

IV CONGRESSO NAZIONALE



ETIOPATOGENESI della fibromialgia

Laura Bazzichi
U.C Reumatologia
IRCCS Galeazzi Sant'Ambrogio Milano

Centro Congressi Unione Industriali
TORINO 11-13 MAGGIO 2023

la fibromialgia è
causata da un
fenomeno di
sensibilizzazione
centrale

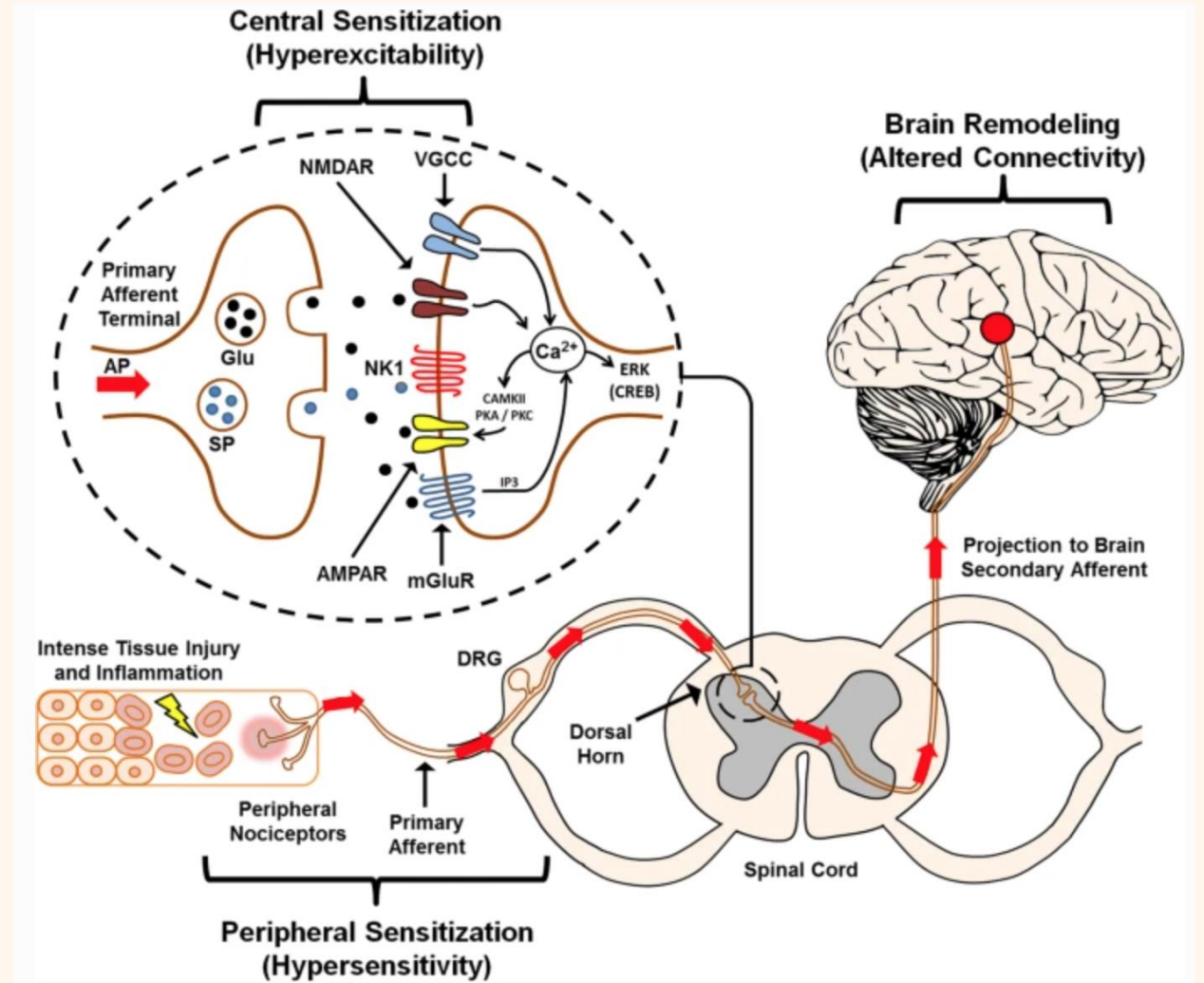
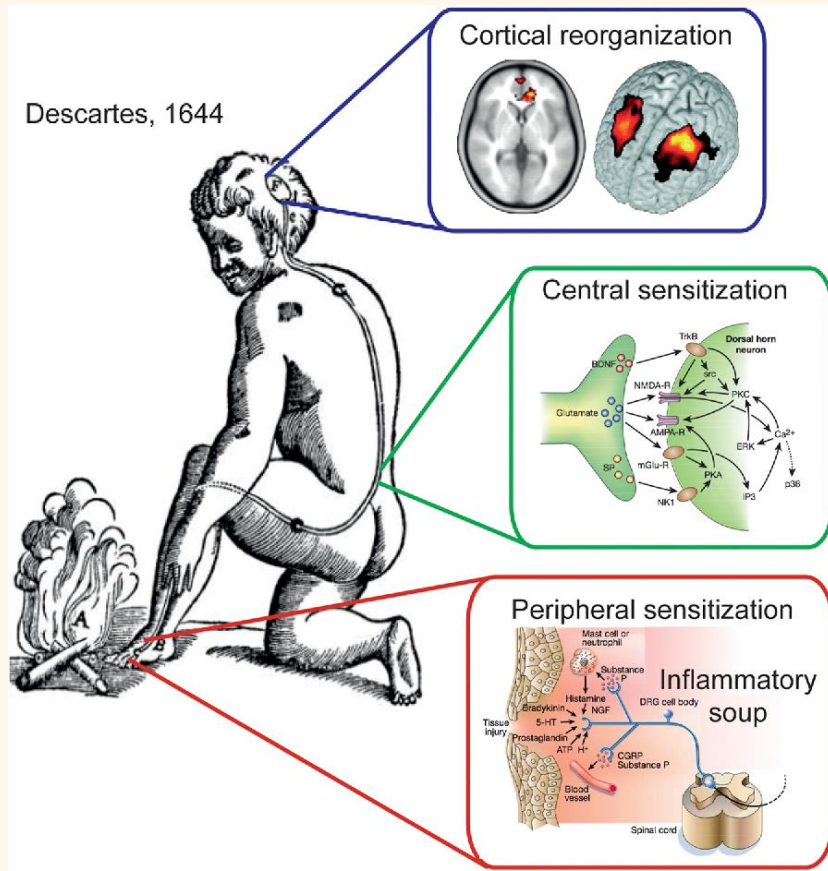
caratterizzato
dalla
disfunzione :

dei neurocircuiti, che
comporta la percezione, la
trasmissione e l'elaborazione
degli stimoli nocicettivi
afferenti

con la manifestazione
prevalente del dolore a livello
dell'apparato locomotore.

DOLORE NOCIPLASTICO

Sensibilizzazione periferica Sensibilizzazione centrale

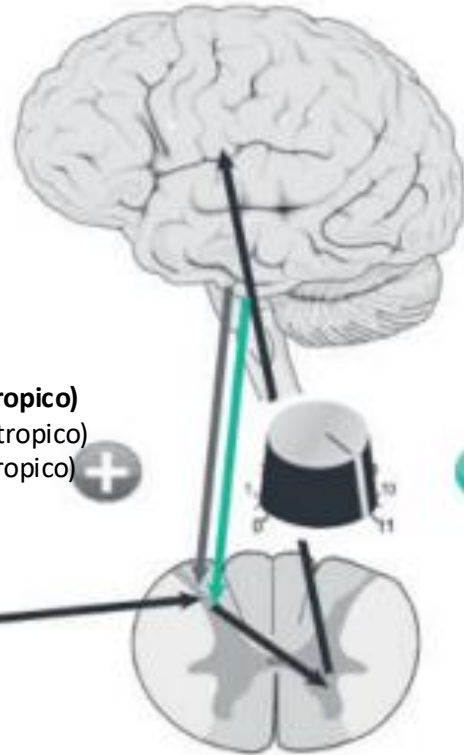


Facilitazione

- Sostanza P
- Glutammato ed EAA
- Serotonina (5-HT_{2A,3A})
- Neurotensina
- Nerve growth factor
- CCK
- CGRP
- Aspartato
- Serotonina
- Acetilcolina
- NO

RECETTORI

- **GLU**
- **AMPA (ionotropico)**
- Kainato (ionotropico)
- NMDA (ionotropico)
- Serotonina
- Sodio, calcio



Inibizione

- Vie inibitorie discendenti
 - Noradrenalina
 - Serotonina (5-HT_{1A,B})
 - Oppioidi
- GABA
- Cannabinoidi
- Adenosina
- Glicina
- Somatostatina
- Adenosina

RECETTORI

- **GABA A (ionotropico)**
- **GABA B (metabotropico)**
- **Recettori oppioidi**
- CB
- Alfa 2

Il dolore è reale

RMf :alterazioni funzionali a carico delle aree cerebrali deputate alla elaborazione del dolore

Alta connettività con l'insula e le aree legate al dolore e all'emozione, corteccia somatosensoriale secondaria

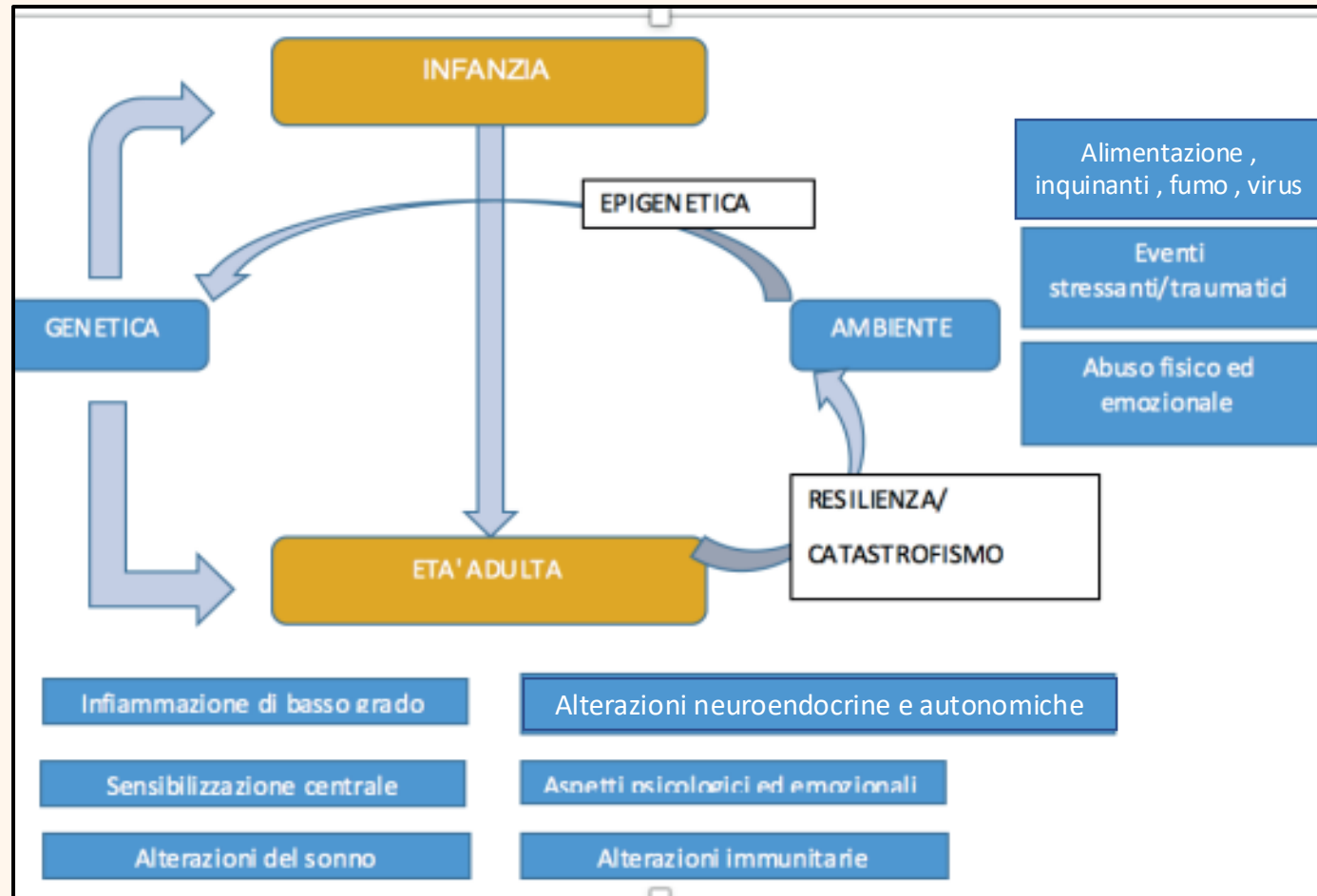
Le vie ascendenti (nocicettive) facilitano la trasmissione del dolore, mentre quelle discendenti (antinocicettive) la inibiscono, creando così un sistema che regola il "volume del dolore".



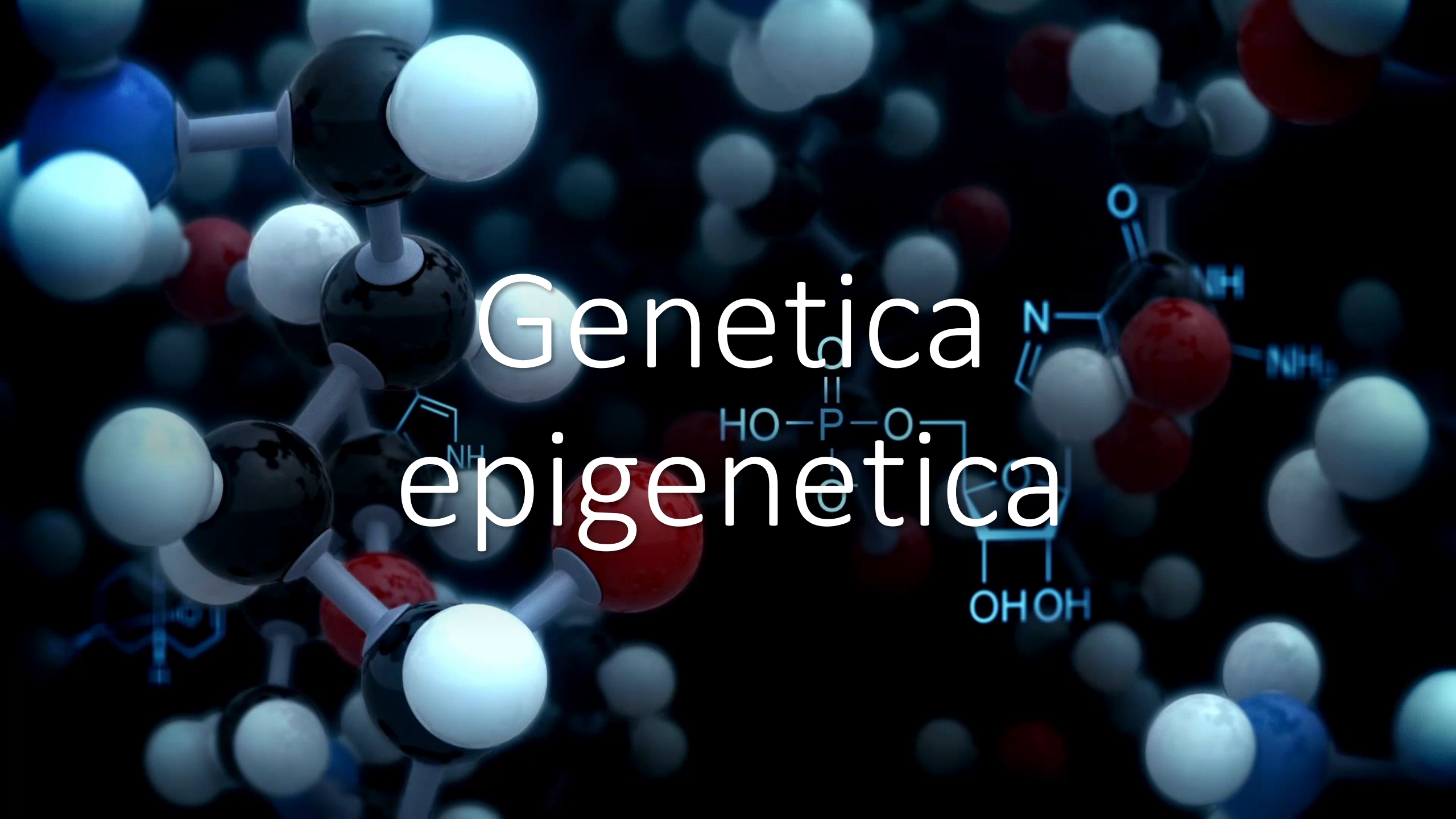
Perché avvengono
i cambiamenti
nociplastici nella
sindrome
fibromialgica?



Meccanismi patogenetici della sindrome fibromialgica.



Vi è un'interazione tra predisposizione genetica, fattori ambientali (in particolare, gli eventi traumatici) e psicologico-emozionali (resilienza, catastrofismo, ecc.) che si esprimono poi come alterazioni immunitarie e neuroendocrine e come sensibilizzazione.



Genetica epigenetica

Gli studi hanno dimostrato il coinvolgimento di fattori genetici nell'insorgenza della fibromialgia

- Circa 100 geni che regolano il dolore sono rilevanti per la sensibilità al dolore o l'analgesia.
- I geni principali sono quelli che codificano per i canali del sodio voltaggio-dipendenti, le proteine della via GABAergica, i recettori mu-oppioidi, la catecol-O-metiltransferasi e la GTP cicloidrolasi 1
- Il gene del trasportatore della serotonina (SLC64A4)
- il gene del potenziale canale vanillico del recettore transitorio 2 (TRPV2) sono i principali geni responsabili della suscettibilità al dolore nella fibromialgia.
- Altri polimorfismi genetici che sono stati identificati e associati alla suscettibilità alla fibromialgia sono nei geni del trasportatore della serotonina (5-HTT), della catecol-O-metiltransferasi (COMT) e della serotonina 2A (5-HT2A).
- Uno studio sull'associazione dell'intero genoma e sulla variante del numero di copie in 952 casi di fibromialgia e 644 controlli ha rivelato l'esistenza di due variabili associate alla fibromialgia: il polimorfismo a singolo nucleotide rs11127292 e un numero di copie introniche variabile nel gene neurexin 3 (NRXN3).

EPIGENETICA

L'epigenetica studia come l'età e l'esposizione a fattori ambientali possono modificare l'espressione dei geni.

AGENTI FISICI E CHIMICI

DIETA

STRESSOR

ATTIVITÀ FISICA

In passato, si pensava che la sequenza di DNA dei geni fosse l'unica responsabile dell'espressione dei geni stessi.

Oggi sappiamo che ci sono molti altri meccanismi e molecole che possono attivare o disattivare l'espressione dei geni. Questi meccanismi sono chiamati "epigenetici" e si trovano sopra la sequenza di DNA, con sistema di attacco e stacco

Questo rende alcune parti del DNA più o meno accessibili e può influire sull'espressione dei geni.

Questo può causare cambiamenti nel modo in cui una cellula, un tessuto o un organismo si comportano, senza cambiare la sequenza di DNA dei geni stessi.

Un modo per pensare alle modifiche epigenetiche è come gli accenti posti sulle parole nella lingua scritta.

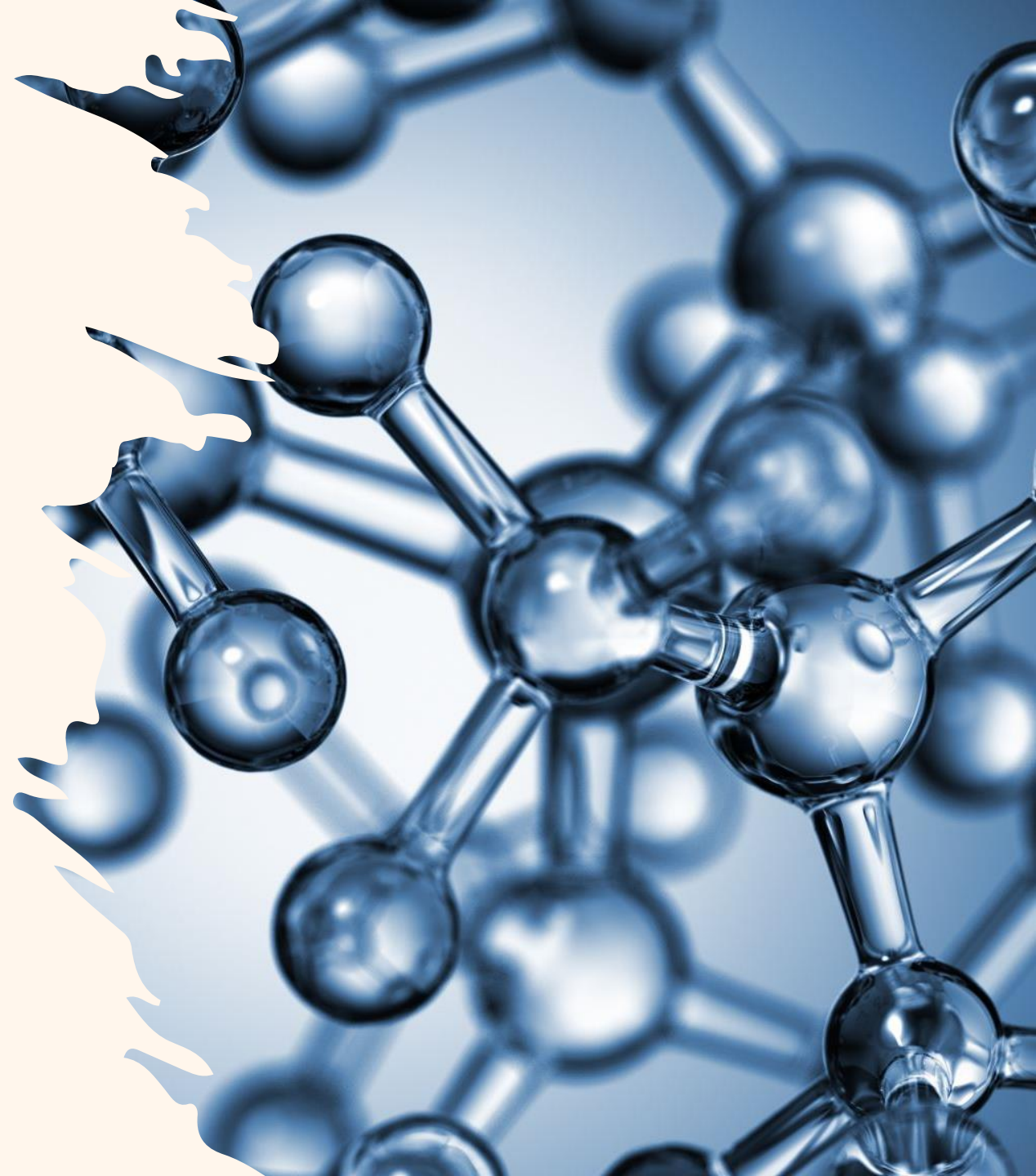
Gli accenti non cambiano la sequenza di lettere di una parola, ma possono influire sul modo in cui la parola viene pronunciata e compresa.



Come l'epigenetica può influenzare la regolazione dell'espressione genica?

Sono tre i meccanismi principali: la metilazione del DNA, la modificazione degli istoni e l'azione degli RNA non codificanti.

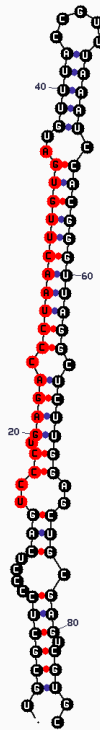
- **La metilazione del DNA** inibisce l'espressione genica, mentre la demetilazione può riattivare un gene.
- **La modifica degli istoni** (L'acetilazione, metilazione, fosforilazione ed ubiquitinazione) consiste nell'aggiunta di gruppi chimici a queste proteine, che si trovano sulle quali il lungo filamento di DNA si avvolge.
- **Gli RNA non codificanti** possono silenziare l'espressione dei geni associandosi agli RNA codificanti.



Cos'è un microRNA?

→ breve sequenza di RNA non codificante (circa 22 nucleotidi)

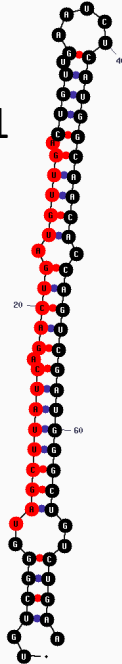
©12294f by D. Stewart and M. Zuker
©2009 Washington University
p-num annotation



miR-125

dG = -32.1 [initially -32.1] rno-mir-125b-1

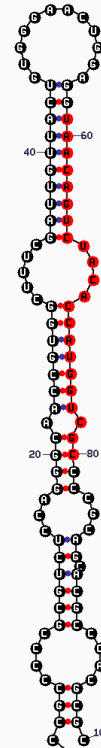
©12294f by D. Stewart and M. Zuker
©2009 Washington University
p-num annotation



miR-21

dG = -32.4 [initially -32.4] hsa-mir-21

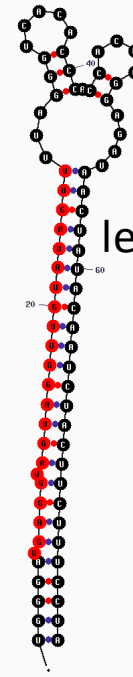
©12294f by D. Stewart and M. Zuker
©2009 Washington University
p-num annotation



miR-132

dG = -39.2 [initially -39.2] hsa-mir-132

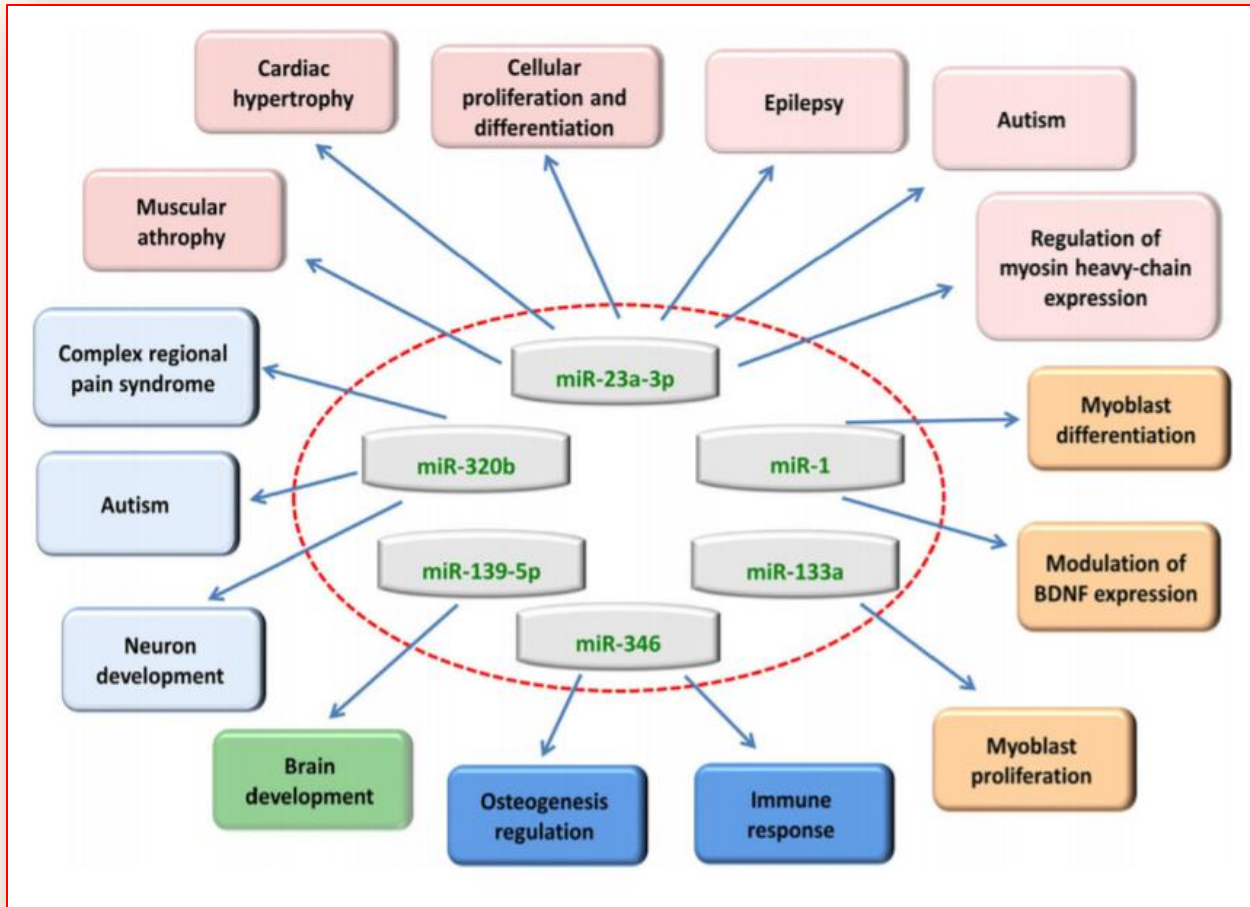
©12294f by D. Stewart and M. Zuker
©2009 Washington University
p-num annotation



let-7a

dG = -30.57 [initially -32.4] hsa-let-7a-1

Questo lavoro mirava a studiare i profili circolanti di microRNA (miRNA) nel siero e nella saliva di pazienti affetti da sindrome fibromialgica (FM), correlando i loro valori di espressione con parametri clinici e clinimetrici e suggerendo un modello matematico per la diagnosi di FM.



Mol Neurobiol
DOI 10.1007/s12035-016-0235-2

Circulating microRNA Profiles as Liquid Biopsies for the Characterization and Diagnosis of Fibromyalgia Syndrome

Andrea Masotti¹ · Antonella Baldassarre¹ · Maria Paola Guzzo² · Cristina Iannuccelli² · Christian Barbato³ · Manuela Di Franco²

179 miRNA analizzati

Cinque di questi miRNA sono stati inclusi in un modello predittivo lineare. Sei miRNA sono stati trovati downregolati che ha raggiunto una sensibilità molto elevata (100%) e un'elevata specificità (83,3%).

Stress ed epigenetica ?



- Prima si pensava che il genoma subisse importanti cambiamenti solo durante lo sviluppo embrionale, regolando l'attivazione o la repressione di classi di geni specifici nella differenziazione cellulare. Studi recenti dimostrano che la **metilazione del DNA può cambiare anche nei neuroni maturi in risposta a segnali ambientali.**
- I piccoli ratti che ricevono alti livelli di stimolazione materna subiscono una demetilazione del gene del recettore dei glicocorticoidi nell'ippocampo, con un aumento a lungo termine dei livelli di trascrizione.
- ***Questo si traduce in maggiori quantità del recettore e in un fenotipo caratterizzato da ridotti livelli di stress.***
- Cambiamenti epigenetici cruciali sono implicati anche nella regolazione dei processi di apprendimento e memoria.

I parametri di eccitabilità corticale sono alterati in parallelo con le variazioni del livello di metilazione nel sangue periferico dei pazienti di fibromialgia.

I fattori genetici sono probabilmente responsabili fino al 50% della suscettibilità alla malattia. (geni candidati sono SLC64A4, TRPV2, MYT1L e NRXN3)

- Lee et al. hanno studiato l'associazione epigenetica tra esperienze infantili avverse come stupro, abuso fisico e abuso emotivo e lo sviluppo di FM.
- DAP3 e miR2100 erano ipermetilati in individui FM con esperienze infantili avverse. DAP3 è una proteina che svolge un ruolo chiave nella respirazione cellulare e nell'apoptosi.
- **Gerra et al. hanno riferito che gli individui con FM hanno ipermetilazione del gene del recettore metabotropico del glutammato 2 (GRM2), che porta ad un'alterata elaborazione del dolore.**



biomedicines



Review

A Comprehensive Review of the Genetic and Epigenetic Contributions to the Development of Fibromyalgia

Erik A. Ovrom ¹, Karson A. Mostert ², Shivani Khakhkhar ³, Daniel P. McKee ³, Padoo Yang ⁴ and Yeng F. Her ^{5,*}

MiRNA differenzialmente espressi nelle donne FM rispetto ai controlli sani.

miRNA	Regolamento in FM	Campione biologico	Sintomi clinici
miR-145-5p ⁸²	Giù	CSF	Dolore e stanchezza
miR-21-5p ⁸²	Giù	CSF	Alterazione dei circuiti centrali
miR-195-5p ⁸²	Giù	CSF	Alterazione del metabolismo energetico e della crescita Demenza
miR-223-3p ⁸²	Giù	CSF	Dolore infiammatorio
miR-23a-3p ⁸²	Giù	CSF	Nessuna correlazione trovata
miR-23b ⁸²	Giù	CSF	Alterazione dell'espressione del recettore μ -oppioide Alterazione dell'esito del trattamento a lungo termine con morfina
miR-320a ⁸²	Su	Siero	Soglia del dolore
miR-107 miR-151a-5p miR-142-3p ⁸⁵	Giù	Siero	Nessuna correlazione trovata
miR-30b-5p ⁸⁶	Giù	Siero	Quantità di sonno
miR-374b-5p ⁸⁶	Giù	Siero	Soglia del dolore
miR-103a-3p let-7a-5p ⁸⁶	Giù	Siero	Quantità di sonno Dolore
miR-451a miR-338-3p miR-143-3p miR-145-5p miR-223-3p ⁸⁹	Giù	PBMC	Nessuna correlazione trovata
miR-23a-3p ⁹⁰	Giù	Siero	Mantenimento dell'integrità del muscolo scheletrico
miR-1 miR-133a miR-346 miR-139-5p miR-320b ⁹⁰	Giù	SerumSaliva	Nessuna correlazione trovata

Alcuni miRNA (evidenziati) sono ugualmente deregolati in diversi tessuti come *miR223-3p* e *miRNA-145-5p* che sono stati trovati inibiti sia nelle PBMC che nel liquido cerebrospinale dei pazienti affetti da FM, e *miR-23a-3p* che è stato trovato downregolato in entrambi siero e CSF. CSF: liquido cerebrospinale; FM: fibromialgia; PBMC: cellule mononucleate del sangue periferico.

SNC

- Disturbi del sonno
- Alterazioni autonome e neuroendocrine
- Stress Traumi e resilienza
- Alterazioni psicologiche



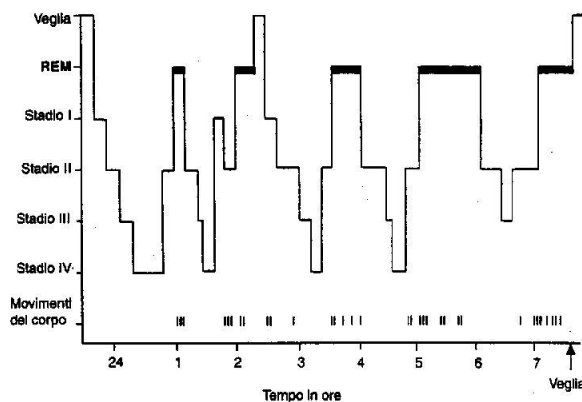
Disturbi del sonno e Talamo

- Il sonno disturbato causa alterazioni nel sistema nocicettivo
- aumenta lo stato infiammatorio
- altera l'umore diminuendo la melatonina e la dopamina e aumentando il cortisolo

rapporto è più sonno --> dolore che viceversa

recenti studi sull'uomo hanno descritto i meccanismi alla base del sonno alfa-delta (ADS, l'intrusione dei ritmi alfa nelle fasi profonde del sonno), evidenziando il ruolo svolto dal talamo, che a sua volta è modulato da afferenze GABAergiche e colinergiche

IPNOGRAMMA



Moldofsky, H. The significance of the sleeping-waking brain for the understanding of widespread musculoskeletal pain and fatigue in fibromyalgia syndrome and allied syndromes. *Joint Bone Spine* 2008

Mork PJ, Nilsen TIL. Sleep problems and risk of fibromyalgia: Longitudinal data on an adult female population in Norway. *Arthritis Rheum* 2012



testa

Spesso viene descritta la FMS come una “sindrome da stress” ... ma più da Trauma

stress può essere definito come una situazione in cui il corpo si allontana dal proprio equilibrio

- trauma che quello di stressor all'interno della patogenesi della FMS anche per questo si osserva un'alta prevalenza di disturbo da stress post-traumatico nella popolazione affetta da FMS. Tuttavia, come mai non tutte le persone che subiscono dei traumi sviluppano la FMS più avanti nella vita?
- La difficoltà a superare un trauma dipende dal grado di resilienza del singolo individuo, correlato con i meccanismi di coping (come vengono fronteggiate le situazioni avverse)

Conversano, C., Carmassi, C., Bertelloni, C. A., Marchi, L., Micheloni, T., Carbone, M. G., Pagni, G., Tagliarini, C., Massimetti, G., Bazzichi, L., & Dell'Osso, L. Potentially traumatic events, post-traumatic stress disorder and post-traumatic stress spectrum in patients with fibromyalgia. *Clinical and Experimental Rheumatology*, 2019.

Resilienza

1. Capacità di un materiale di assorbire un urto senza rompersi.

2. IN PSICOLOGIA, LA CAPACITÀ DI UN INDIVIDUO DI AFFRONTARE E SUPERARE UN EVENTO TRAUMATICO O UN PERIODO DI DIFFICOLTÀ.

3. In ecologia, la velocità con cui una comunità biotica è in grado di ripristinare la sua stabilità se sottoposta a perturbazioni.

- Poiché è più probabile che i pazienti FM abbiano riscontrato importanti fattori di stress della vita, si può sostenere che potrebbero avere **livelli significativamente ridotti di resilienza e strategie di coping efficaci**, consentendo così lo sviluppo di sintomi FM.
- Un basso livello di resilienza è associato alla probabilità di sviluppare disturbi post-traumatici da stress, ansia o disturbi dell'umore (che sono molto diffusi nella popolazione FM) e lo sviluppo di strategie basate sulla resilienza è un fattore chiave nel trattamento di tali disturbi.

Psychological Medicine

cambridge.org/psm

Review Article

*These authors contributed equally.

The role of lifetime stressors in adult fibromyalgia: systematic review and meta-analysis of case-control studies

Nia Kaleycheva^{1,*}, Alexis E. Cullen^{2,*}, Robyn Evans³, Tirril Harris⁴, Timothy Nicholson⁵† and Trudie Chalder⁶†

abuso fisico (OR 3.23, 95%CI 1.99-5.23)

Abuso totale (3.06, 1.71-5.46)

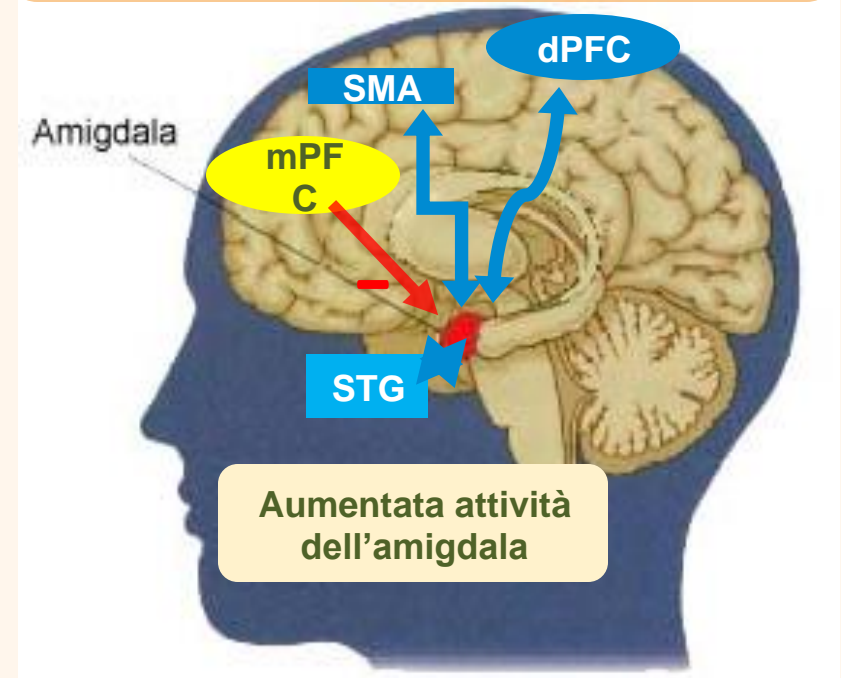
abuso sessuale (2.65, 1.85-3.79)

trauma medico (1.80, 1.19-2.71)

Altri fattori di stress nel corso della vita (1,70, 1,31-2,20)

abuso emotivo (1.52, 1.27-1.81)

Individui resilienti:
Aumentata inibizione delle risposte dell'amigdala da parte della corteccia prefrontale mediana di fronte a situazioni di stress (< PTSD)



SMA Supplementary motor area
STG superior temporal gyrus
dIPFC dorsolateral prefrontal cortex
mPFC medial prefrontal cortex

Casale, R., et al. (2019). Clin Exp Rheumatol 37, 105–113.



Lifetime post-traumatic stress symptoms are related to the health-related quality of life and severity of pain/fatigue in patients with fibromyalgia

L. Dell'Osso¹, C. Carmassi¹, G. Consoli¹, C. Conversano¹, C.E. Ramacciotti¹, L. Musetti¹, E. Massimetti¹, I. Pergentini¹, M. Corsi¹, A. Ciapparelli¹, L. Bazzichi²

: Sono stati valutati 70 pazienti con FM utilizzando SCID-I / P, FIQ, MOS SF-36 e TALSSR lifetime version. Risultati: Il punteggio totale FIQ era correlato agli eventi di perdita e ai sintomi di lutto e rievocazione del TALS-SR.

Obiettivo: Investigare l'impatto degli eventi traumatici della vita e dei sintomi da stress post-traumatico sulla gravità della malattia e sulla qualità della vita correlata alla salute (HRQoL) nei pazienti affetti da fibromialgia (FM). Il punteggio di affaticamento VAS (FIQ) era significativamente correlato ai sintomi di lutto e rievocazione del TALS-SR. Il punteggio di sintesi mentale e il punteggio di dolore corporeo di MOS SF-36 erano significativamente correlati a tutti i domini di TALS-SR tranne l'VIII (Arousal).

Post-traumatic stress symptoms related to HRQoL and severity of pain in FM / L. Dell'Osso et al.

Table III. Pearson's correlations between the TALS-SR Domains scores and the FIQ (Total, VAS pain, VAS fatigue) and MOS SF-36 (BP MCS, PCS) scores.

TALS-SR Domains	FIQ	VAS pain	VAS fatigue	BP	MCS	PCS
I – Loss events	r=-0.263 p=0.033	r=-0.119 p=0.347	r=-0.122 p=0.328	r=-0.236 p=0.049	r=-0.307 p=0.010	r=-0.149 p=0.218
II – Grief reactions	r=0.389 p=0.001*	r=-0.126 p=0.317	r=-0.316 p=0.010	r=-0.349 p=0.003	r=-0.651 p=0.000*	r=-0.155 p=0.201
III – Potentially traumatic events	r=-0.202 p=0.105	r=-0.188 p=0.134	r=-0.145 p=0.246	r=-0.253 p=0.034	r=-0.383 p=0.001*	r=-0.088 p=0.470
IV – Reaction to losses or upsetting events	r=-0.183 p=0.142	r=-0.066 p=0.600	r=-0.163 p=0.192	r=-0.244 p=0.041	r=-0.551 p=0.000*	r=-0.100 p=0.410
V – Re-experiencing	r=-0.276 p=0.025	r=-0.053 p=0.673	r=-0.268 p=0.029	r=-0.366 p=0.002	r=-0.514 p=0.000*	r=-0.164 p=0.176
VI – Avoidance and numbing	r=-0.174 p=0.163	r=-0.072 p=0.569	r=-0.159 p=0.203	r=-0.298 p=0.012	r=-0.443 p=0.000*	r=-0.052 p=0.669
VIII – Arousal	r=-0.002 p=0.989	r=-0.057 p=0.652	r=-0.032 p=0.801	r=-0.215 p=0.074	r=-0.415 p=0.000*	r=-0.137 p=0.258

*p<.05 after Bonferroni's correction.

Il ruolo dello stress a livello endocrino nell'esacerbazione dei sintomi della fibromialgia

- L'asse ipotalamo-ipofisi-surrene (HPA) comprende neurotrasmettitori e sistemi di risposta neuroendocrina allo stress e può essere attivato nella FM.
- L'associazione tra IRC e sintomi del dolore nella FM è stata studiata.
- Nei pazienti FM sono stati riportati livelli ridotti di CBG rispetto ai pazienti sani.
- È stato studiato il possibile ruolo patogenetico dell'asse ormone della crescita (GH)/fattore di crescita insulino-simile 1 (IGF-1).
- Data la maggiore prevalenza di fibromialgia nella popolazione femminile, è stato studiato il ruolo degli estrogeni in questa patologia.

Sebbene gli studi non siano d'accordo sul fatto che la fibromialgia sia caratterizzata da ipo- o ipercortisolismo

Koca T., Kocyigit B., Seyithanoglu M., Berk E. The Importance of G-protein Coupled Estrogen Receptor in Patients with Fibromyalgia. *Arch. Rheumatol.* 2019 Sebbene gli studi non siano d'accordo sul fatto che la fibromialgia sia caratterizzata da ipo- o ipercortisolismo (Crofford et al., [Crofford, Young, Engleberg, Korszun, Brucksch, McClure e Demitrack2004](#) ; Fritti et al., [Riferimento Fries, Hesse, Hellhammer e Hellhammer2005](#)),

Toni basali simpatici aumentati e parasimpatici diminuiti (“lotta o fuga” > “riposo e digestione”)

- Sindrome secca: le persone affette da FMS riportano secchezza degli occhi (“come se ci fossero granelli di sabbia negli occhi”) e delle mucose (cavo orale, vagina).
- Disturbi visivi (visione offuscata, difficoltà a mettere a fuoco):
- i disturbi della vista causano spesso difficoltà nel leggere un libro, nel guidare di notte, nell’esecuzione di lavori di precisione; l’applicazione in tali attività determina spesso nausea e capogiri.
- Perdita della stabilità termica e vasomotoria: può dare intolleranza al freddo, a estremità fino al fenomeno di Raynaud, ma anche in altre parti del corpo.
- Vengono inoltre riportate difficoltà a camminare per via di alterazioni dell’equilibrio, instabilità e barcollamento, specie dopo essere stati in posizione eretta per periodi prolungati o dopo essersi alzati velocemente.
- In alcuni pazienti, è stata documentata la diminuzione della pressione arteriosa quando si mantiene la stazione eretta (condizione definita ipotensione ortostatica caratterizzata da sensazione di svenimento, nausea, capogiro, annebbiamento visivo. Possono avvenire vertigini invalidanti con capogiri, nausea, vomito, acufene... (tinnito) e nistagmo (movimenti rapidi degli occhi).



Pazienti con fibromialgia hanno una soglia del dolore più bassa, un problema di amplificazione del dolore o di elaborazione sensoriale nel SNC e iperalgesia diffusa e/o allodinia.

- Gli studi sugli animali hanno dimostrato l'importanza dell'attività glutamatergica e della connettività funzionale tra le varie regioni cerebrali nelle condizioni di dolore cronico
- I trattamenti con farmaci e cambiamenti nella dieta possono migliorare le condizioni dei pazienti.
- Gli studi clinici basati sulla risonanza magnetica funzionale (fMRI) hanno confermato un'alterazione neuronale centrale nei processi nocicettivi e sono stati utili anche per determinare il coinvolgimento di fattori psicologici nell'elaborazione del dolore nella fibromialgia.
- Gli studi hanno dimostrato che il pregabalin riduce l'attività glutamatergica nell'insula e la connettività funzionale tra la rete in modalità predefinita e l'insula nei pazienti con fibromialgia.
- Alcuni sottogruppi di pazienti con fibromialgia rispondono al trattamento con antagonisti del recettore del glutammato N-metil-D-aspartato (NMDA), suggerendo un aumento dell'attività glutamatergica.
- .

Glutammato
Subunità NR1



Il magnesio blocca il canale NMDA a riposo

Sensibilizzazione centrale

- L'uso della fMRI ha permesso di esaminare il grado di connessione tra le varie regioni cerebrali in individui con sindrome fibromialgica.
- Questa analisi è stata applicata sia agli **individui a riposo che a quelli attivi**.
- **Gli individui con sindrome fibromialgica hanno dimostrato di avere una maggiore connettività tra una rete chiamata "modalità predefinita" e l'insula.**
- Il grado di connettività tra queste regioni dipende dall'intensità del dolore spontaneo e continuo.
- Successivamente è stato scoperto che altre regioni del cervello possono essere ipo-connesse in individui con sindrome fibromialgica.
- Ad esempio, a seguito di uno stimolo doloroso, **si osserva una riduzione della connettività tra le aree anti-nocicettive del tronco encefalico** nei pazienti con sindrome fibromialgica.
- Utilizzando la spettroscopia di risonanza magnetica protonica, i livelli di glutammato aumentano nelle principali aree di elaborazione del dolore, come l'insula.



Alterazioni psicologiche



Nel modello bio-psico-sociale del dolore, il dolore cronico è il risultato dell'interazione di aspetti biologici, psicologici e sociali.



Il ciclo paura-evitamento può contribuire alla cronicizzazione del dolore.



L'elevato catastrofismo del dolore è associato alla percezione di un dolore più intenso e a una minore riduzione del dolore in seguito all'assunzione di antidolorifici.



L'alestitimia è la difficoltà a riconoscere le emozioni e distinguerle dalle sensazioni somatiche. Può portare a una minore comprensione e supporto relazionale, aumentare la componente affettiva del dolore e indurre l'uso ripetuto di farmaci, sostanze o cibo.



L'ansia, la depressione e altri sintomi e sindromi psichiatriche possono influenzare il dolore cronico, sia come conseguenza che come causa. La loro presenza accentua la sgradevolezza del dolore e interferisce negativamente con l'effetto dei farmaci e dei trattamenti in genere, amplificando la disabilità e la sofferenza personale.



Ciclo paura-evitamento e cronicizzazione



Fattori periferici



Alterazioni muscolari

Alterazioni immunitarie

Alterazioni del sistema nervoso
periferico



Fattori periferici

Alterazioni
muscolari

Causa o effetto ?

Sono state riscontrate alterazioni strutturali e morfologiche nei muscoli.

aumento della concentrazione di lattato, glutammato e piruvato

Molte proteine coinvolte nella riparazione del danno muscolare e dell'infiammazione sono espresse in maniera minore

Il decondizionamento muscolare, per inattività fisica aggravare i difetti anatomici e biochimici del muscolo.

I danni muscolari potrebbero aumentare la "sensibilizzazione" del sistema nocicettivo.



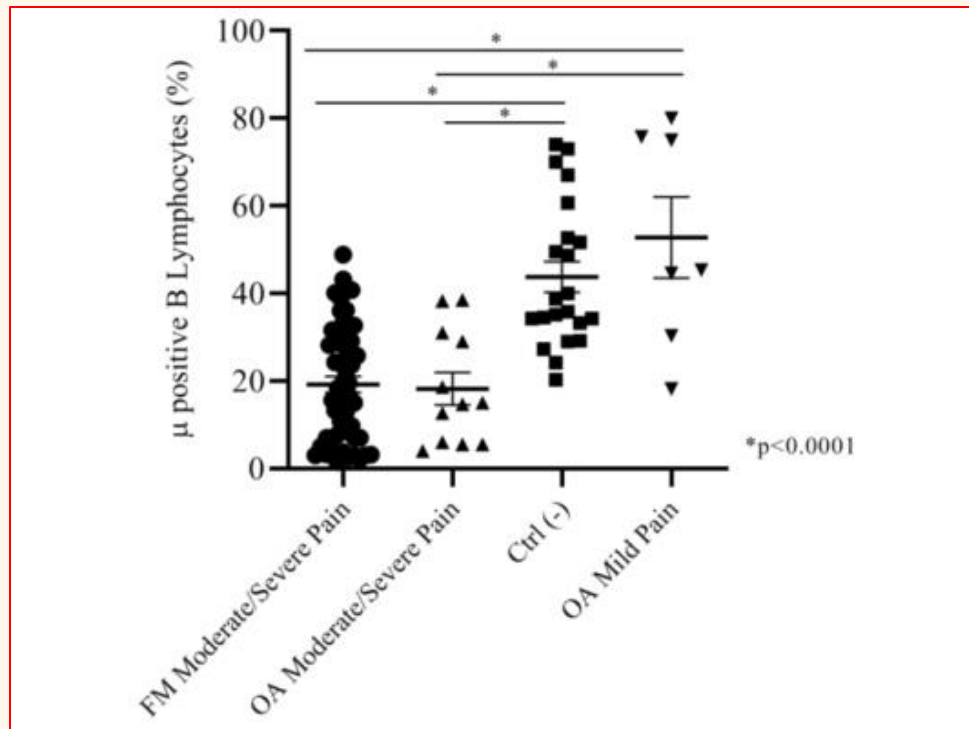
Fattori periferici

Alterazioni
immunitarie

Article

Identification of MOR-Positive B Cell as Possible Innovative Biomarker (Mu Lympho-Marker) for Chronic Pain Diagnosis in Patients with Fibromyalgia and Osteoarthritis Diseases [†]

William Raffaelli ^{1,*}, Valentina Malafiglia ^{1,*}, Antonello Bonci ^{1,2}, Michael Tenti ¹, Sara Ilari ³, Paola Gremigni ⁴, Cristina Iannuccelli ⁵, Chiara Gioia ⁵, Manuela Di Franco ⁵, Vincenzo Mollace ³, Laura Vitiello ⁶, Carlo Tomino ⁷ and Carolina Muscoli ³



I pazienti con dolore moderato e grave (NRS) FM e OA non hanno mostrato alcuna differenza significativa nelle percentuali delle cellule B Mu +.

Abbiamo scoperto che entrambi i pazienti con dolore cronico FM e OA presentano una percentuale diversificata e significativamente inferiore di cellule B Mu + rispetto al gruppo di controllo negativo. Nei nostri esperimenti, il recettore Mu nelle cellule T era espresso solo da una popolazione a frequenza molto bassa (meno del 2%) e non vi era alcuna differenza tra i gruppi.

Durante uno stimolo doloroso endogeno o esogeno, la quantità di linfociti B che presentano MOR potrebbe contribuire a contrastare la risposta algica. Improbabile, quando l'intensità del dolore appare più grave (alta/moderata intensità) assistiamo alla riduzione della percentuale di cellule Mu+ B.

Una bassa espressione di cellule B Mu-positive non è stata associata alle caratteristiche psicologiche studiate. In conclusione, qui proponiamo la percentuale di cellule B Mu-positive come marcatore biologico per una diagnosi oggettiva dei pazienti affetti da dolore cronico, contribuendo anche alla legittimità della FM come malattia veramente dolorosa.

Alterazioni immunitarie

Nel corso degli anni sono state scoperte alcune alterazioni immunitarie nelle persone affette da fibromialgia

L'elevata prevalenza di infezioni croniche in queste persone suggerisce un possibile legame tra agenti batterici o virali e la patogenesi della malattia

L'infiammazione cronica di basso grado è stata riscontrata in persone affette da fibromialgia, soprattutto nel sistema nervoso e nell'intestino

Le persone affette da fibromialgia presentano una disbiosi intestinale molto più frequentemente delle persone sane, correlata con un'aumentata permeabilità intestinale e con la proliferazione batterica del piccolo intestino

La neuroinfiammazione è presente sia a livello del sistema nervoso centrale che periferico nelle persone affette da fibromialgia

Altri autoanticorpi

Smart P.A., Waylonis G.W., Hackshaw K.V. Immunologic profile of patients with fibromyalgia. *Am. J. Phys. Med. Rehabil.* 1997

- I pazienti con fibromialgia hanno livelli leggermente elevati dell'anticorpo del antipolymero.
- IL 30% dei pazienti con fibromialgia sono positivi per l'anticorpo antinucleare e c'è preponderanza di 75% per SPK
- Smart et al. ha identificato un sottogruppo di pazienti con fibromialgia caratterizzati da positività ANA con pattern maculato predominante.
- Questi pazienti avevano un profilo di risposta infiammatoria più pronunciato rispetto ai pazienti FM negativi per ANA.
- l'autoimmunità potrebbe contribuire alla fibromialgia subinfiammatoria.

Review **Giacomelli, Talarico, Bombardieri & Bazzichi**

EXPERT REVIEWS
The interaction between autoimmune diseases and fibromyalgia: risk, disease course and management
Expert Rev. Clin. Immunol. 9(11), 1069-1076 (2013)

Table 1. Incidence of comorbid autoimmunity condition in fibromyalgia compared with the incidence of autoimmune disease in healthy population or other controls.

Disease or condition	Presence of FM (%)	Incidence in control	Ref.
Antipolymer antibody	67-15	15% in HP	[14-16]
Antibodies to 5-hydroxytryptamine	73	5.7% in HP	[20]
Antibodies to gangliosides	71	9% in HP	[20]
Phospholipids	54	0% in HP	[20]
Anti-68/48 kDa	15.6	0% in HP	[21]
Anti-45 kDa	37.1 (patients with secondary FM)	21.6% patients with psychiatric disorders 0% in HP	[21]
Antinuclear antibody	30.0-11.5	20% in HP	[22,23,34]
Autoantibodies targeting voltage-gated potassium channel	10	0% in HP	[24]
SLE	32	0.04-0.16% in HP	[25]
Sjögren's syndrome	18	1% in HP	[25]
Primary antiphospholipid syndrome	16.7	Frequently associate with SLE (35%)	[27]
Rheumatoid arthritis	15-43	0.5-1% in HP	[29-31]
Psoriatic arthritis	53.3	0.5% in HP	[35]
Behçet's disease	18	0.04% in HP	[36,37]
Hashimoto's thyroiditis	31	5-15% in female 1-5% in male	[38]
Thyroid autoimmunity	19 41% of FM patients showed at least 1 Ab		[38-41]
Diabetes mellitus	17	5%	[43]

With respect to the HP, FM is more frequent in autoimmunity manifestations.
Ab: Antibody; FM: Fibromyalgia; HP: Healthy population; SLE: Systemic lupus erythematosus.

downloaded from informahealthcare.com by Thomas Jefferson University on 02/04/15
For personal use only.

40(26%) dei pazienti sono risultati positivi solo per i marker SS precoci



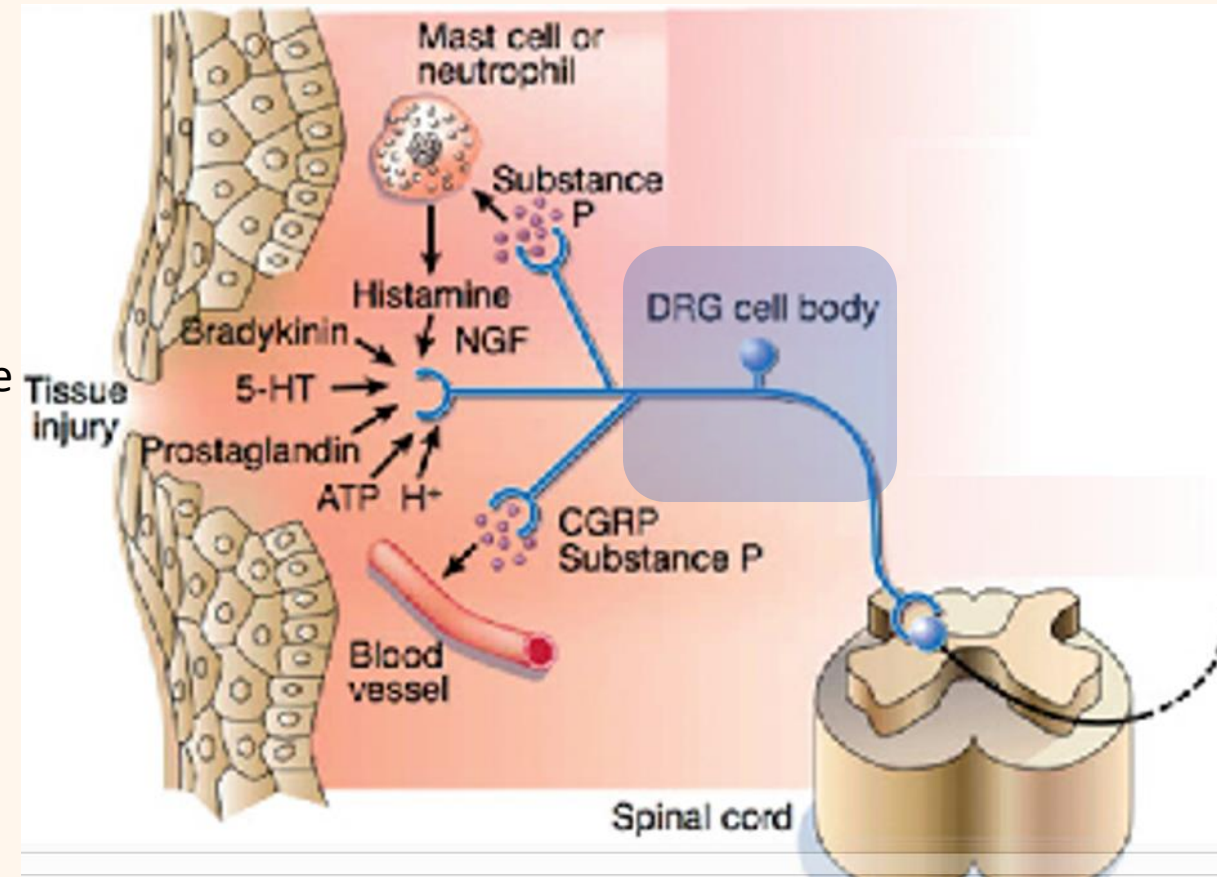
Fattori periferici

Alterazioni del
sistema nervoso
periferico

Nocicettori – dorsal root ganglia DRG

- I fattori di stress fisici o ambientali portano a:
- attività ectopica DRG
- sprouting simpatico
- attivazione dei recettori noradrenergici nel DRG
- Cellule dendritiche
- NS simpatica -immunità innata
- (tramite adrenocettori)

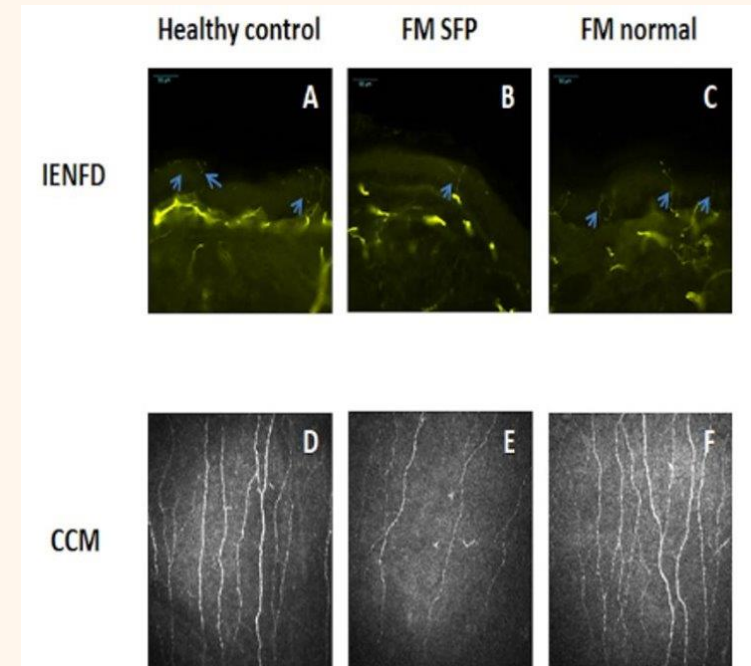
Dolore spontaneo e iperalgesia



Inflammation neurogena: FM

- Neuropatia delle piccole fibre (dubious clinical significance)
- Prevalenza del 49% (microscopia confocale + biopsia cutanea) di SFN in FM

Può riguardare le conseguenze dell'inflammation neurogena locale attraverso gli effetti dei prodotti infiammatori su queste fibre sensoriali.

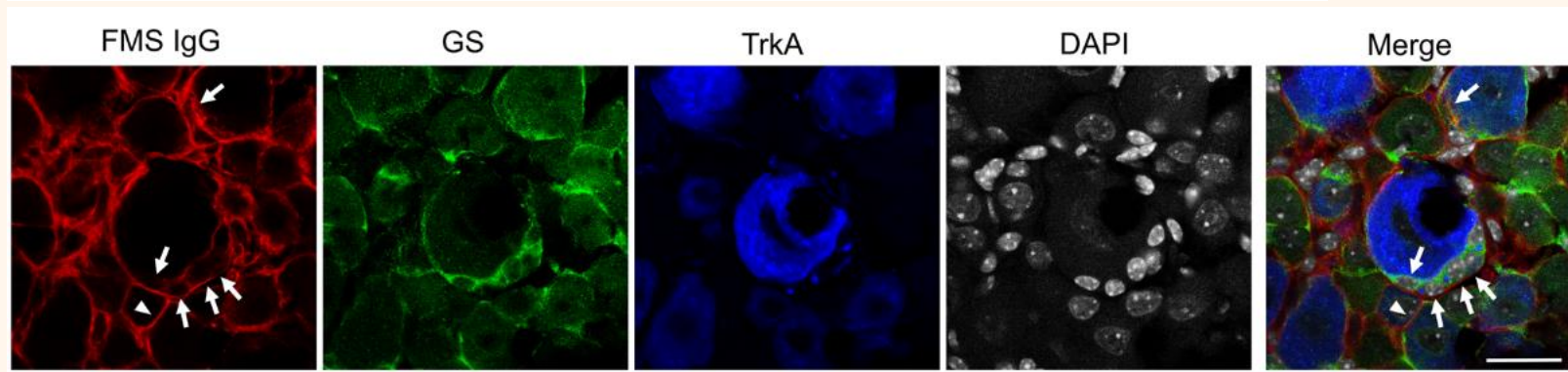


Nociceptors – DRG: FM

The Journal of Clinical Investigation

RESEARCH ARTICLE

Passive transfer of fibromyalgia symptoms from patients to mice



Risposta anticorpale localizzata che porta a

infiammazione delle fibre nervose sensoriali

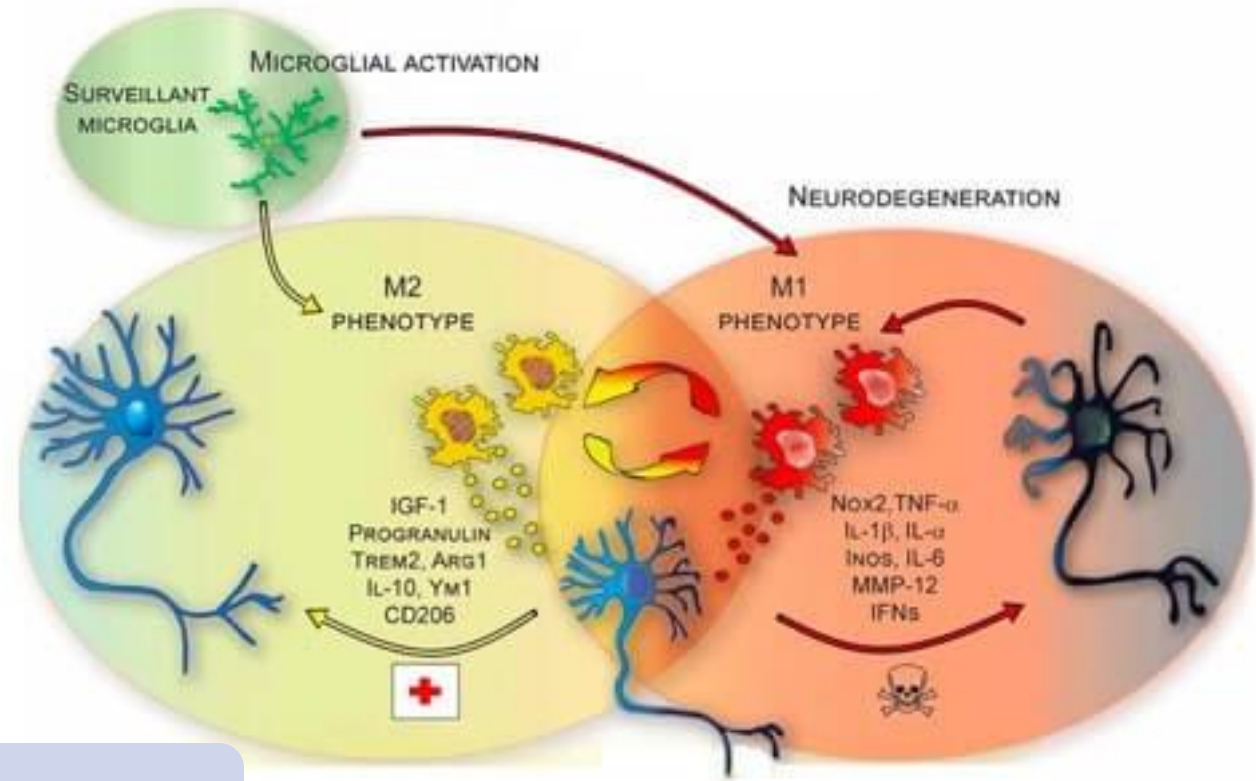
iper-eccitabilità

Denervazione periferica

Citochine e Fibromilagia

STRESS

Non sono presenti marker biochimici diagnostici o test strumentali su cui basare la diagnosi di fibromialgia.



I livelli pro-infiammatori delle citochine IL-1RA, IL-6 e IL-8 sono aumentati e le citochine antinfiammatorie sono diminuite nella fibromialgia, anche che le chemochine sono aumentate nei pazienti con fibromialgia.



L'alterazione dei livelli di chemochine può spiegare la sensibilizzazione centrale in questi pazienti.



Mast Cells, Neuroinflammation and Pain in Fibromyalgia Syndrome

Theoharis C. Theoharides^{1,2,3,4*}, Irene Tsilioni¹ and Mona Bawazeer^{1,2,5}

Pain

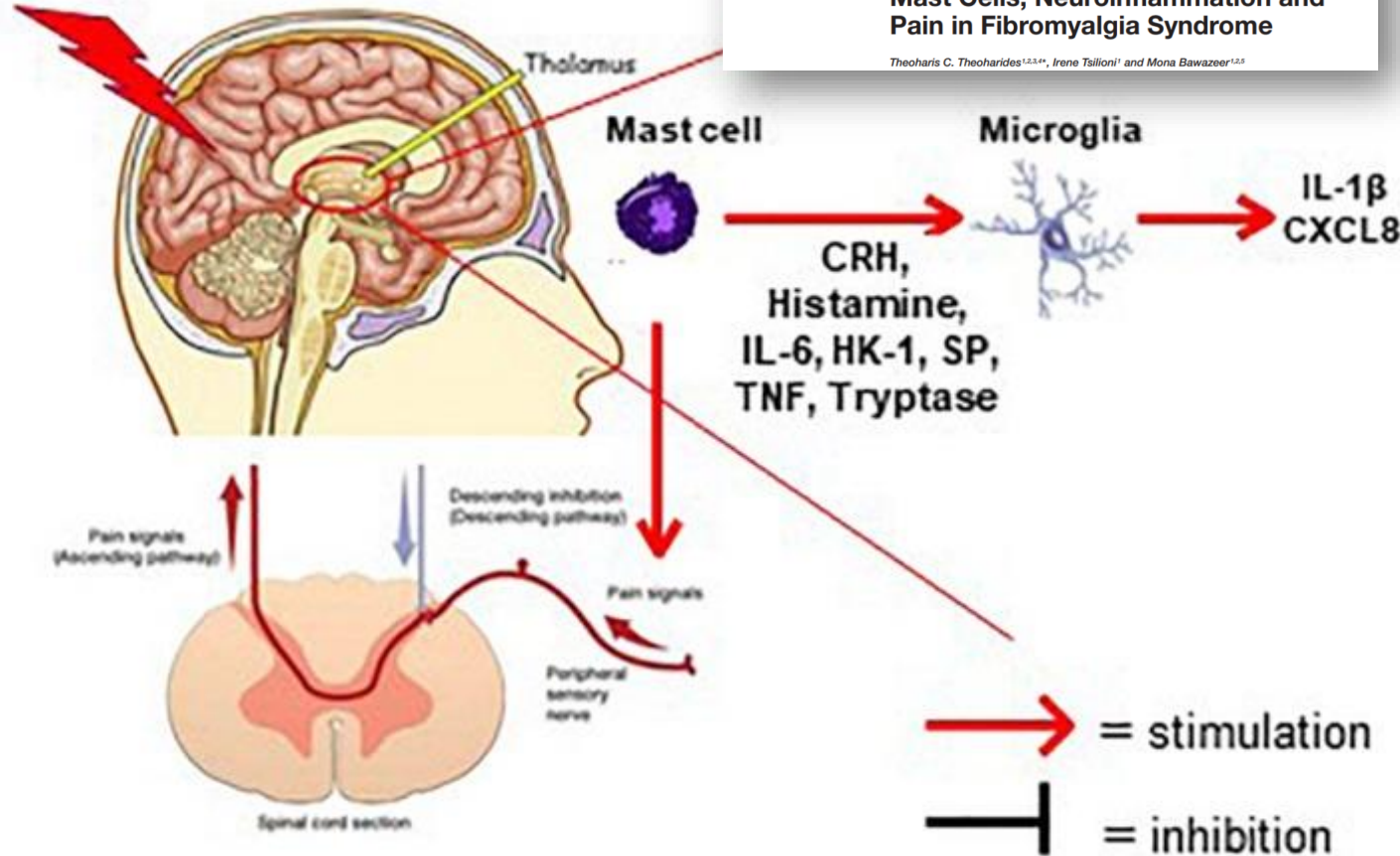


Diagramma che illustra il coinvolgimento dei mastociti nella generazione del dolore nella FMS. I mastociti (colore viola) nel talamo secernono mediatori pro-infiammatori e neurosensibilizzanti (CRH, istamina, IL-6, HK-1, SP, TNF, Triptasi). **Questi mediatori possono quindi attivare sia la microglia nei nuclei talamici che le vie nocicettive ascendenti creando la sensazione di dolore.**

Possibili molecole naturali per inibire i mastociti e / o la microglia stimolati sono flavonoidi come la luteolina o la tetrametossiluteolina (Methlut), Altre molecole naturali potrebbero includere palmitoiletanolamide, ([Schweiger et al., 2019](#)) che apparentemente inibisce la **neuroinfiammazione**

AUMENTO SIERICO

sostanza neuropeptidica P (SP) ed analogo strutturale emocinina-1 (HK-1)

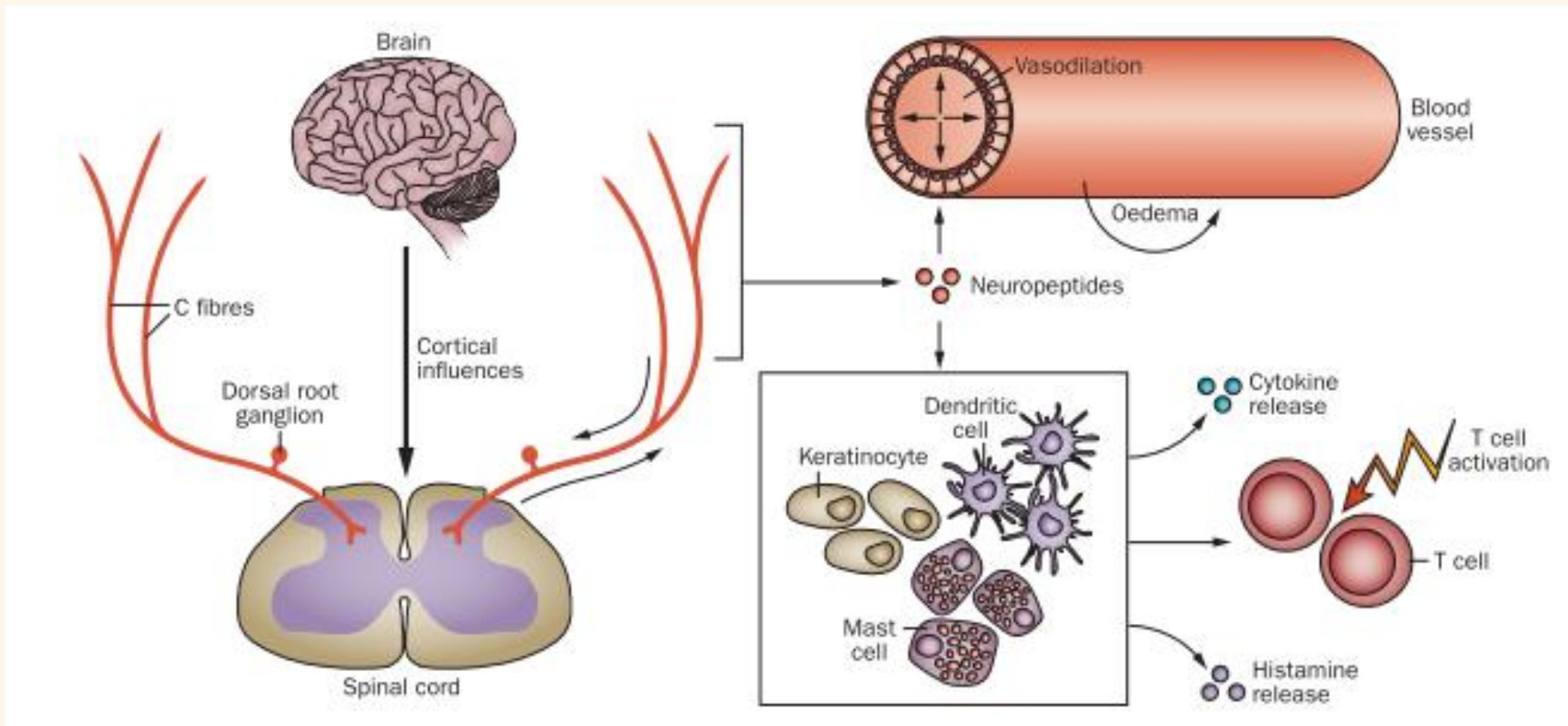
citochine pro-infiammatorie IL-6 e TNF IL 17
Ipotizziamo che i mastociti talamici contribuiscano all'infiammazione e al dolore, rilasciando molecole neurosensibilizzanti che includono

istamina, IL-1 β , IL-6 e TNF, nonché neuropeptide Y, peptide correlato al gene della calcitonina (CGRP), HemoKinina-1 e SP.

Queste molecole potrebbero stimolare i neuroni nocicettivi talamici direttamente o tramite la stimolazione della microglia nel diencefalo



- Attivazione del **sistema immunitario**: modulazione dell'eccitabilità delle vie nocicettive
- **Infiammazione neurogena** :sensazione di gonfiore, livedo reticularis, dermatografismo, disestesie cutanee, allodinia.



Composizione del Microbioma

In questo lavoro per la prima volta viene studiata la variazione nella composizione del microbioma intestinale tra pazienti FM e partecipanti di controllo.

La composizione del microbioma intestinale è alterata nei pazienti con fibromialgia.

Associazione statisticamente significativa tra l'abbondanza di diversi taxa e le misure della gravità della malattia, tra cui intensità del dolore, indice di dolore diffuso, disconoscimento e affaticamento

La composizione del microbioma potrebbe essere indicativa della diagnosi di FM.

Coorte di 156 soggetti:
77 pazienti FM e 79 controlli

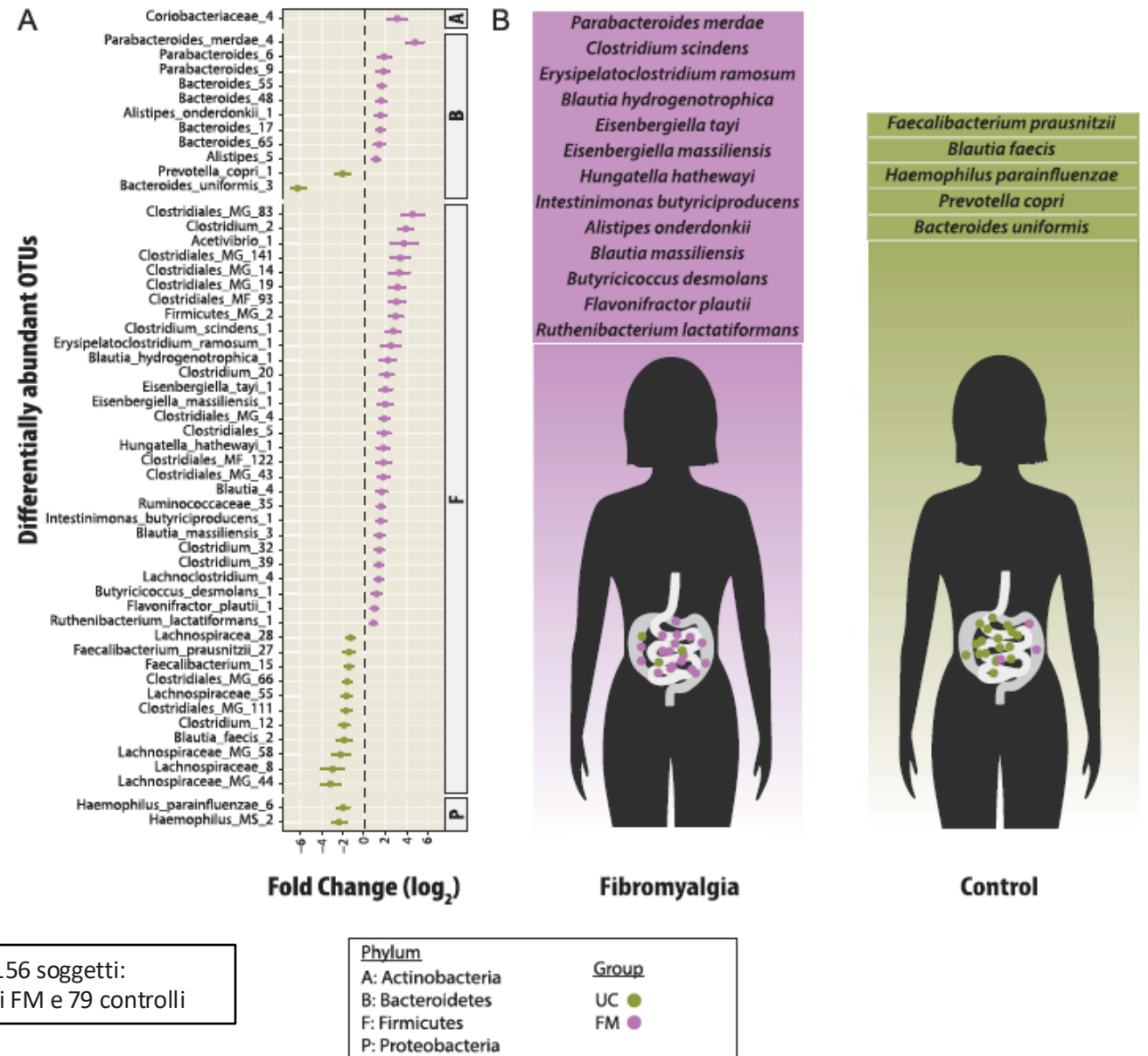
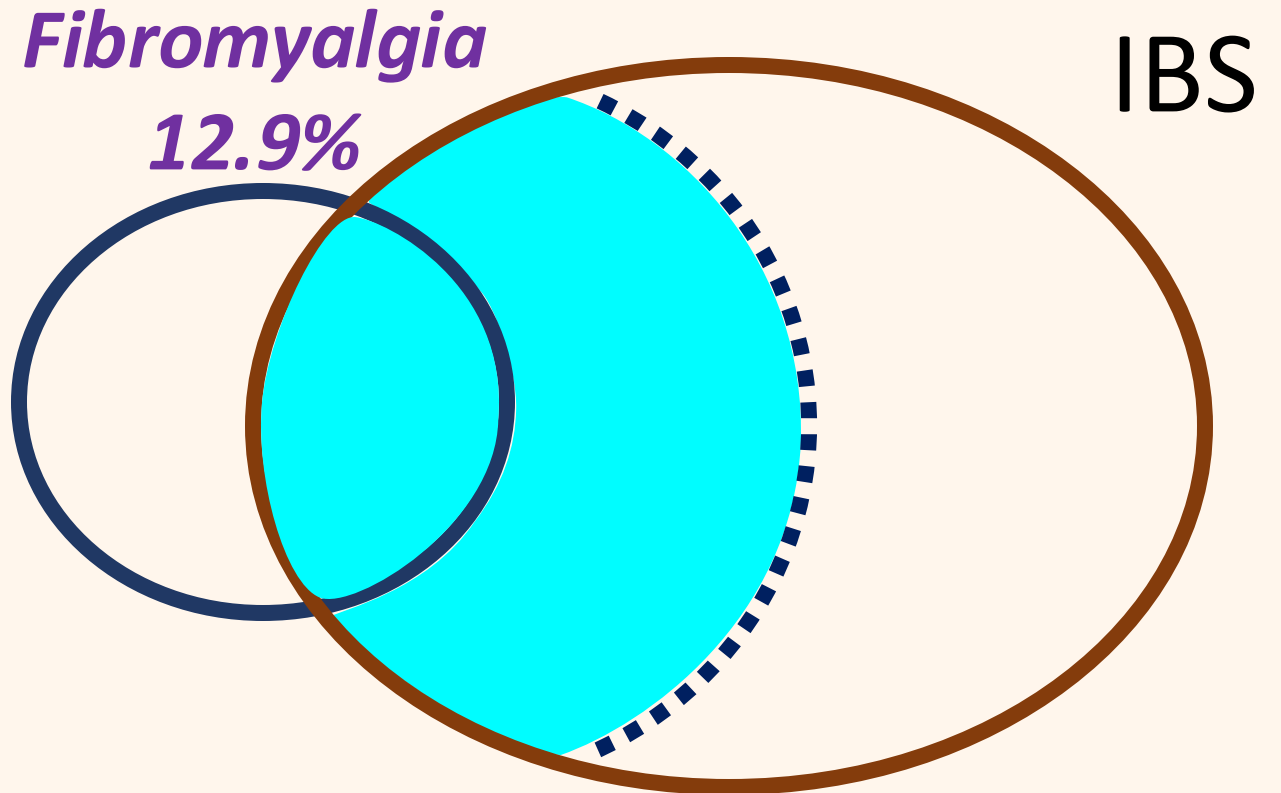
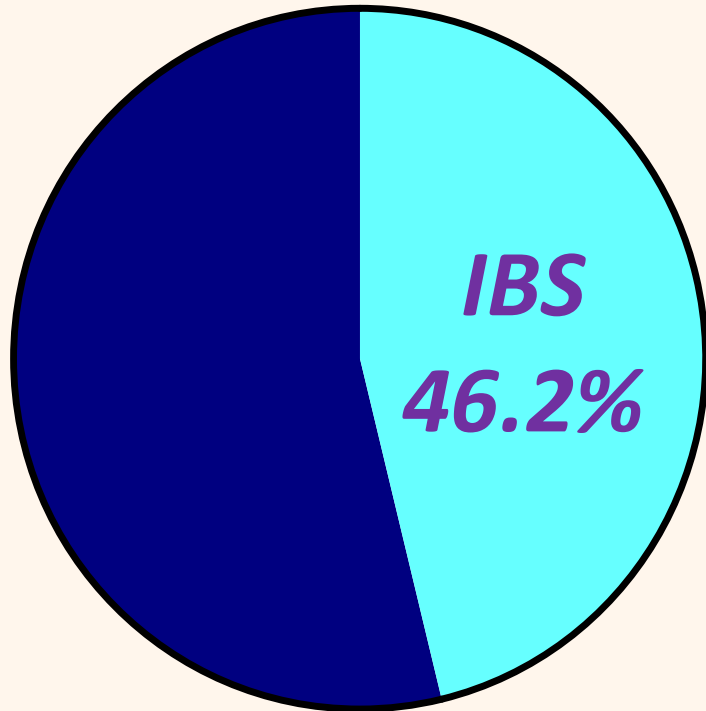


Figure 3. (A) Differentially abundant OTUs between the FM and unrelated control groups. Fold change (FC log₂) denotes relative differences in relative abundance between groups (DESeq2). Species are grouped by phylum per comparison. (B) A diagram of species-level differentially abundant bacteria in FM patients (left) and in healthy controls (right). FM, fibromyalgia; OTU, operational taxonomic unit.

IBS & fibromyalgia – overlapping pathology?

Fibromyalgia
(Prevalence ~3%)

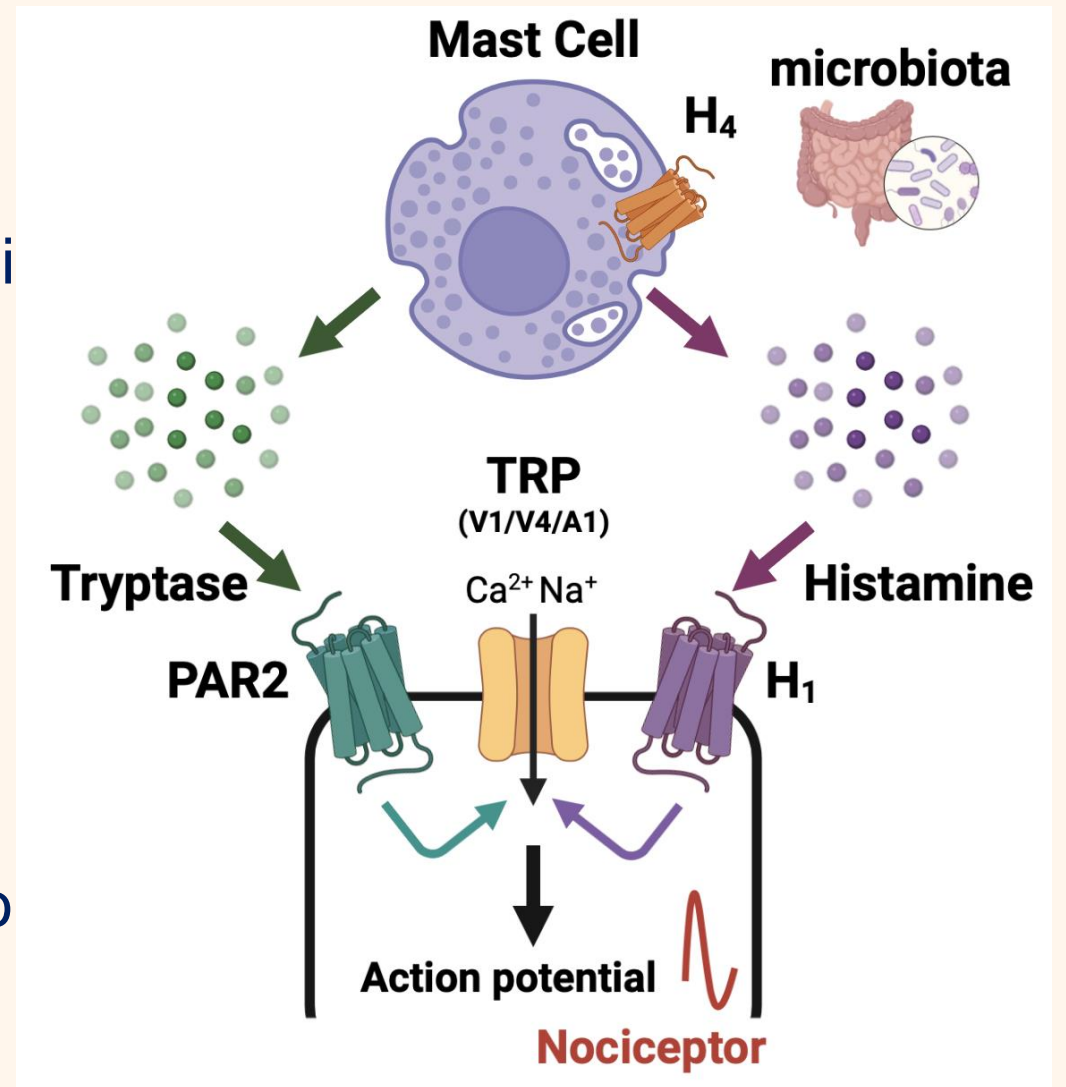
Irritable Bowel Syndrome
(Prevalence ~12%)



Ipersensibilità viscerale e mastociti

- Aumento del numero di mastociti e livelli elevati di istamina e triptasi mastocitaria riscontrati in alcuni pazienti con IBS
- Il trattamento con stabilizzatori dei mastociti (ketotifene) o antistaminici (ebastina) riduce il dolore alla distensione del colon-retto nei pazienti ipersensibili con IBS
- Il trattamento con ebastina riduce i punteggi di gravità dei sintomi IBS (12 settimane di prova)
- Il trattamento FODMAP ha normalizzato la disbiosi portando a una riduzione dei batteri produttori di istidina/istamina – che reclutano i mastociti attraverso H4

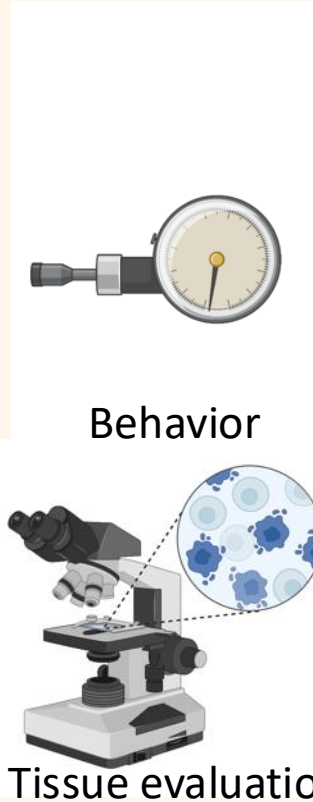
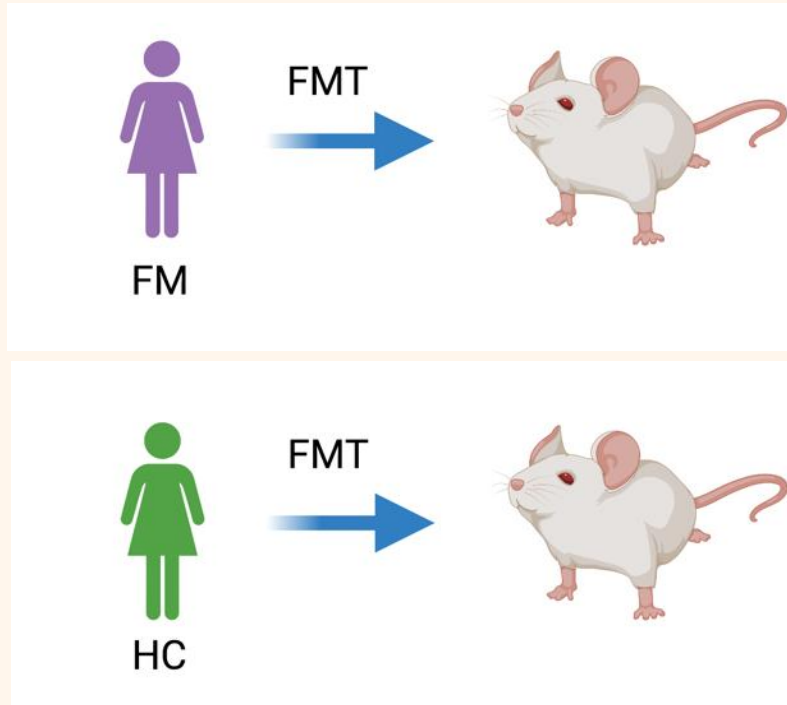
•
Barbara et al (2007)
Wouters et al (2016)



De Palma et al (2022)

Germ-Free Mice - Progettazione dello studio

Amir Minerbi M.D., Ph.D.
Institute for Pain Medicine, Haifa, Israel



Giorni dopo l'FMT da esseri umani con fibromialgia, i topi riceventi mostrano ipersensibilità al dolore

Il microbioma intestinale causa fibromyalgia-like sintomi nel topo, che possono essere reversibili con un nuovo FMT di microbioma sano.

FMT – Trapianto di microbioma fecale



Conclusioni

- La fibromialgia è una sindrome complessa che colpisce la qualità della vita dei pazienti e ha un impatto economico sul sistema sanitario.
- Non sono stati identificati test oggettivi o biomarcatori con sufficiente accuratezza diagnostica.
- La conoscenza dei meccanismi sottesi della sindrome sono rilevanti anche per la clinica
- La patogenesi della malattia non è ben nota e la diagnosi è attualmente solo clinica.
- La ricerca proteomica e la profilazione dell'espressione genica possono avere potenziali applicazioni come nuovi metodi diagnostici.
- Il trattamento farmacologico da solo è inadeguato per la maggior parte dei pazienti e sono necessari programmi multidisciplinari.