

Le nuove ipotesi patogenetiche

Prof. Vittorio SCHWEIGER

Centro HUB di Terapia del Dolore

Università degli Studi di Verona

Nhow Milano, 30 settembre - 1 ottobre 2022

FMS: disnocicezione

- Lo sviluppo della FMS sarebbe dovuto ad alterazioni nei principali processi responsabili dell'elaborazione e nella modulazione dello stimolo doloroso
- Tuttavia, l'esatto **meccanismo** attraverso cui queste alterazioni si producono **rimane ancora oggetto di dibattito**

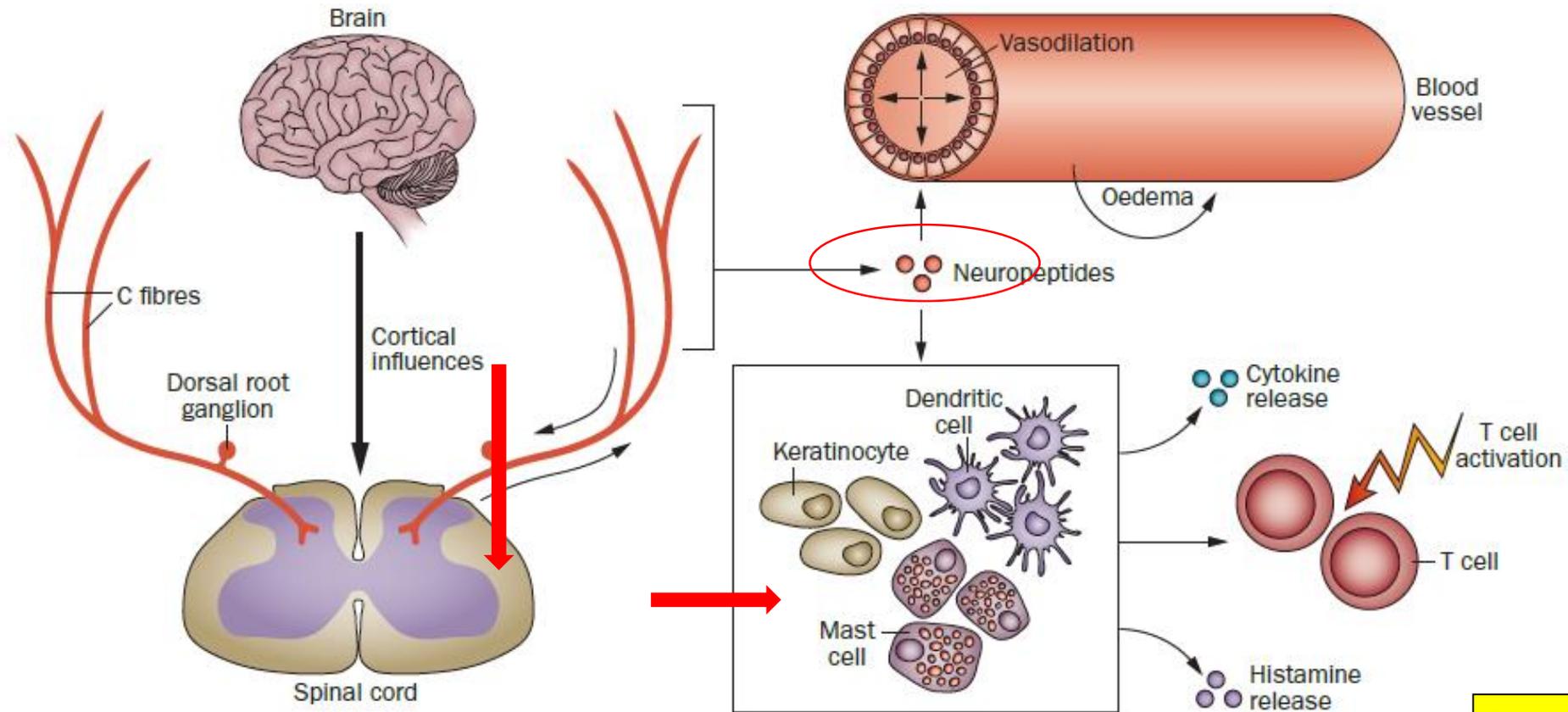
Chinn S et al, 2016

FMS: altre ipotesi patogenetiche

- NEUROINFIAMMAZIONE (GLIA)
- ALTERAZIONI NEUROENDOCRINE
- ALTERAZIONI IMMUNITARIE
- STRESS OSSIDATIVO
- FATTORI DIETETICI E CARENZIALI
- MECCANISMI GENETICI E/O EPIGENETICI
- CAUSE PSICOLOGICHE/COMPORAMENTALI
- ALTERAZIONI NEL MICROBIOMA
- MALATTIE INFETTIVE-VACCINAZIONI
- *MECCANISMI NEURONALI PERIFERICI*



FMS: neuroinfiammazione



Littlejohn G, 2015

FMS: neuroinfiammazione

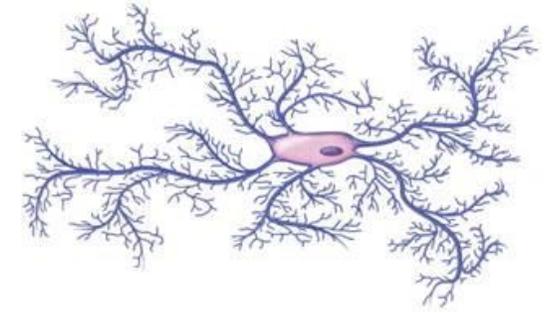
QUADRI SUGGESTIVI NELLA FMS

- EDEMI TISSUTALI PERIFERICI
- LIVEDO RETICULARIS
- DERMOGRAFISMO
- IPERALGESIA
- ALLODINIA



Littlejohn G, 2015

FMS: neuroinfiammazione

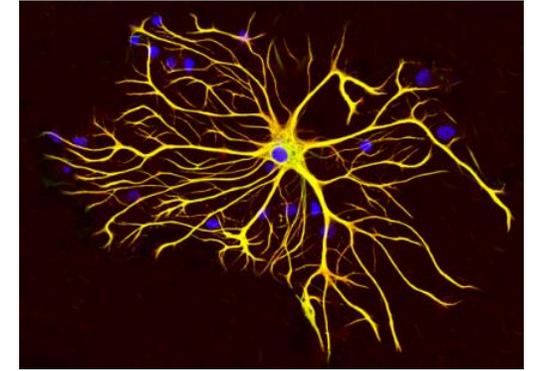


Microglia

- La «**microglia**» è un complesso cellulare non neuronale di derivazione macrofagica che circonda i neuroni encefalici e spinali
- Queste cellule interagiscono dinamicamente con le sinapsi con **effetto modulatorio** su struttura e funzioni del SNC nel soggetto sano

Ji RR et al, 2013

FMS: neuroinfiammazione



Recettori gliali

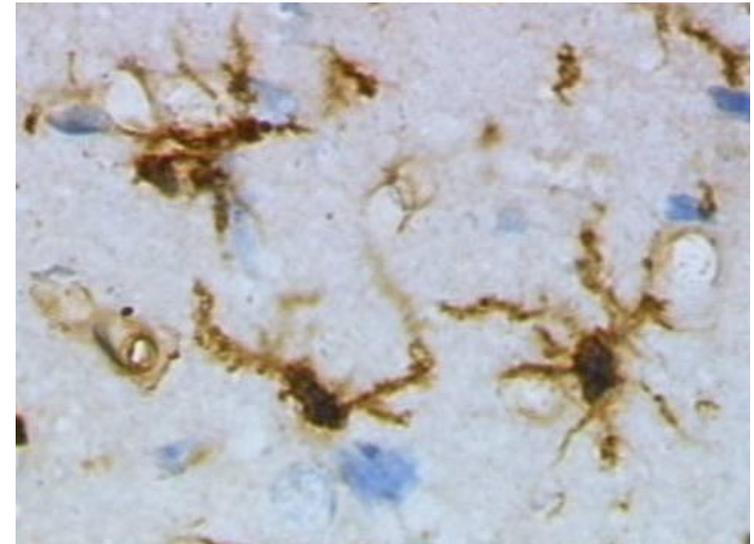
- Recettori per neuropeptidi (**Sostanza P, CGRP, BDNF** e altri) rilasciati dai terminali C sono presenti anche su cellule gliali (microglia e astrociti)
- **L'attivazione gliale promuove il rilascio di altri mediatori** ad azione pro-infiammatoria (**citochine IL-1, IL-6, TNF**) e di numerose altre sostanze sensibilizzatrici periferiche (**prostaglandine, leucotrieni, NGF, aminoacidi eccitatori, superossidi neurotossici**)

Littlejohn G, 2015

FMS: neuroinfiammazione

ATTIVAZIONE DELLA MICROGLIA: TRIGGERS

- MEDIATORI CHIMICI
- TOSSINE
- INFEZIONI?
- AUTOIMMUNITA'
- **TRAUMI FISICI**
- **TRAUMI PSICOLOGICI**



Littlejohn G, 2015

FMS: neuroinfiammazione



TRAUMI PSICOLOGICI E SOSTANZA P

- La **Sostanza P** è notevolmente aumentata nel CFS dei pazienti con FMS, probabilmente in risposta a eventi stressanti di tipo traumatico («**sindrome del reduce di guerra**»)
- Questi «**stressors**» potrebbero essere quindi gli iniziatori di una cascata di neuromediatori a diversi livelli del SN che contribuiscono al quadro tipico della FMS

Littlejohn G, 2015

FMS: neuroinfiammazione

TRAUMI PSICOLOGICI E STRESSORS

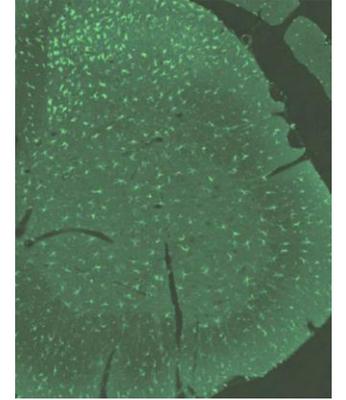


Spesso (ma non sempre) sono presenti fattori scatenanti sia di tipo **fisico** (traumi, incidenti automobilistici, chirurgia, abusi, violenza sessuale) che **psichico** (violenze psicologiche, lutti, abbandoni, fallimenti scolastici, stalking, mobbing, perdita del lavoro, problematiche familiari)

Rahman A et al, 2014

FMS: neuroinfiammazione

MODELLO ANIMALE



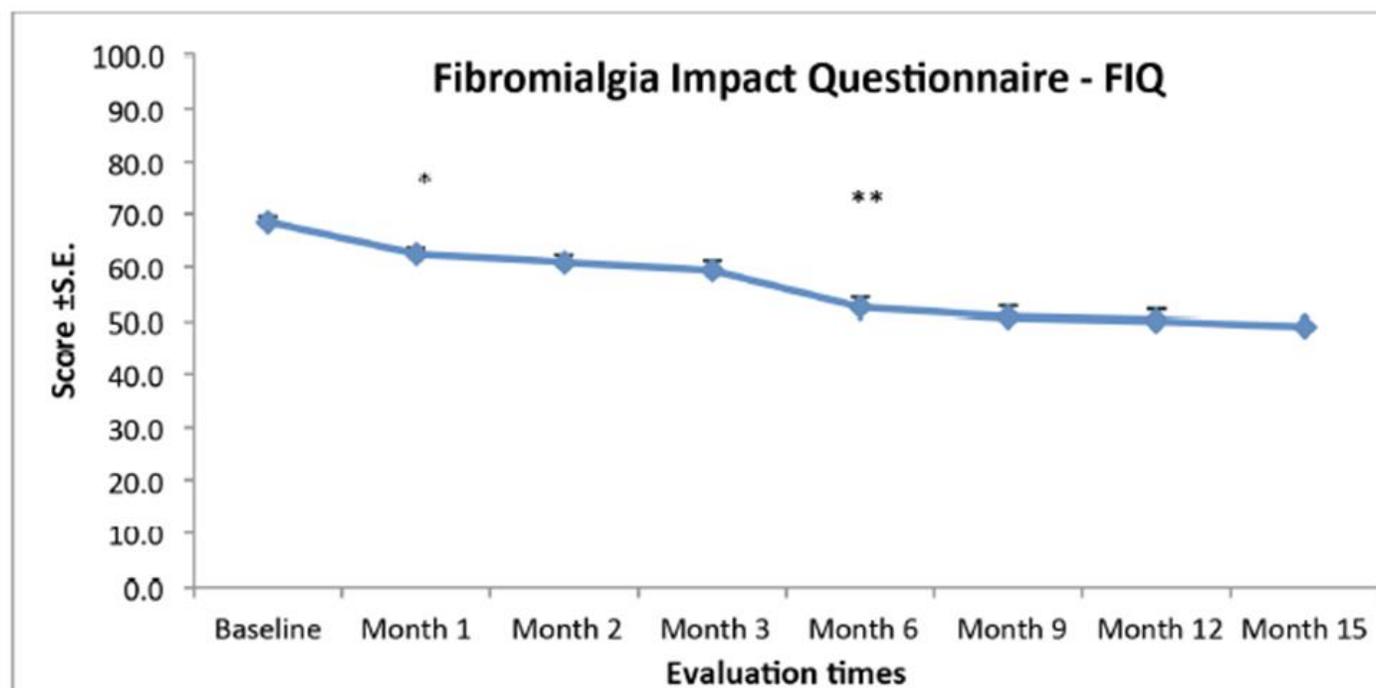
La **microglia attivata** è risultata coinvolta nello sviluppo di dolore nei ratti CSM (Continuous Stress Model), suggerendo che il dolore osservato nei pazienti con FMS possa essere almeno in parte causato da un meccanismo in cui è coinvolta l'attivazione della microglia

Yasui M et al, 2014

Ultramicronized Palmitoylethanolamide (um-PEA) as Add-on Treatment in Fibromyalgia Syndrome (FMS): Retrospective Observational Study on 407 Patients

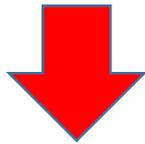
CNS & Neurological Disorders - Drug Targets, 2019, 18, 326-333

Vittorio Schweiger^{1,*}, Alvise Martini¹, Paola Bellamoli¹, Katia Donadello¹, Carlo Schievano²,
Giovanna Del Balzo³, Piercarlo Sarzi-Puttini⁴, Massimo Parolini¹ and Enrico Polati¹

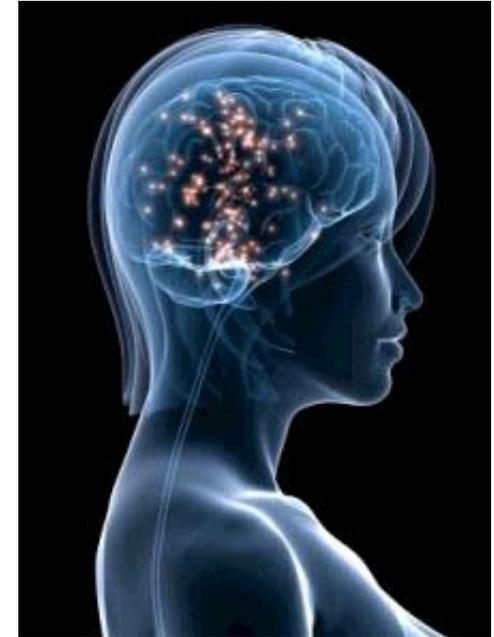


FMS: sistema endocrino

- **Aumento del tono simpatico** («iperattività da stress»)
- Down-regolazione recettoriale



- Incapacità di reagire ad altri stress
- Sintomi da «iperattivazione»
 - Cefalea cronica e disordini TMJ
 - Cistite interstiziale
 - Vulvodinia e dolore pelvico cronico
 - Colon irritabile, rigidità muscolare



Di Franco M et al, 2010

FMS: sistema endocrino

- Disregolazione del rilascio circadiano del **cortisolo** durante il giorno (andamento più mite e discesa più graduale rispetto al picco mattutino o abbassamento del picco stesso)
- **Attivazione massiva dell'asse ipotalamo-ipofisi-surrene (HPA)** in risposta allo stress possono che può spiegare alcuni dei sintomi della FMS

Siracusa R et al, 2021

FMS: sistema endocrino

- **Ormone della crescita (GH):** riduzione della secrezione notturna di GH durante la fase 3 del sonno anche se resta da chiarire se la natura di questa alterazione è primaria o secondaria
- **Estrogeni:** ruolo limitato, l'unico risultato significativo è un aumento della concentrazione sierica della proteina G accoppiata recettore degli estrogeni (GPER) rispetto a soggetti sani

Siracusa R et al, 2021

FMS: sistema immunitario



- La FMS è presente in comorbilità in molti pazienti affetti da malattie autoimmunitarie (**LES, Sjogren, Artrite Reumatoide**)
- Presenza di pattern auto-anticorpali (**ANA, Ab Anti-tiroide, Ab Anti-polimero e altri**) ma il loro ruolo è ancora controverso e non rappresentano markers di malattia

Di Franco M et al, 2010

Siracusa R et al, 2021

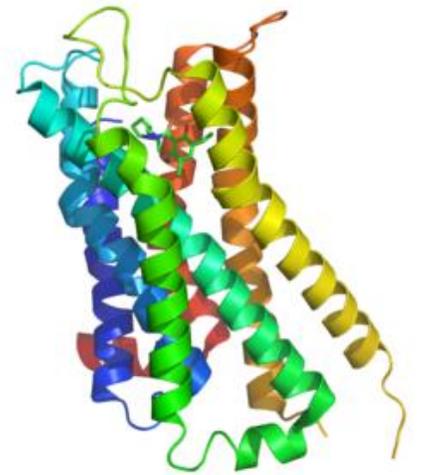
FMS: sistema immunitario

- Lo studio ha evidenziato una **componente autoimmune nella patogenesi della FMS**, poiché l'espressione genica dei pazienti sarebbe caratterizzata da una **doppia firma genica** (linfociti T helper-17 e interferone di tipo I) tipico delle malattie autoimmuni, come dimostrato anche da altri autori
- Livelli più elevati di IL-17 e di citochine sieriche come TGF-beta, IL-6, IL-21 e IL-23 confermerebbero la presenza di un processo auto-immunitario nella FMS

Dolcino M et al, 2020

FMS: genetica

- Polimorfismo del cromosoma **17** p11.2q11.2
- Regione del cromosoma **13** per il recettore 2A della serotonina
- Regione HLA del cromosoma **6**
- Polimorfismo del gene COMT
- **Polimorfismo del gene per il recettore D3 della dopamina («iperattività simpatica della FMS»)**



Chinn S et al, 2016

FMS: epigenetica

DEFINIZIONE

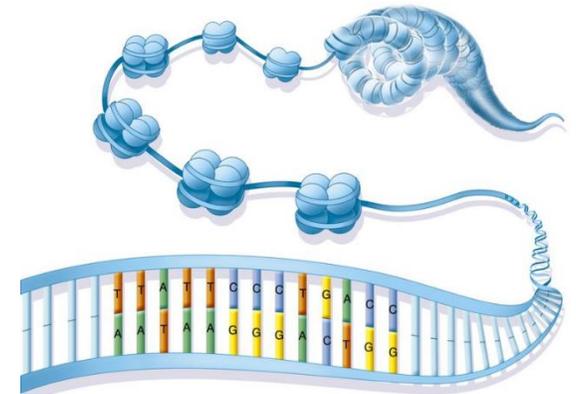
Il termine **epigenetica** descrive le variazioni del fenotipo che sono il risultato di input nel corso dello sviluppo o di origine ambientale piuttosto che da alterazioni nella *sequenza genomica* del DNA



C.H. Waddington (1905-1975)

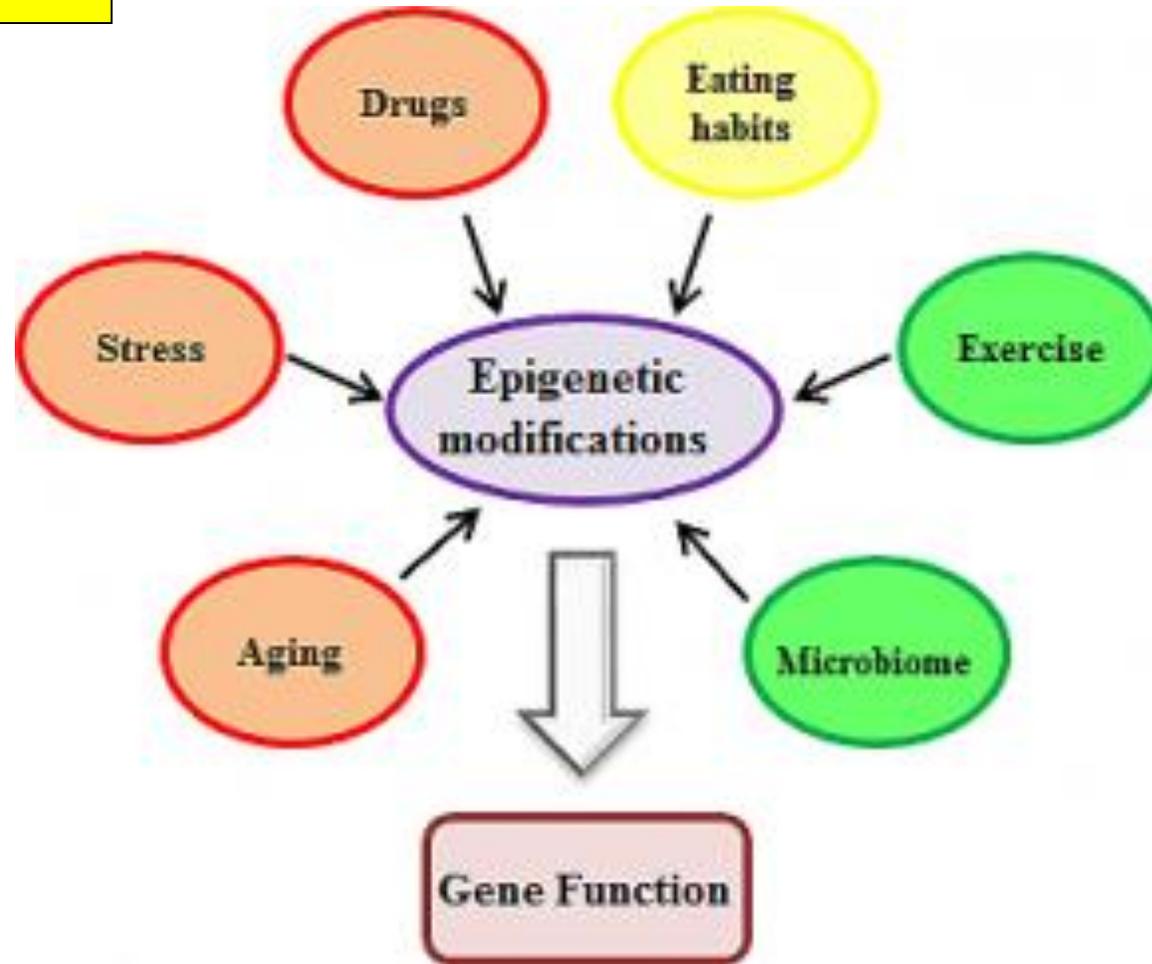
FMS: epigenetica

I più investigati meccanismi attraverso i quali avvengono queste variazioni sono le **modificazioni della conformazione della cromatina** che, in maniera dinamica e reversibile, portano a rimodellamento della stessa e quindi ad una diversa espressione genica



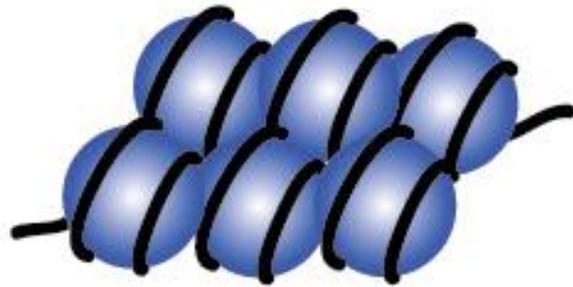
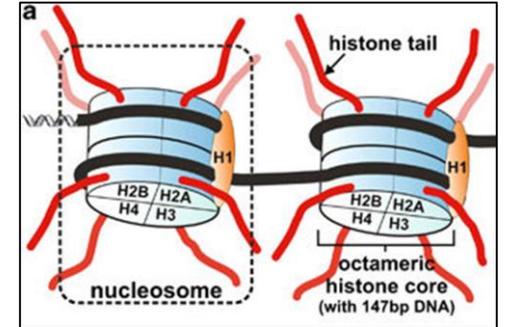
Ligon CO et al, 2016

FMS: epigenetica

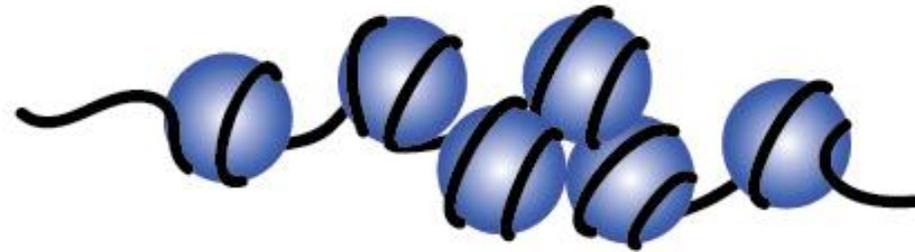
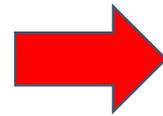


FMS: epigenetica

MECCANISMI



CROMATINA CONDENSATA



CROMATINA DECONDENSATA

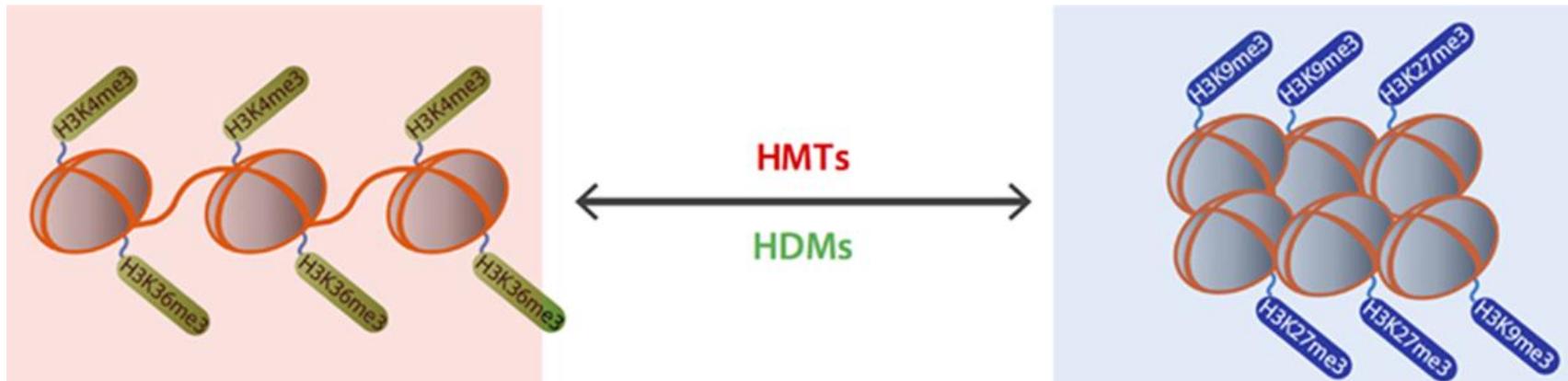


TRASCRIZIONE DEL DNA

FMS: epigenetica

MECCANISMI: MODIFICAZIONI ISTONICHE

METILAZIONE ISTONICA: trasferimento di un gruppo metilico ad una lisina o un'arginina presente all'estremità N-terminale degli istoni H3 o H4 (**REPRESSIONE DELLA TRASCRIZIONE**)



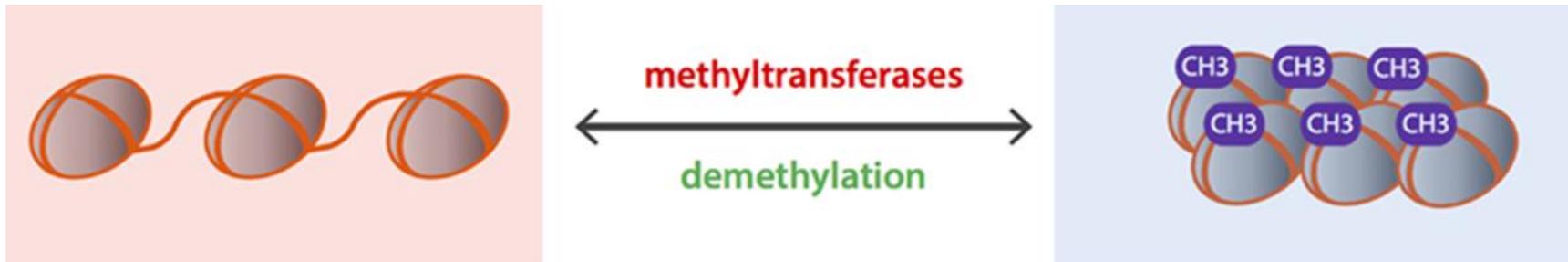
HMTs (Istone metil-trasferasi) = **attivazione trascrizionale**

HDMs (Istone demetilasi) = **repressione trascrizionale**

FMS: epigenetica

MECCANISMI: METILAZIONE DEL DNA

METILAZIONE DNA: legame di un gruppo metile (-CH₃) ad una **base azotata** (**REPRESSIONE DELLA TRASCRIZIONE**)



Demetilazione (numerosi enzimi) = **attivazione trascrizionale**

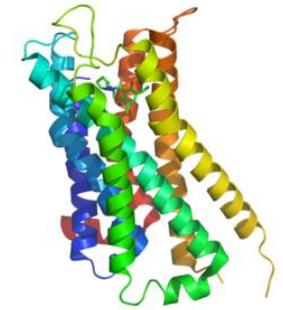
DNMTs (DNA metil-transferasi) = **repressione trascrizionale**

FMS: epigenetica

- I meccanismi epigenetici sono stati ipotizzati svolgere un **ruolo importante come meccanismo di mediazione di cambiamenti a lungo termine** nel sistema nervoso periferico e centrale nel dolore cronico
- I pazienti con FMS hanno uno stato di **DNA ipometilato** rispetto ai volontari sani, segnalando cambiamenti funzionali nelle regioni geniche implicate nella trascrizione di sostanze correlate alla risposta allo stress e nella riparazione del DNA/eliminazione dei radicali liberi

Ciampi De Andrade et al, 2017

FMS: genetica ed epigenetica



- **Fattori genetici** potrebbero essere quindi responsabili fino al 50% della suscettibilità alla malattia
- **L'interazione genoma-ambiente** è stata proposta come meccanismo scatenante, attraverso **alterazioni epigenetiche** nei geni implicati nella risposta allo stress, nella riparazione del DNA, nella risposta del sistema autonomo e nelle anomalie neuronali sottocorticali.

D'Agnelli S et al, 2019

FMS: stress ossidativo

Stress

Another emerging concept is the role of oxidative stress, as patients are found to have an increased oxidative stress index, increased prolidase levels, and increased mitochondrial reactive oxygen species [30]. Levels of catalase and coenzyme Q₁₀, which is a mitochondrial electron transport carrier molecule, as well as an important anti-oxidant, are decreased in fibromyalgia, depression, and chronic fatigue [31]. Treatment with CoQ₁₀ supplements has found some success for the treatment of clinical symptoms [5].



Bozkurt M et al, 2014

FMS: carenze nutrizionali

- Deficit di **Vit D**: (non conclusivo)
- Deficit **Vit B1**: (casi aneddotici)
- Deficit **Vit. B12**: (piccole casistiche)
- Deficit **Vit. A-C-E**: (nessuna evidenza)
- Deficit **magnesio**: (controverso)



Chinn S et al, 2016

FMS: integrazione/diete



- La **dieta vegetariana** potrebbe avere effetti benefici per le sue proprietà antiossidanti
- L'**obesità** e il **sovrappeso** sono molto frequenti e sono associate ad un peggioramento della qualità di vita rispetto alle pazienti normopeso
- La **dieta priva di glutine** potrebbe essere migliorativa dello stato di salute anche se mancano ancora studi di elevata qualità

Arranz LI et al, 2010

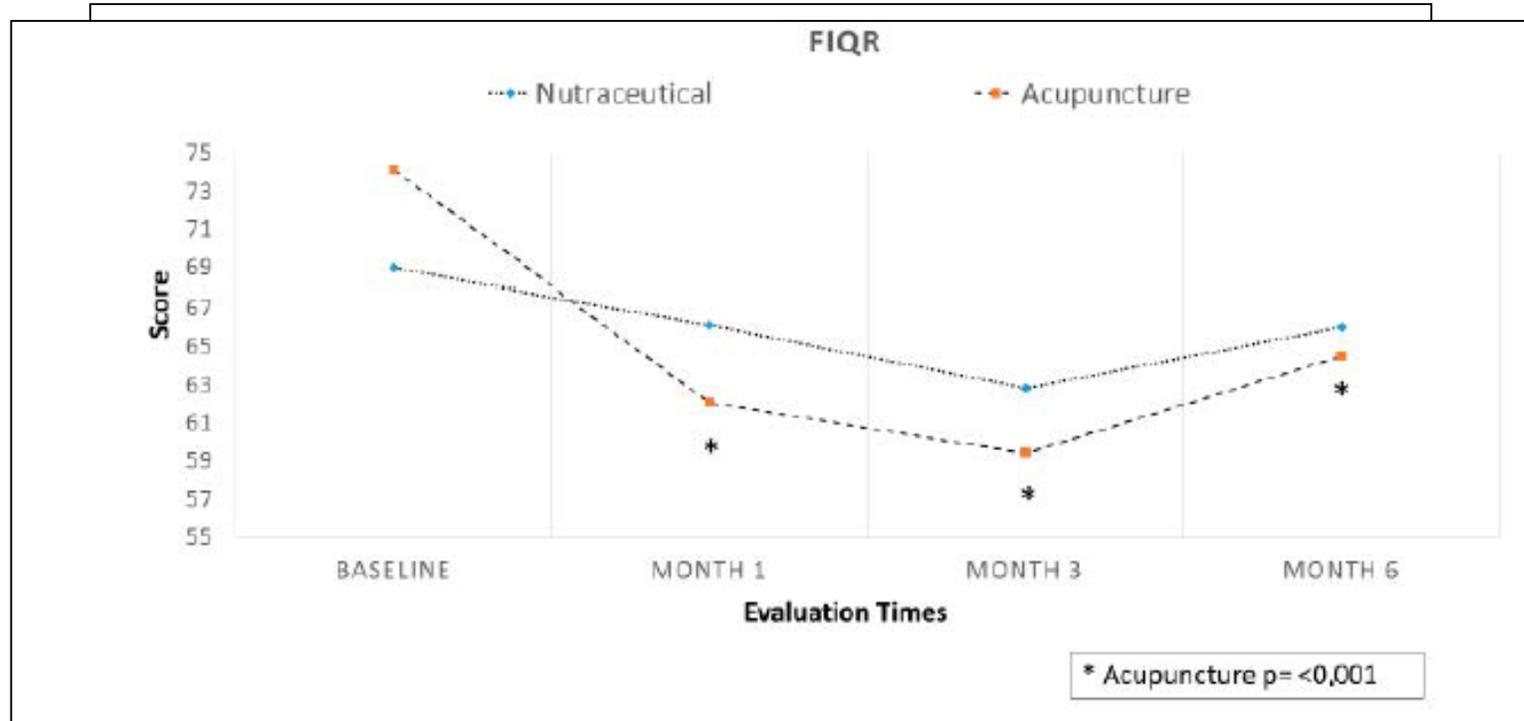
Volta U, 2014

FMS: integrazione/diete

- Miglioramenti significativi nel dolore sono stati osservati nella **dieta vegana**, con **diete a base di oligo di-monosaccaridi e polioli** (dieta FODMAP), con alghe di Clorella, coenzima Q10, acetil-L-carnitina o una combinazione di vitamina C ed E
- L'interpretazione di questi studi è tuttavia limitata a causa di scarsa qualità del disegno, dell'ampia eterogeneità, piccola dimensione del campione e un alto grado di bias. Pertanto, **non ci sono prove sufficienti** per raccomandare un particolare intervento nutrizionale nella gestione della FMS e sono necessarie ulteriori ricerche.

Lowry E et al, 2020

Comparison between Acupuncture and Nutraceutical Treatment with Migratens[®] in Patients with Fibromyalgia Syndrome: A Prospective Randomized Clinical Trial



Schweiger V et al, 2020

FMS: disturbi comportamentali

- **Frequente** presenza di disturbi comportamentali (ansia, depressione, sindrome bipolare, disturbi alimentari)
- I pazienti FMS hanno un **rischio più elevato di presentare** questi disturbi rispetto alla popolazione generale
- Queste evidenze supporterebbero una **eziologia comune** anche se l'argomento è ancora controverso

Arnold LM et al, 2006

Kleykamp BA et al, 2021

FMS: disturbi comportamentali

Bipolar spectrum disorders (BSD) in patients with Fibromyalgia Syndrome: a dimensional psychometric evaluation on 120 patients

Vittorio Schweiger¹, Giovanni Perini¹, Leonardo Gottin¹, Alvisè Martini¹,
Giovanna Del Balzo², Valentina Moro³, Erica Secchettin¹, Enrico Polati¹

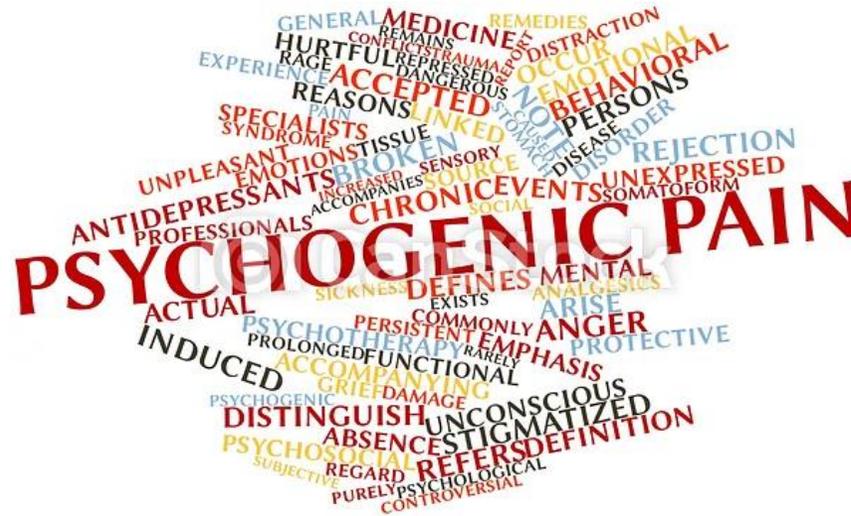
¹Department of Anesthesia, Intensive Care and Pain Therapy, Verona University Hospital, Verona, Italy

²Department of Medicine and Public Health, University of Verona, 37134 Verona, Italy

³NPSY-Lab.VR, Department of Human Sciences, University of Verona, Verona, Italy

In submission, 2022

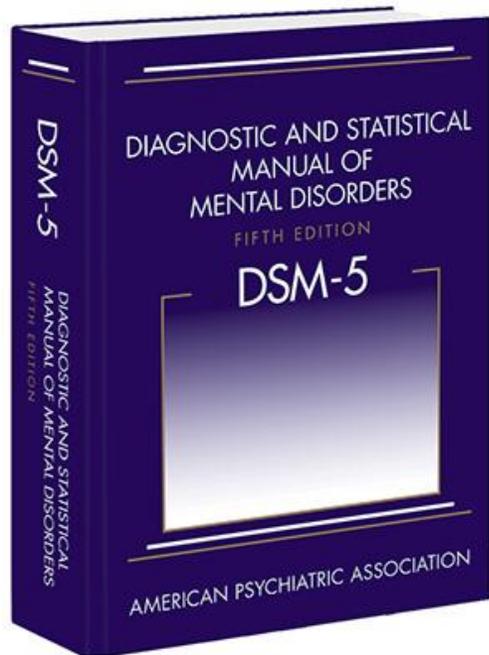
FMS: disturbi comportamentali



FMS: disturbi comportamentali

Disturbo da sintomi somatici
(con dolore predominante)

SSDWPP
DSM-5 (2013)



Criterio A

uno o più sintomi somatici (**dolore**)

Criterio B

1. pensieri **sproporzionati** e persistenti circa la gravità dei sintomi

2. livello costantemente elevato di ansia per il sintomo

3. tempo ed energie **eccessivi** dedicati a questo sintomo

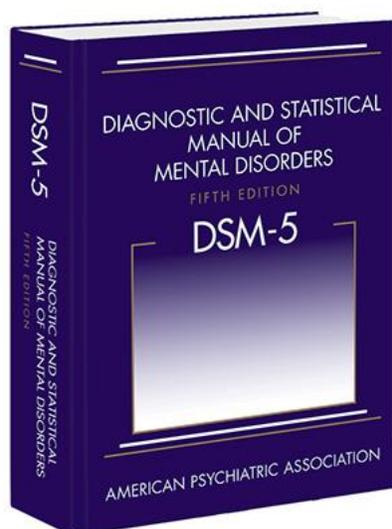
Criterio C

durata > 6 mesi

FMS: disturbi comportamentali

Disturbo delirante

DSM-5 (2013)



Criteria A, B

uno o più deliri senza allucinazioni uditive

Criterio C

funzionamento NON compromesso

comportamento NON bizzarro

Sottotipi

- erotomanico
- grandezza
- gelosia
- persecuzione
- somatico
- misto
- non specificato

FMS: microbioma



FMS: microbioma

- Gli algoritmi di «machine learning» per la prima volta hanno consentito di differenziare la composizione del **microbioma intestinale** tra pazienti FMS e controlli
- Questa osservazione preliminare apre la strada a ulteriori studi e chiarimenti sulla fisiopatologia della FMS, sviluppando ausili diagnostici e consentendo di esplorare nuove modalità di trattamento.

Minerbi A et al, 2019

FMS: infezioni pregresse

Etiology of fibromyalgia: The possible role of infection and vaccination



- Vari fattori scatenanti, inclusi traumi e stress, nonché **infezioni**, possono precipitare il sviluppo di FMS.
- Alcune **infezioni** tra cui il virus dell'epatite C, l'HIV e la malattia di Lyme sono state associati allo sviluppo dell'FMS. Ci sono prove per un possibile ruolo delle **vaccinazioni** nell'innescare lo sviluppo di FMS e sindromi correlate, anche se **questa associazione resta da stabilire**

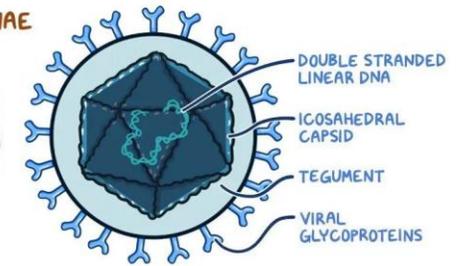
Sarzi-Puttini P et al, 2008

FMS: infezioni pregresse

HUMAN HERPESVIRUS 6 (HHV-6)

* HERPESVIRIDAE FAMILY
~ SUBFAMILY BETAHERPESVIRINAE
~ GENUS ROSEOLOVIRUS

* ROSEOLA INFANTUM
~ EXANTHEMA SUBITUM
(6TH DISEASE)



- Maggiore frequenza di **infezione persistente da HHV-6 e HHV-7** nei pazienti FMS rispetto al controllo
- Livelli di HHV-6 e HHV-7 più elevati e infezione in fase attiva è stata rilevata solo nei pazienti con FMS. È stata osservata una correlazione statisticamente significativa tra la quantificazione delle variazioni nelle modalità termiche dei QST e infezione da HHV-6

Krumina A et al, 2019

LONG COVID-19 in FMS

Prevalence of post-COVID-19 in patients with fibromyalgia: a comparative study with other inflammatory and autoimmune rheumatic diseases



- La prevalenza del LONG COVID nei pazienti con FMS è **sovrapponibile** a quella dei pazienti con altre patologie reumatologiche
- Nei pazienti con diagnosi di FMS, l'infezione COVID-19 non sembra peggiorare la gravità della FMS, anche se vi sono dati in controtendenza

Rivera J et al, 2022

FMS: FMS, CFS & LONG COVID

- **Impairment fisico e cognitivo** è simile tra gli individui con LONG COVID-19, FMS e CFS, tuttavia i pazienti con **LONG COVID hanno riportato meno dolore e stanchezza**
- In sintesi, i pazienti con LONG COVID riportano un fenotipo sintomatico simile a FMS e CFS ma con dolore e stanchezza in generale meno gravi

Haider S et al, 2022

FMS «indotta» da COVID-19

RMD
Open

Rheumatic &
Musculoskeletal
Diseases

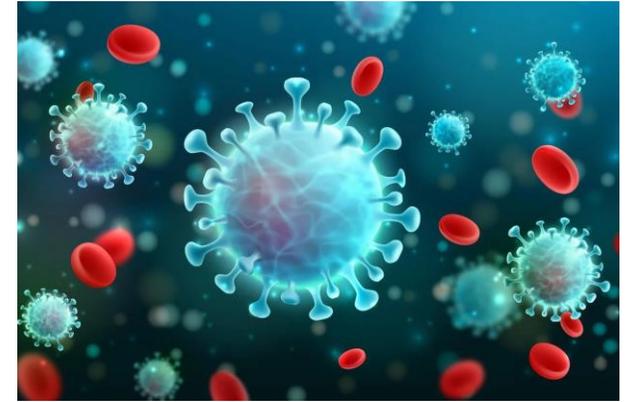
ORIGINAL RESEARCH

Fibromyalgia: a new facet of the post-COVID-19 syndrome spectrum? Results from a web-based survey

Article

New Clinical Phenotype of the Post-Covid Syndrome: Fibromyalgia and Joint Hypermobility Condition

Natalia Gavrilova^{1,2,*}, Lidiia Soprun¹, Maria Lukashenko¹, Varvara Ryabkova¹, Tamara V. Fedotkina^{1,3}, Leonid P. Churilov^{1,2} and Yehuda Shoenfeld^{1,4,5}



Musculoskeletal Pain and COVID-19: FibroCOVID and the Long COVID Crossover

Pre-existing chronic pain conditions such as fibromyalgia and rheumatoid arthritis may be risk factors for long COVID. Plus, a look at rising musculoskeletal disorders and immune diseases as a result of the pandemic (think FibroCOVID). How clinicians can apply a more tailored approach to diagnosis and management.

FMS: vaccinazioni

- **Evidenze epidemiologiche:** Il rapporto del 2012 del National Academy of Medicine *non ha trovato studi rilevanti* che indichino un'associazione tra FMS e vaccini MMR (morbillo, parotite, rosolia), influenza, epatite B o DTaP (difterite, tetano, pertosse).
- **CONCLUSIONI:** I vaccini attualmente raccomandati di routine alla popolazione generale in USA non hanno dimostrato di causare FMS

Dudley MZ et al, 2018

FMS: vaccinazioni anti COVID-19

- Nessuna differenza significativa in **effetti avversi** è stata rilevata nella FMS rispetto alla popolazione generale. Lo studio COVAX ha evidenziato una frequenza di effetti avversi gravi nelle malattie reumatologiche dell'1,9% (10 casi, 3 in pazienti con FMS)
- Lo studio EULAR (36 pazienti con FMS) suggerisce invece che la frequenza di eventi avversi gravi di origine neurologica siano più elevati nella FMS
- La FMS concomitante è stata identificata come fattore di rischio indipendente per **l'esitazione al vaccino COVID-19**

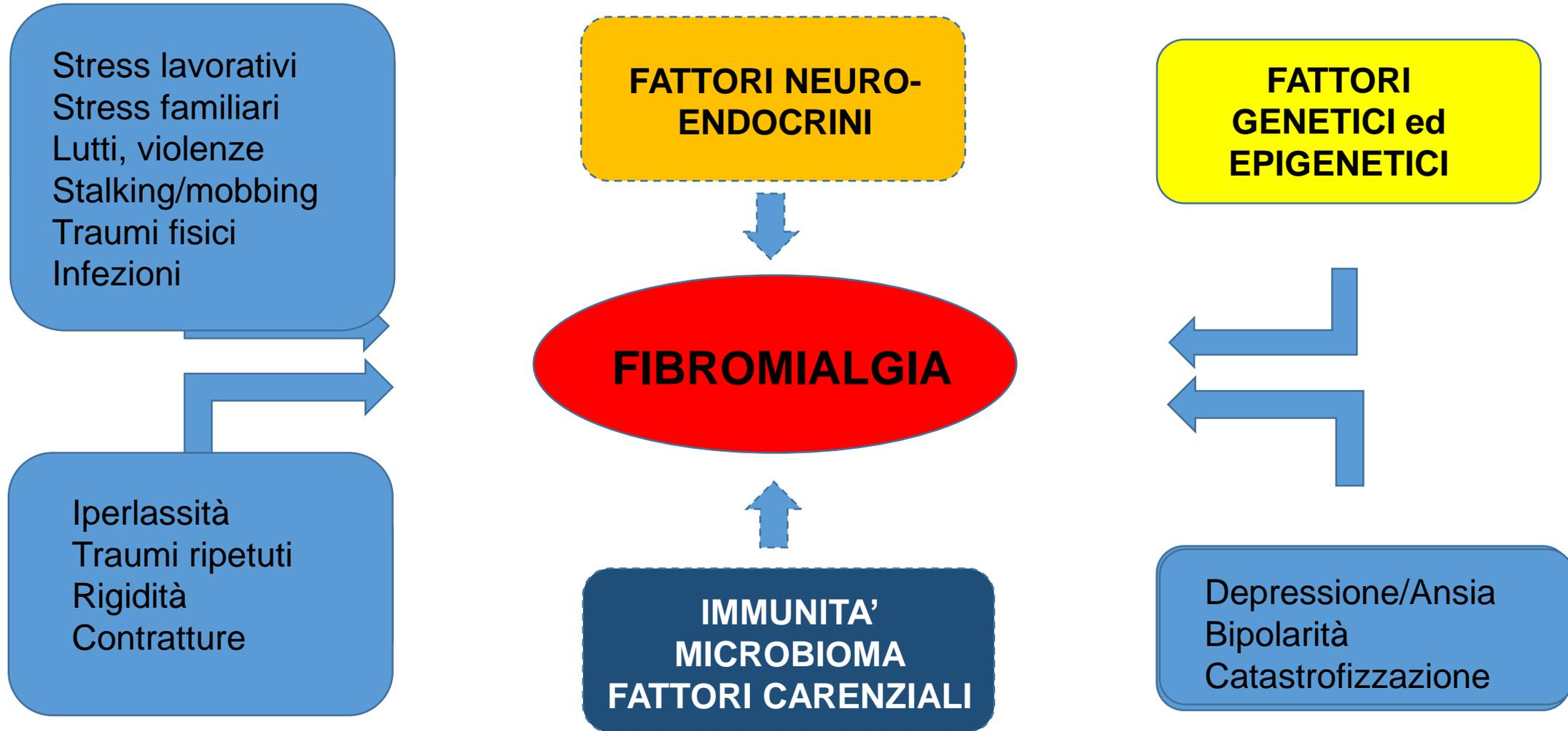
Kocyigit BF et al, 2018

FMS: vaccinazioni anti COVID-19

Non vi sono allo stato in letteratura reports di insorgenza di FMS dopo vaccinazione anti COVID-19



FMS: una malattia multifattoriale



FMS: conclusioni

- La **fisiopatologia** della FMS è ancora largamente incompresa ed è probabilmente multifattoriale su un tappeto soggettivo predisponente
- Il legame tra **fisiopatologia** e **trattamento** è ancora molto debole
- Importanti sforzi sono ancora necessari per offrire ai pazienti un trattamento mirato alle cause biologiche della patologia

