nel 2011 per i successivi tre anni; a seguire nel 2017, allorquando ha rinnovato il journal dalle fondamenta, trasformandolo nella "rivista dei Soci" e non meramente "rivolta ai Soci".
Il presente numero, che esce con lieve ritardo rispetto ai tempi previsti, si presenta all'attenzione dei lettori con un Comitato di Redazione rinnovato nella composizione ma che si colloca nel solco della continuità rispetto alla precedente gestione. Ai nuovi componenti non resta che formulare vivamente gli auguri di buon lavoro mentre al *mitico* Lisotto giungano in maniera corale – a nome del Presidente e di tutti i Soci – i sentimenti di forte vicinanza e l'augurio di poterlo riavere presto tra noi, brillante e gioviale come è nel suo stile.
Grazie, **Carlo!**

LA CONSAPEVOLEZZA DI EMICRANIA E IL FALSO MITO DIAGNOSTICO DELL'ARTROSI CERVICALE IN ITALIA

Eugenia Rota[1], Riccardo Zucco[2], Simona Guerzoni[3], Maria Michela Cainazzo[3], Luigi Alberto Pini[3], Teresa Catarci[4], Franco Granella[5]
[1]S.C. Neurologia, Novi Ligure/Tortona, ASL Alessandria; 2S.C. Neurologia, Centro Cefalee, IRCCS Arcispedale S. Maria Nuova, Reggio Emilia;
[3]Medical toxicology - Headache Center, AOU Policlinico Modena, University of Modena e Reggio Emilia, Modena;
[4]Azienda Sanitaria Locale Roma 1 e Roma 2, Roma; [5]Unità di Neuroscienze, Dipartimento di Medicina e Chirurgia, Università of Parma, Parma

L'emicrania, sebbene rappresenti la terza malattia più diffusa nel mondo[1], è ancora sotto e/o erroneamente diagnosticata e trattata in buona parte dei casi[2].
In Italia, nonostante le numerose campagne educative indirizzate ai medici di medicina generale al fine di migliorare le loro competenze per una corretta diagnosi dell'emicrania, il grado di consapevolezza dell'emicrania nei pazienti emicranici pare più bassa rispetto ad altri stati come gli USA[3], le diagnosi mancate o errate sono ancora molto frequenti e la gestione terapeutica è spesso inadeguata[4], con il rischio, per i soggetti emicranici, di sviluppare più frequentemente complicanze, come la cronicizzazione e/o l'abuso di farmaci[3, 5].
Nella nostra esperienza clinica, molti emicranici credono erroneamente di soffrire di "artrosi cervicale", cioè di patologia del rachide cervicale, un falso mito diagnostico ancora vivo soprattutto tra i medici di medicina generale. È più probabile che questa diagnosi errata venga posta se il dolore si trova nell'area cervicale. Tuttavia, il dolore al collo è lamentato da circa il 75% degli emicranici al momento di un attacco[6] e dolenzia e dolorabilità alla palpazione dei muscoli cranio-cervicali è rilevabile, in fase intervallare, in una percentuale molto elevata di pazienti emicranici[7].
Abbiamo dunque condotto uno studio osservazionale trasversale[8], mirato a valutare la consapevolezza dell'emicrania in un campione di pazienti indirizzati per una prima visita a 5 Centri Cefalea italiani e diagnosticati come affetti da emicrania (con o senza aura), secondo i criteri ICHD-III. Come obiettivo secondario, lo studio si proponeva di valutare, nello stesso campione, la frequenza della diagnosi errata di "artrosi cervicale" e di confrontare le caratteristiche cliniche dell'emicrania, le indagini diagnostiche e i trattamenti tra i due sottogruppi di pazienti emicranici con e senza la diagnosi errata di "artrosi cervicale".

Continua a pag. 2

Tutti i pazienti, di età compresa tra 18 e 65 anni, che hanno fatto riferimento consecutivamente per una prima visita a 5 Centri Cefalea in 2 regioni italiane (Modena, Parma, Piacenza, Reggio Emilia, Roma), soddisfacendo i criteri diagnostici per l'emicrania (con/senza aura, episodica/cronica), sono stati arruolati in questo studio. Ogni paziente è stato sottoposto a una valutazione specifica, comprensiva di test psicologici autosomministrati per indagare la presenza di ansia e/o depressione e uno specifico esame obiettivo del distretto muscolo-scheletrico cranio-cervicale, mirato a verificare l'eventuale dolorabilità alla palpazione dei muscoli pericranici e/o cervicali e la limitazione nei movimenti di flesso-estensione e rotazione del collo.

Un totale di 117 su 250 soggetti (46,8%) arruolati nello studio non erano a conoscenza della loro emicrania[8]. La diagnosi più frequente riportata in soggetti inconsapevoli di essere emicranici è stata "artrosi cervicale" nel 34/117 (29,1%), seguita da cefalea di tipo tensivo nel 23/117 (19,0%) (Tabella 1). Nel gruppo con la diagnosi errata di "artrosi cervicale", rispetto al resto dei pazienti, l'insorgenza del dolore era più frequente nella regione cervicale (52,9%, <0,0001), vi erano una maggiore prevalenza di dolorabilità dei muscoli pericranici (58,8%; p=0,04) e cervicali (70,6%; p=0,009), nonché di limitazione dei movimenti cervicali sul piano verticale (47,1%; p<0,001) e orizzontale (29,4%; p=0,04). I pazienti con "artrosi cervicale" erano stati più frequentemente indirizzati al Pronto Soccorso (88,2%; p=0,01) e avevano subito più numerose radiografie (23,5%; p=0,003) e risonanze magnetiche (20,6%; p=0,04) della colonna cervicale. D'altra parte, avevano usato meno triptani (11,8%; p=0,007) e avevano ricevuto in minor misura terapie di profilassi farmacologica (2,9%; p=0,004).

TABELLA 1. Diagnosi errate riferite dai pazienti (n = 117; 46,8% del campione totale).

DIAGNOSI	N.	%
Artrosi cervicale	34	29,1
Cefalea di tipo tensivo	23	19,7
Nessuna diagnosi	23	19,7
Sinusite	4	3,4
Cefalea "vasomotoria"	2	1,7
Cefalea post-traumatica	5	4,3
Cefalea a grappolo	3	2,6
Cefalea cronica	4	3,4
Cefalea da insonnia	3	2,6
Cefalea da stress	7	5,9
Cefalea da mestruazioni	1	0,8
Cefalea da problema oculistico	5	4,3
Nevralgia trigeminale	2	1,7
Cefalea da disturbi gastroenterici	1	0,8
TOTALE	**117**	**100,0**

I risultati dello studio documentano che, in Italia, l'emicrania rimane ancora troppo spesso non diagnosticata in quasi la metà dei casi e che la diagnosi errata più comune, quella di "artrosi cervicale", ha un impatto negativo sull'utilizzo dell'assistenza sanitaria e sul trattamento dell'emicrania.

Solo circa la metà (53,2%) dei nostri pazienti era consapevole di soffrire di emicrania. Tale percentuale, seppur insoddisfacente, è tuttavia più elevata rispetto a due precedenti studi italiani. In uno studio del 2009 che ha coinvolto dieci Centri Cefalee di III° livello, solo il 26,8% dei pazienti con emicrania aveva una precedente diagnosi di emicrania[4], mentre solo il 35% dei soggetti che ricevevano una diagnosi di emicrania era a conoscenza di tale condizione in un altro studio condotto tra i lavoratori ospedalieri[9]. Pertanto, i nostri dati suggeriscono un effetto, sebbene parziale, di campagne educative in Italia[10-11], che potrebbero aver aumentato la consapevolezza dell'emicrania, nel tempo, a tassi simili ad altri paesi, come gli Stati Uniti[9].

La mancata o errata diagnosi di emicrania può essere conseguente a molteplici fattori, principalmente di natura culturale, che possono influenzarsi a vicenda. Nel nostro studio, sebbene una diagnosi errata sia stata più frequentemente un'autodiagnosi e la conseguenza di un'autogestione (47,2% del nostro campione), va sottolineato che il 22,2% dei pazienti ignari di essere emicranici aveva ricevuto una diagnosi sbagliata dal medico di medicina generale o da altri medici (Tabella 2).

TABELLA 2. Autori delle diagnosi errate, nei pazienti inconsapevoli di essere emicranici, a confronto con gli autori delle diagnosi corrette di emicrania

AUTORE	DIAGNOSI ERRATA		DIAGNOSI CORRETTA	
	N	%	N	%
Medico di medicina generale	26	22,2	30	22,6
Neurologo	8	6,8	52	39,1
Specialista del Centro Cefalee	6	5,1	31	23,3
Altro medico specialista*	17	14,5	5	3,8
Auto-diagnosi	50	42,7	13	9,8
Non noto (il paziente non ricorda)	16	17,7	2	1,5
TOTALE	**117**	**100,0**	**133**	**100,0**

* farmacologi, fisiatri, internisti, ginecologi, otorinolaringoiatri, neurochirurghi, "urgentisti"

L'"artrosi cervicale" è stata la diagnosi errata più comune in questo studio, che pare tipica della cultura medica italiana, diversamente da altri paesi in cui prevale la diagnosi errata di sinusite[12]. La diagnosi errata di "artrosi cervicale" si basa sulla comune interpretazione che la natura di ogni dolore localizzato nella regione cervicale sia riferibile ad un disturbo muscolo-scheletrico del rachide cervicale, come già indicato dai risultati di un altro studio italiano[13], condotto in un Centro Cefalee di III° livello, in cui i pazienti con "sindrome del dolore cervicale" autodiagnosticata o "attacco di dolore cervicale" si sono rivelati affetti da emicrania o probabile emicrania nel 91% dei casi[13].

D'altra parte, come sopra riportato, il dolore e/o la rigidità al collo possono precedere o accompagnare gli attacchi di emicrania in circa i due terzi dei soggetti con emicrania[6,14,15] e il dolore cervicale si associa ad aumentata dolorabilità dei muscoli cranio-cervicali[16].

È probabile che la stretta comorbidità fra cefalea e dolore al collo sia sottesa da meccanismi fisiopatologici, quali l'interazione reciproca tra afferenze trigeminali e cervicali nel nucleo trigeminale del tronco encefalico, che è alla base della localizzazione cervicale del dolore emicranico[17], e la sensibilizzazione centrale a livello dei neuroni di secondo ordine del nucleo caudale trigeminale stesso, che può essere all'origine, almeno in parte, della dolorabilità dei muscoli del collo[5].

La diagnosi errata di "artrosi cervicale" ha condotto, secondo i dati del nostro studio, a un utilizzo inappropriato di risorse sanitarie, sia in termini di esami diagnostici mirati sul rachide cervicale (radiografie e risonanze magnetiche), sia di accessi al pronto soccorso, con un costo significativo per i pazienti e il sistema sanitario.

Le conseguenze negative della diagnosi errata di "artrosi cervicale" si sono rese evidenti anche nella gestione terapeutica dell'emicrania, sia sintomatica che profilattica, che è risultata inadeguata, in accordo con precedenti risultati di una gestione farmacologica non ottimale dei pazienti con emicrania in Italia[5]. Infatti, nel nostro studio, i pazienti con emicrania con diagnosi errata di "artrosi cervicale" hanno mostrato un aumento dell'uso di trattamenti non farmacologici, per lo più privi di sicura evidenza (tra cui l'osteopatia e altri interventi "alternativi") e una ridotta assunzione di triptani e profilassi farmacologica.

In conclusione, in Italia, il falso mito diagnostico dell'artrosi cervicale è ancora vivo e gran parte dei pazienti con emicrania rimane senza la corretta diagnosi e gestione clinica. A nostro avviso, sarebbero necessarie ulteriori e più efficaci campagne educative, al fine di promuovere una maggiore consapevolezza dell'emicrania, considerando la prevalenza e la disabilità legate a tale patologia. Il medico di medicina generale sarebbe uno degli obiettivi ideali di queste campagne, tuttavia sarebbe auspicabile una rete collaborativa che coinvolga i neurologi insieme ad altri specialisti, come farmacologi, fisiatri, ginecologi, otorinolaringoiatri, internisti dedicati all'urgenza, per migliorare l'inquadramento diagnostico e terapeutico dell'emicrania e risparmiare risorse economiche.

BIBLIOGRAFIA

[1] Global Burden of Disease Study 2013 Collaborators. Global, regional, and national incidence, prevalence, and years lived with disability for 301 acute and chronic diseases and injuries in 188 countries, 1990-2013: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2013. Lancet. 2015; 386(9995): 743-800.

[2] Miller S, Matharu MS. Migraine is underdiagnosed and undertrated. Practitioner. 2014; 258: 19-24.

[3] Diamond S, Bigal ME, Silberstein S, Loder E, Reed M, Lipton RB. Patterns of diagnosis and acute and preventive treatment for migraine in the United States: results from the American Migraine Prevalence and Prevention study. Headache. 2007; 47: 355-63.

[4] Cevoli S, D'Amico D, Martelletti P, Valguarnera F, Del Bene E, De Simone R, Sarchielli P, Narbone M, Testa L, Genco S, Bussone G, Cortelli P. Underdiagnosis and undertreatment of migraine in Italy: a survey of patients attending for the first time 10 headache centres. Cephalalgia. 2009; 29: 1285-93.

[5] Dodick DW. Migraine. Lancet. 2018; 31; 391(10127): 1315-1330.

[6] Calhoun AH, Ford S, Millen C, Finkel AG, Truong Y, Nie Y. The prevalence of neck pain in migraine. Headache. 2010; 50(8): 1273-7.

[7] Ashina S, Bendtsen L, Lyngberg AC, Lipton RB, Hajiyeva N, Jensen R. Prevalence of neck pain in migraine and tension-type headache: a population study. Cephalalgia. 2015; 35(3): 211-9.

[8] Rota E, Zucco R, Guerzoni S, Cainazzo MM, Pini LA, Catarci T, Granella F. Migraine Awareness in Italy and the Myth of "Cervical Arthrosis". Headache. 2020 Jan;60(1):81-89.

[9] Viticchi G, Falsetti L, Pettinari P, Provinciali L, Silvestrini M, Bartolini M. Headache in a population of hospital workers. Neurol Sci. 2014; 35(Suppl 1): 157-8.

[10] Di Piero V, Altieri M, Conserva G, Petolicchio B, Di Clemente L, Hettiarachchi J; "General Practitioners' Co-operative" of the Casilino district of Rome. The effects of a sensitisation campaign on unrecognised migraine: the Casilino study. J Headache Pain. 2007; 8(4): 205-8.

[11] Giaccone M, Baratta F, Allais G, Brusa P. Prevention, education and information: the role of the community pharmacist in the management of headaches. Neurol Sci. 2014; 35 Suppl 1: 1-4.

[12] Cady RK, Schreiber CP. Sinus headache or migraine? Considerations in making a differential diagnosis. Neurology. 2002; 58(9 suppl 6): S10-4.

[13] Viana M, Sances G, Terrazzino S, Sprenger T, Nappi G, Tassorelli C. When cervical pain is actually migraine: An observational study in 207 patients. Cephalalgia. 2018; 38(2): 383-388.

[14] Giffin NJ, Ruggiero L, Lipton RB, Silberstein SD, Tvedskov JF, Olesen J, Altman J, Goadsby PJ, Macrae A. Premonitory symptoms in migraine: an electronic diary study. Neurology. 2003; 60(6): 935-40.

[15] Calhoun AH, Ford S, Millen C, Finkel AG, Truong Y, Nie Y. The prevalence of neck pain in migraine. Headache. 2010; 50(8): 1273-7.

[16] Ashina S, Bendtsen L, Lyngberg AC, Lipton RB, Hajiyeva N, Jensen R. Prevalence of neck pain in migraine and tension-type headache: a population study. Cephalalgia. 2015; 35(3): 211-9.

[17] Bartsch T. Migraine and the neck: new insights from basic data. Curr Pain Headache Rep. 2005; 9(3): 191-6.

ASSE INTESTINO-CERVELLO: IMPLICAZIONI DEL MICROBIOTA INTESTINALE NELLA PATOGENESI DELL'EMICRANIA

Gerardo Nardone
Cattedra di Gastroenterologia, Direttore UOC di Gastroenterologia ed Epatologia, Università degli Studi di Napoli Federico II

INTRODUZIONE

Sono sempre più numerosi i dati presenti in letteratura inerenti la stretta relazione tra intestino e sistema nervoso centrale - "asse intestino-cervello". L'asse è bidirezionale: il cervello regola la motilità e le funzioni sensoriali e secretive del tratto gastro intestinale; fattori di provenienza intestinale, attraverso il sistema ipotalamico-ipofisario, modulano funzioni cognitive, comportamentali e nocicettive cerebrali[1,4]. Per questa stretta relazione l'intestino è considerato il "secondo cervello" dell'organismo. Un'alterazione dell'asse intestino-cervello è stata ipotizzata in diverse patologie neurologiche come la sclerosi multipla, l'Alzheimer, il Parkinson, disordini dell'umore, e l'emicrania[1,4]. Un ruolo chiave nell'asse bidirezionale intestino-cervello è svolto dal microbiota intestinale.

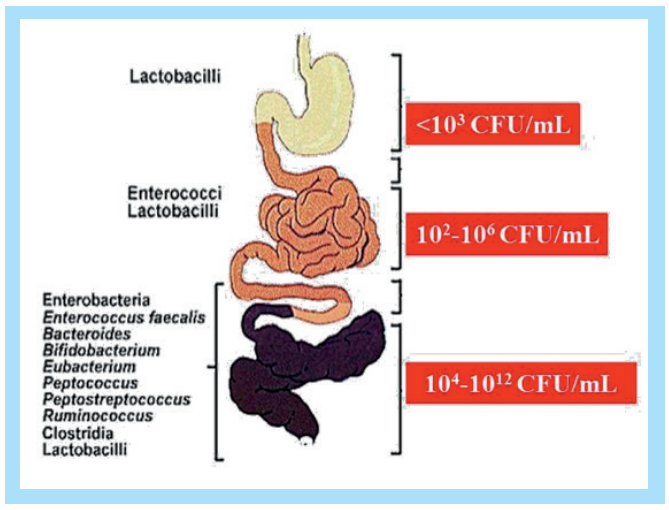
IL MICROBIOTA INTESTINALE

Il microbiota intestinale è costituito da miliardi di microrganismi vivi (batteri, miceti e virus) dislocati in una nicchia, la superficie epiteliale, del nostro organismo. Tuttavia, data la numerosità, potremmo paradossalmente asserire che l'organismo umano è una nicchia del mondo batterico; difatti, il rapporto tra cellule procariotiche di origine batterica e cellule eucariotiche di origine umana è di 9 a 1 e il numero dei geni batterici è 250-300 volte maggiore dei geni umani[5].

Come si è generato e sviluppato questo mondo di microrganismi nell'uomo?

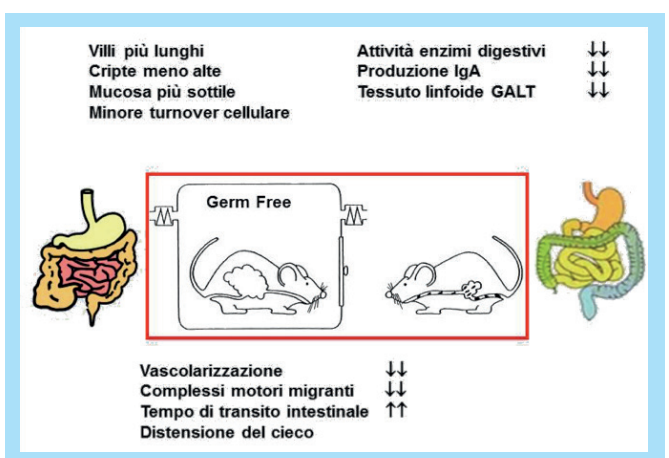
Si è sempre ritenuto che alla nascita l'intestino fosse sterile. Attuali evidenze riportano un passaggio di batteri dall'intestino materno al feto, attraverso la placenta, già durante il periodo della gravidanza. Questo passaggio di batteri, condizionato dallo stile di vita della madre in termini di stress psico-fisico, uso di alcolici, fumo, vita sregolata etc, influenza lo sviluppo e la maturità del SNC e vi sono evidenze di come questa precoce colonizzazione batterica del feto possa condizionare la comparsa di patologie neurologiche - come l'autismo - nel corso della vita.
Alla nascita, dopo le prime ore di vita, inizia una lenta e progressiva colonizzazione batterica di tutto il tratto gastro-intestinale. Questo processo dipende essenzialmente da quattro fattori: modalità di espletamento del parto (naturale o cesareo), composizione della flora batterica vaginale della madre, igiene ambientale e tipo di alimentazione (latte materno o artificiale). La flora batterica è costituita prevalentemente da Bifidobatteri se il neonato è alimentato al seno e da una popolazione mista di Bifidobatteri, Bacteroidi ed Escherichia Coli se è nutrito con latte artificiale. Inizialmente, la flora batterica è costituita per l'85% da Bifidobatteri e per il 15% da Enterobatteri ed Enterococchi, ma già dopo il primo mese si arricchisce di germi aerobi e anaerobi facoltativi. A due anni dalla nascita la flora batterica intestinale è completa e costituita da una miscela di germi aerobi-anaerobi facoltativi con un rapporto di 1:1000. Riconosciamo più di mille specie batteriche diverse che colonizzano l'intestino e che variano qualitativamente e quantitativamente durante le varie fasi della vita secondo un equilibrio dinamico condizionato da fattori legati all'ospite e all'ambiente. Da un punto di vista tassonomico distinguiamo quattro principali divisioni batteriche: i Proteobatteri (Escherichia coli) e gli Actinobatteri (Bifidobacterium) che prevalgono nei primi giorni di vita; i Firmicutes e i Bacteroidetes presenti nelle fasi successive della vita adulta.
La presenza delle specie batteriche lungo l'epitelio gastrointestinale è controllata prevalentemente da quattro meccanismi: secrezione acida gastrica, peristalsi gastrointestinale, presenza di IgA secretorie dislocate lungo la superficie epiteliale della mucosa e continenza della valvola ileo-cecale [6]. Pertanto, la concentrazione batterica è bassa a livello gastrico (102-103 CFU/ml) mentre mostra un progressivo incremento numerico in senso cranio-caudale con la massima concentrazione a livello del colon (109-1012 CFU/ml), ove sono presenti germi anaerobi gram negativi ed in particolare Enterobatteri, Enterococchi e Clostridi (Fig. 1). La presenza di più fattori legati all'ospite e le influenze di fattori ambientali, come la dieta, fanno sì che ogni individuo ha una peculiare composizione della flora batterica intestinale così come avviene per le proprie impronte digitali.

FIGURA 1. Differenze nella composizione del microbiota intestinale nei vari segmenti del tratto gastrointestinale.



L'importanza della flora batterica intestinale scaturisce dagli studi effettuati su modelli animali "germ-free", ovvero animali cresciuti in condizioni di sterilità ambientale. Gli animali cresciuti in assenza di una flora batterica presentano alterazioni strutturali, morfologiche e funzionali dell'epitelio intestinale (Fig. 2) con un invecchiamento precoce e una maggiore mortalità.

FIGURA 2. Alterazioni intestinali morfologiche e funzionali degli animali germ free rispetto agli animali con microbiota convenzionale

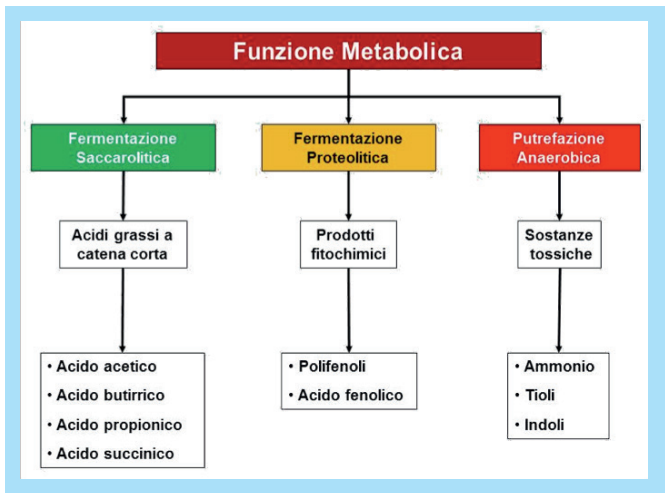


Tuttavia, se l'intestino dell'animale germ-free viene colonizzato da un batterio buono, il Bacteroidetes Thetaiotaomicron, si assiste a un recupero morfologico e funzionale intestinale e allo sviluppo del sistema nervoso enterico[7].
Il microbiota intestinale svolge quattro importanti funzioni: metabolica, trofico-protettiva, immuno-modulatoria e motoria, che qui di seguito verranno brevemente illustrate al fine di comprendere come il microbiota intestinale possa essere coinvolto nella patogenesi di patologie intestinali ma anche extra-intestinali.

Microbiota intestinale e funzione metabolica

La funzione intestinale consiste nella fermentazione di carboidrati complessi ingeriti con la dieta ma non assorbiti a livello intestinale e nella fermentazione del muco prodotto dalle cellule epiteliali che tappezzano il lume intestinale. Distinguiamo una fermentazione saccarolitica con produzione di acidi grassi a catena corta (acido butirrico, acetico, propionico e succinico) e una fermentazione proteolitica con formazione di acido fenolico e polifenoli (Fig. 3). Questi prodotti mediano importanti funzioni a livello sistemico e a livello del SNC. Viceversa, in carenza di substrati metabolicamente vantaggiosi prevalgono i fenomeni putrefattivi con produzione di sostanze come tioli, indoli e ammonio che hanno proprietà tossiche topiche e sistemiche e in specie a livello del SNC[7,8]. (Fig. 3).

FIGURA 3. Funzione metabolica della flora batterica intestinale



Microbiota intestinale e funzione trofica

Il microbiota intestinale svolge un importante ruolo nel controllo della proliferazione e differenziazione cellulare dell'epitelio e delle cellule immunitarie, contribuendo alla formazione della barriera mucosale intestinale che, in condizioni di benessere, impedisce il passaggio nella circolazione sistemica di sostanze tossiche di provenienza ambientale. Un'alterazione della flora batterica intestinale danneggia la barriera intestinale riducendo la coesione tra le cellule "tight junction" e inducendo un aumento della permeabilità con passaggio a livello sistemico di macromolecole con potenziale immunogeno e di agenti tossici per l'organismo[7,9].

Microbiota intestinale e funzione immunomodulatoria

I batteri intestinali svolgono un ruolo essenziale nello sviluppo sia del sistema immune, inteso come

immunità innata e acquisita, che del tessuto linfoide (definito GALT, Gut Associated Immune Tissue). La regolazione del sistema immune avviene a livello del piccolo intestino e in linea generale possiamo distinguere i batteri in due categorie: quelli che esplicano un effetto protettivo, commensali, come i Bifidobatteri, Lactobacilli ed Eubatteri; quelli che inducono un effetto francamente offensivo, patogeni, come Pseudomonas, Proteus, Clostridium e Stafilococchi. La risposta immune mucosale è il risultato dell'equilibrio tra batteri commensali e patogeni; pertanto distinguiamo una risposta aggressiva Th-1 (patogeni intracellulari) e Th-17 (patogeni extracellulari) con liberazione di citochine pro-infiammatorie come IL-8, IL-12 e TNF-alfa, una risposta tollerante Th-2 correlata alle infezioni parassitarie con liberazione di citochine come IL-10. IL-4 e IL-13 e una risposta regolatoria (T-reg)[10,11].

Microbiota intestinale e funzione motoria

L'animale germ-free presenta un rallentato transito intestinale e una marcata distensione del cieco ma immediatamente dopo la colonizzazione batterica del tratto gastrointestinale si osserva una ripresa del tono del cieco e della motilità intestinale. È verosimile che i batteri intestinali, attraverso le citochine rilasciate nel corso della risposta immune nei confronti degli antigeni alimentari e attraverso i prodotti generati dai processi fermentativi e putrefattivi, possano influenzare il trofismo dell'enteroglia, responsabile della contrazione della muscolatura intestinale. A supporto di tale meccanismo patogenetico è attualmente riconosciuto che circa il 20-25% dei pazienti con intestino irritabile, tipico disturbo motorio, riferiscono un episodio di enterite acuta nel passato[12].

Da un punto di vista clinico, accanto a franche alterazioni quantitative - "sovraccrescita batterica" - in cui osserviamo la presenza di concentrazione batteriche a livello dell'ileo > alla 106 CFU/ml, responsabili di un franco malassorbimento, vi sono alterazioni qualitative - "disbiosi"- caratterizzate dalla presenza di svariati sintomi come distensione addominale, meteorismo, flatulenza e alterazione dell'alvo.

Attualmente la ricerca scientifica, sia clinica che di base, è prevalentemente indirizzata a definire le implicazioni del microbiota intestinale nelle varie patologie sia intestinali che extra-intestinali.

In sintesi, i principali meccanismi patogenetici attraverso cui un'alterazione del microbiota intestinale possa influenzare negativamente la funzione di vari organi e apparati extra intestinali sono: 1. flogosi cronica intestinale con attivazione di una risposta immune aggressiva (Th-1 Th-17) e il rilascio di citochine proinfiammatorie; 2. alterazione di processi fermativi e putrefattivi con produzione di agenti tossici; 3. danno della barriera mucosale con incremento della permeabilità intestinale e il passaggio in circolo di batteri, macromolecole con azione immunitaria e prodotti tossici[13].

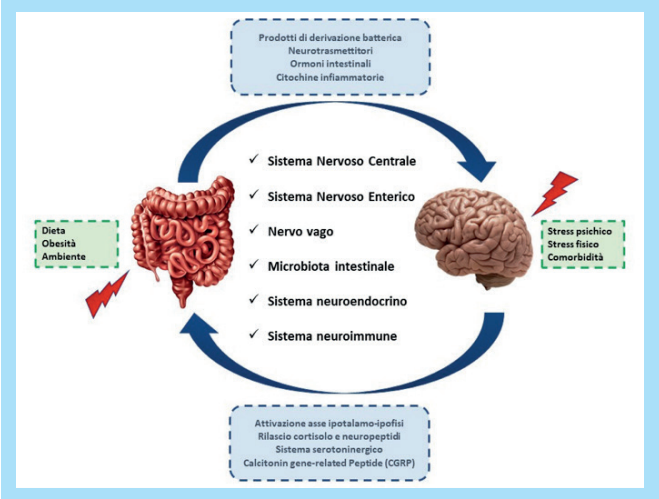
ASSE INTESTINO-CERVELLO: RUOLO DEL MICROBIOTA INTESTINALE

Il microbiota intestinale può giocare un ruolo chiave nell'asse intestino-cervello. Questo ruolo si esplica per via indiretta attraverso il rilascio di neurotrasmettitori, molecole infiammatorie e ormoni, e per via diretta attraverso la stimolazione delle terminazioni del nervo vago. Viceversa, il SNC può modulare il microbiota intestinale attraverso il sistema simpatico-parasimpatico e il rilascio di peptidi neuroendocrini[14]. (Fig. 4).

Condizioni di stress psico-fisico attivano l'asse ipotalamo-ipofisario e di conseguenza influenzano il rilascio di cortisolo e neuropeptidi, che possono alterare la composizione del microbiota intestinale e la permeabilità intestinale. Mediatori secreti come CGRP, la sostanza P il peptide intestinale vasoattivo e il neuropeptite Y esplicano un'azione antibatterica su una varietà di specie batteriche come Escherichia coli, Enterococcus faecalis, e Lactobacillus acidophilus[15].

Un'alterazione dell'asse intestino-cervello è stata ipotizzata in diverse patologie neurologiche come la sclerosi multipla, l'Alzheimer, il Parkinson, disordini dell'umore e l'emicrania[15].

FIGURA 4. Asse intestino-cervello



Microbiota intestinale ed emicrania

L'emicrania, sindrome caratterizzata da crisi di cefalea della durata variabile tra le 4 e le 72 ore, associata a nausea e/o vomito, con una prevalenza stimata tra il 14-17% nelle donne e tra il 5-8% negli uomini, è stata riconosciuta nel 2018 dalla Global Burden of Disease (GBD) come la prima causa di disabilità tra gli individui di età inferiore ai 50 anni[16,17].

La patogenesi è verosimilmente multifattoriale e coinvolge fattori genetici (sono state identificate 13 varianti), ormonali (istamina, serotonina e diversi neuropeptidi e neurotrasmettitori) e ambientali[18].

L'emicrania si associa a una varietà di comorbidità quali patologie cardiovascolari, psichiatriche e broncopolmonari, dislipidemie, insonnia, disordini affettivi, fibromialgia, sinusite, etc. Studi recenti hanno evidenziato che l'emicrania è riferita più frequentemente rispetto alla popolazione generale in soggetti con patologie intestinali come celiachia, colite ulcerosa, malattia di Crohn, sindrome dell'intestino irritabile[19]. Queste patologie sono molto eterogenee tra di loro per suscettibilità genetica, meccanismi patogenetici e manifestazioni cliniche ma riconoscono come fattore comune un'alterazione della composizione del microbiota intestinale.

Il microbiota intestinale può essere implicato nella patogenesi dell'emicrania attraverso vari meccanismi che includono trasmissione serotoninergica, reattività corticale e sensibilità nocicettiva[15].

Un'alterazione del microbiota influenza la formazione e l'assorbimento di metaboliti del triptofano, la funzione delle cellule enteroendocrine con incremento di peptidi intestinali come il CGRP e decremento della 5-idrositriptamina, (IL-10)[18].

Pazienti con emicrania presentano a livello cerebrale bassi livelli di serotonina e un'elevata concentrazione di istamina. Questa è una delle ragioni per cui i triptani, molecole molto simili alla serotonina, che riducono l'infiammazione e il dolore a livello cerebrale, vengono utilizzate a scopo terapeutico.

Negli animali germ-free rispetto ai ceppi wild-type con flora intestinale normale, i livelli cerebrali di triptofano, tirosina e glutammina sono bassi e le concentrazioni sieriche e a livello dell'ippocampo di 5-HT and 5-Idrossi-indolacetico sono aumentate. Dopo la colonizzazione batterica si osserva una normalizzazione dei parametri alterati[20,21].

Un'alterazione del microbiota intestinale produce, come specificato precedentemente, una flogosi locale con rilascio di citochine infiammatorie (IL-1β, IL-6, IL-8, IFN e TNF-α,) che sensibilizzano le terminazioni nervose afferenti e sono responsabili della percezione del dolore intestinale[15,18]. La flogosi locale e il danno epiteliale intestinale determinano un'alterata permeabilità intestinale con passaggio di batteri, prodotti di derivazione batterica, citochine infiammatorie e macromolecole nella circolazione sistemica. A livello del SNC le citochine infiammatorie (IL-1β, IL-6, IL-8, IFN e TNF-α,) modulano la risposta vasodilatatoria dei vasi durali, la risposta nocicettiva dei gangli trigeminali e il trofismo delle cellule dendritiche; pertanto risultano essere coinvolte nell'insorgenza del dolore emicranico e nella ricorrenza delle crisi cefalalgiche[14,15].

Altra importante funzione del microbiota implicata nella patogenesi della cefalea è la produzione di acidi grassi a catena corta (SCFA), che sono dotati di proprietà neuroprotettive per il SNC. Ad esempio, il butirrato di sodio stimola la proliferazione e la differenziazione cellulare nel giro dentato e migliora l'espressione del fattore neurotrofico derivato dal cervello e dalla glia. Il butirrato mostra anche un effetto antinfiammatorio nel cervello sopprimendo la sintesi di TNF-α, indotta dall'endotossina lipopolisaccaridica (LPS)[22].

Dieta, stile di vita ed emicrania

A supporto delle evidenze patogenetiche riportate, è stato suggerito che l'emicrania possa migliorare in seguito alla perdita di peso e a un approccio dietetico. Difatti, è ben noto che entrambe queste strategie influenzano la composizione del microbiota intestinale e quindi l'asse intestino-cervello[23-25].

I pazienti obesi, che notoriamente presentano un'alterazione del microbioma intestinale, riferiscono con una maggiore frequenza crisi emicraniche episodiche o croniche[23]. Inoltre, nei soggetti obesi è stato descritto un aumento dei livelli sierici del neuropeptite CGRP simile a quello riportato nei soggetti con emicrania[26]. Viceversa, una riduzione di peso nel soggetto obeso si associa a una riduzione della frequenza, intensità e durata degli attacchi di emicrania sia negli adulti che negli adolescenti[27].

È riportato che le crisi cefaliche possono essere slatentizzate dai pasti. È molto importante in tal senso il consumo di carboidrati in quanto questi sono fermentati dal microbiota intestinale. Vi sono segnalazioni che una dieta chetogenica, già utilizzata nel trattamento delle epilessie, possa essere utile in questi soggetti. La dieta chetogenica consiste nella drastica riduzione dell'introito di carboidrati che vengono sostituiti da proteine e soprattutto da grassi. La drastica riduzione di carboidrati (30-50 gr die) fa sì che le cellule, ad eccezione di quelle nervose, utilizzino i grassi come fonte energetica producendo corpi chetonici che sono utilizzati con effetti benefici nutritivi dal cervello.

Effetti benefici sono inoltre riportati in seguito alla somministrazione di probiotici (microrganismi vivi con effetto benefico) e prebiotici (fattori nutritivi per i microrganismi benefici).

In un gruppo di volontari sani, la somministrazione di latte fermentato con probiotici (Bifidobacterium

animalis subsp Lactis, Streptococcus thermophiles, Lactobacillus bulgaricus e Lactococcus lactis subsp Lactis) influenzava positivamente la sfera affettiva e la rete funzionale viscero-sensoriale valutata mediante Risonanza magnetica funzionale[28].
È riportato che il trattamento con probiotici Pediococcus acidilactici, aumenti il numero di neuroni CGRP-immunoreattivi nei gangli del plesso sottomucoso dell'intestino tenue[29], anche se questo positivo effetto non è stato confermato dal trattamento con Saccharomyces boulardii[30].
Sebbene non sia tuttora possibile stabilire una corretta strategia dietetico-alimentare, un corretto approccio per prevenire le crisi cefaliche comprende un appropriato consumo di fibre, un ridotto apporto di carboidrati, una supplementazione di vitamina D, acidi grassi Omega 3 e probiotici.

CONCLUSIONI

È sempre più evidente una stretta relazione tra intestino e sistema nervoso centrale "asse intestino-cervello": il cervello regola la motilità e le funzioni sensoriali e secretive del tratto gastro-intestinale e fattori di provenienza intestinale modulano funzioni cognitive, comportamentali e nocicettive del SNC. Nell'ambito di questo asse funzionale intestino-cervello, il microbiota intestinale svolge un ruolo chiave attraverso la secrezione e il rilascio di citochine infiammatorie, neuropeptidi, ormoni e metaboliti tossici.
Non ci sono sufficienti dati per affermare che il microbiota intestinale possa avere un'influenza significativa nella patogenesi dell'emicrania; tuttavia, vi sono sufficienti evidenze affinché questa ipotesi possa rappresentare un interessante argomento per ricerche future.
Attualmente, è possibile supporre che una correzione dello stile di vita con normalizzazione del peso corporeo e delle abitudini alimentari, per gli effetti benefici sul microbiota intestinale, possano influenzare il decorso dell'emicrania e rappresentare una valida strategia terapeutica per prevenire le crisi cefaliche.

BIBLIOGRAFIA

1. *Festi D, Schiumerini R, Birtolo C, Marzi L, Montrone L, Scaioli E, Di Biase AR, Colecchia A. Gut microbiota and its pathophysiology in disease paradigms. Dig Dis. 2011;29(6):518-524.*
2. *Goto Y, Kiyono H. Epithelial barrier: an interface for the cross-communication between gut flora and immune system. Immunol Rev. 2012;245(1):147-163.*
3. *Hakansson A, Molin G. Gut microbiota and inflammation. Nutrients. 2011;3(6):637-82.*
4. *Clemente JC, Ursell LK, Parfrey LW, Knight R. The impact of the gut microbiota on human health: an integrative view. Cell. 2012;148(6):1258-1270.*
5. *Ashida H, Ogawa M, Kim M, Mimuro H, Sasakawa C. Bacteria and host interaction in the gut epithelial barrier. Nat Chem Biol. 2011;8(1):36-45.*
6. *Kelly D, Mulder IE. Gut microbiota and GI health and disease. J Pediatr Gastroenterol Nutr. 2011;53 Suppl 2:S32-34.*
7. *Compare D, Coccoli P, Rocco A, Nardone OM, De Maria S, Cartenì M, Nardone G. Gut--liver axis: the impact of gut microbiota on non alcoholic fatty liver disease. Nutr Metab Cardiovasc Dis. 2012 Jun;22(6):471-6.*
8. *Nicholson JK, Holmes E, Kinross J, Burcelin R, Gibson G, Jia W, Pettersson S. Host-gut microbiota metabolic interactions. Science. 2012;336(6086):1262-1267.*
9. *Krajmalnik-Brown R, Ilhan ZE, Kang DW, DiBaise JK. Effects of gut microbes on nutrient absorption and energy regulation. Nutr Clin Pract. 2012;27(2):201-214.*
10. *Chinen T, Rudensky AY. The effects of commensal microbiota on immune cell subsets and inflammatory responses. Immunol Rev. 2012;245(1):45-55.*
11. *Loreau M, Naeem S, Inchausti P, Bengtsson J, Grime JP, Hector A, Hooper DU, Huston MA, Raffaelli D, Schmid B, Tilman D, Wardle DA. Biodiversity and ecosystem functioning: current knowledge and future challenges. Science. 2001;294(5543):804-808.*
12. *Barbara G, Stanghellini V, Brandi G, Cremon C, Di Nardo G, De Giorgio R, Corinaldesi R. Interactions between commensal bacteria and gut sensori motor function in health and disease. Am J Gastroenterol. 2005;100(11):2560-2568.*
13. *Chen Z, O'Shea JJ. Th17 cells: a new fate for differentiating helper T cells. Immunol Res. 2008;41(2):87-102.*
14. *Cámara-Lemarroy CR, Rodriguez-Gutierrez R, Monreal-Robles R, Marfil-Rivera A. Gastrointestinal disorders associated with migraine: A comprehensive review. World J Gastroenterol. 2016;22(36):8149-60.*
15. *Arzani M, Jahromi SR, Ghorbani Z, Vahabizad F, Martelletti P, Ghaemi A, Sacco S, Togha M; School of Advanced Studies of the European Headache Federation (EHF-SAS). Gut-brain Axis and migraine headache: a comprehensive review. J Headache Pain. 2020;21(1):15.*
16. *Valade D. Chronic migraine. Rev Neurol (Paris). 2013;169:419-426.*
17. *Natoli JL, Manack A, Dean B, Butler Q, Turkel CC, Stovner L, Lipton RB. Global prevalence of chronic migraine: a systematic review. Cephalalgia 2010;30:599-609.*
18. *Mittal R, Debs LH, Patel AP, Nguyen D, Patel K, O'Connor G, Grati M, Mittal J,Yan D, Eshraghi AA, Deo SK, Daunert S, Liu XZ. Neurotransmitters: The Critical Modulators Regulating Gut-Brain Axis. J Cell Physiol. 2017;232(9):2359-2372.*
19. *Aamodt AH, Stovner LJ, Hagen K, Zwart JA. Comorbidity of headache and gastrointestinal complaints. The Head-HUNT Study. Cephalalgia. 2008; 28: 144-151.*
20. *Matsumoto M, Kibe R, Ooga T, Aiba Y, Sawaki E, Koga Y, Benno Y. Cerebral low-molecular metabolites influenced by intestinal microbiota: a pilot study. Front Syst Neurosci 2013;7:9.*
21. *Clarke G, Grenham S, Scully P, Fitzgerald P, Moloney RD, Shanahan F, Dinan TG, Cryan JF. The microbiome-gut-brain axis during early life regulates the hippocampal serotonergic system ina sex-dependent manner. Mol Psychiatry. 2013;18:666-673.*
22. *Noble EE, Hsu TM, Kanoski SE. Gut to Brain Dysbiosis: Mechanisms Linking Western Diet Consumption, the Microbiome, and Cognitive Impairment. Front Behav Neurosci. 2017;11:9.*
23. *Huang Q, Yu H, Zhang N, Guo B, Feng C, Wang S, Liang X. Body Mass Index and Primary Headache: A Hospital-Based Study in China. Biomed Res Int. 2019;2019:4630490.*
24. *Abbasi M, Noori-Zadeh A, Seidkhani-Nahal A, Kaffashian M, Bakhtiyari S, Panahi S. Leptin, adiponectin, and resistin blood adipokine levels in migraineurs: Systematic reviews and meta-analyses. Cephalalgia. 2019 Jul;39(8):1010-1021.*
25. *Ley RE, Bäckhed F, Turnbaugh P, Lozupone CA, Knight RD, Gordon JI. Obesity alters gut microbial ecology. Proc Natl Acad Sci U S A. 2005;102(31):11070-11075.*
26. *Ornello R, Ripa P, Pistoia F, Degan D, Tiseo C, Carolei A, Sacco S. Migraine and body mass index categories: a systematic review and meta-analysis of observational studies. J Headache Pain. 2015;16:27.*
27. *Bond DS, Roth J, Nash JM, Wing RR. Migraine and obesity: epidemiology, possible mechanisms and the potential role of weight loss treatment. Obes Rev. 2011;12(5):e362-71.*
28. *Tillisch K, Labus J, Kilpatrick L, Jiang Z, Stains J, Ebrat B, Guyonnet D, Legrain-Raspaud S, Trotin B, Naliboff B, Mayer EA. Consumption of fermented milk product with probiotic modulates brain activity. Gastroenterology 2013; 144: 1394-1401.*
29. *di Giancamillo A, Vitari F, Bosi G, Savoini G, Domeneghini C. The chemical code of porcine enteric neurons and the number of enteric glial cells are altered by dietary probiotics. Neurogastroenterol Motil 2010; 22: e271-e278.*
30. *Kamm K, Hoppe S, Breves G, Schröder B, Schemann M. Effects of the probiotic yeast Saccharomyces boulardii on the neurochemistry of myenteric neurones in pig jejunum. Neurogastroenterol Motil 2004;16: 53-60.*

LETTERE AL DIRETTORE

IL RUOLO DEL TERRITORIO NELLA GESTIONE DELLE CEFALEE

Giovanna Trevisi
Neurologo Territoriale ASL Lecce, consigliere regionale SISC, Centro cefalee DSS Campi Salentina

Un evento che ricordo con nostalgia è rappresentato da un congresso da me organizzato lo scorso anno in un piccolo centro della provincia di Lecce, in occasione della Giornata nazionale delle cefalee, dal suggestivo titolo "Cefalea: dal MMG e dal pediatra al Neurologo viaggiando con Alice nel Paese delle Meraviglie". Un tempo non lontano, appannaggio esclusivo del Neurologo ospedaliero, le Cefalee sono divenute oggetto di gestione del Territorio, così come avvenuto per altre patologie del sistema nervoso quali Demenze, Parkinson, SLA. Nel corso degli anni si è infatti andata progressivamente delineando la figura del Neurologo del Territorio esperto in cefalee, operante in Ambulatori dedicati, autentici Centri Cefalee perché rispondenti ai requisiti richiesti dalle Società scientifiche addette. In tal modo è venuto a determinarsi pari dignità tra i due ambiti, Territorio e Ospedale, in considerazione del fatto che non è più il luogo ad avere importanza ma la qualità della prestazione. Un Centro territoriale, in aggiunta, può essere dotato di alcune prerogative "esclusive", essendo possibile prestare servizio al domicilio del paziente, qualora le necessità lo richiedano. Diventa quindi ridondante e inutile la differenziazione Ospedale-Territorio, fermo restando, di contro, l'incontrovertibile e necessaria presenza di Centri ad alta specialità di secondo e terzo livello, ai fini diagnostico-terapeutici nonché della ricerca.
A testimonianza di quanto esposto, posso portare la mia esperienza personale del Centro Cefalee del DS di Campi Salentina (Lecce), dove opero da un po' di tempo, in cui l'attenta e costante collaborazione con i MMG e i Pediatri di base consente l'accesso di tali pazienti al Centro Cefalee del Territorio, bypassando l'ambulatorio neurologico dell'Ospedale, il che rende possibile una riduzione consistente dei tempi di attesa con ampia soddisfazione da parte degli utenti stessi. Semplici contatti telefonici e il passa-parola (all'epoca) e le più attuali odierne vie telematiche, hanno fatto sì che la strada tracciata fosse perseguibile in maniera semplice e corretta. Tengo inoltre a precisare che presso questa struttura afferiscono anche soggetti con cefalea di età infantile e adolescenziale, con la supervisione del Centro cefalee dell'età evolutiva del Policlinico di Bari. Stessa supervisione viene garantita per quelle cefalee dell'adulto di più incerta definizione diagnostica o difficile gestione. A questo punto, si chiude il cerchio Territorio-Ospedale-Università con un ruolo di eccellenza da parte del Territorio: si consideri, al proposito, che il Centro cefalee di Campi è stato abilitato – fatto unico sull'intero territorio nazionale – ad utilizzare terapie innovative quali quella con Anticorpi monoclonali anti-CGRP per il trattamento dell'emicrania cronica. Diventa pertanto necessaria la divulgazione dei PDTA delle cefalee ai MMG e ai pediatri, opportuno filtro per gli accessi in PS, al fine di una migliore gestione di tale patologia ormai considerata "malattia sociale". Da quanto detto, si sarà certamente percepito il grande entusiasmo che provo in questo percorso inclusivo del Territorio che vede riconosciuto non più il ruolo di cenerentola ma quello di attivo coprotagonista sulla scena della sanità pubblica.

LA GIORNATA NAZIONALE DEL MAL DI TESTA AL TEMPO DI COVID-19

Sabato 9 maggio è iniziata la **Giornata Nazionale del Mal di Testa**. Quest'anno a causa dell'emergenza Covid-19, le tre Società scientifiche di riferimento, ANIRCEF, SIN e SISC, hanno programmato una campagna di sensibilizzazione e informazione sui social.
La giornata di fatto si protrarrà per sette giorni da sabato 9 a venerdì 15 maggio. Sulla nuova pagina Facebook **Giornata Nazionale del Mal di Testa** si potrà partecipare alle dirette quotidiane che vedranno gli esperti ANIRCEF, SIN e SISC rispondere ogni giorno sui principali quesiti legati alla patologia, dalla gestione dell'emicrania al tempo del Coronavirus ai fattori scatenanti da evitare in quarantena, dalla gestione della cefalea nel bambino alle possibilità diagnostiche fino ai nuovi e promettenti scenari terapeutici. Gli utenti che seguiranno le dirette Facebook potranno partecipare sia con commenti, sia inviando domande durante l'evento a cui gli esperti risponderanno contestualmente all'interno della diretta.
I gentili Soci sono invitati pertanto a condividere il link con colleghi e pazienti e di mettere "mi piace" per aiutarci a una maggiore diffusione dell'iniziativa.

Giornata del Mal di Testa -
https://www.facebook.com/GiornataMaldiTesta

SISC

Giornale delle Cefalee

ANNO XVI • N. 1 MAGGIO 2020 • GIORNALE TRIMESTRALE.
Autorizzazione n. 10/05 del Tribunale di Perugia del 1/4/2005
Direttore Responsabile: Francesco De Cesaris
Direttore Scientifico: Domenico Cassano
Vice Direttore per gli aspetti della medicina di genere:
Marina de Tommaso
Vice Direttore per i rapporti con i social media:
Edoardo Mampreso
Membri: • Gianluca Coppola • Antonello D'Attoma • Cherubino Di Lorenzo • Grazia Sances • Paola Sarchielli • Marco Trucco
Progetto Grafico: Media Enter

PER SOSTENERE LA RICERCA DELLA SOCIETÀ È POSSIBILE EFFETTUARE UNA DONAZIONE ONLINE www.sisc.it (clicca La Società – Raccolta Fondi).