

"Esplorando i Legami tra Dolore, Neuroinfiammazione, Fibromialgia e Sensibilità Chimica Multipla: un Approccio Integrato alla Comprensione e alla Gestione della Medicina di Precisione"

Articolo redatto da:

Dr.ssa Giulia Gianfilippo, Farmacologia e Tossicologia Clinica e Divulgatrice scientifica

1. Sfaccettature del Dolore: Un Viaggio attraverso la sua Complessità e Significato

Il dolore è stato sempre al centro delle preoccupazioni umane, un'esperienza che attraversa epoche e culture, testimoniata dalle preghiere incise nelle tavolette di terra cotta babilonesi, dai papiri egiziani, dai documenti persiani alle iscrizioni micenee. Questo testimonia l'universalità del dolore e ci spinge a riflettere sull'importanza che riveste nella vita umana.

Definito come un'esperienza sensoriale ed emotiva spiacevole associata a danni tissutali, il dolore ha due finalità: può essere utile quando svolge una funzione cruciale nell'avvertire l'organismo della presenza di stimoli dannosi o potenzialmente tali. Tuttavia, non dovremmo considerarlo un motivo sufficiente per trascurarlo. D'altra parte, può diventare inutile quando persiste, instaurando un circolo vizioso che influisce negativamente sulla vita di relazione, nonché la Quality of life (QoL), sugli aspetti psicologici e sociali dell'individuo.

2. Esplorando le Categorie del Dolore: Una Classificazione Approfondita

1) Classificazione in base alla risoluzione del dolore

- Dolore acuto: Di solito ha una durata limitata e si risolve con il tempo o con il trattamento appropriato. È spesso associato a un danno tissutale acuto e può essere considerato come una risposta protettiva dell'organismo.
- Dolore cronico: è un tipo di dolore che persiste o ha recidive per un periodo superiore a 3 mesi, oppure persiste oltre 1 mese dopo la risoluzione di un danno tissutale acuto si associa a una lesione che non guarisce. Il dolore ha una prevalenza generale del 19% e la causa più frequente è rappresentata da artrite/osteoartrosi (34%). Il dolore cronico può avere un impatto significativo sulla qualità della vita e richiede un trattamento specifico e multidisciplinare.

2) Classificazione in base ai meccanismi fisiopatogenetici:

- Dolore nocicettivo: È caratterizzato da infiammazione o danno ai tessuti. Risponde generalmente ai farmaci antinfiammatori non steroidei (FANS) e agli oppioidi. Esempi includono l'artrite reumatoide e il dolore da cancro.
- Dolore neuropatico periferico o centrale: È causato da un danno o da una disfunzione dei nervi periferici o centrali. Risponde alle terapie che mirano ad aumentare i neurotrasmettitori.

Questo tipo di dolore può essere difficile da trattare e può essere associato a sensazioni anomale come parestesie.

- Dolore centralizzato: È caratterizzato da allodinia (sensazione di dolore quando lo stimolo non è nocivo) o iperalgesia (aumento della sensibilità al dolore). Tra i disturbi che rientrano in questa categoria vi è la fibromialgia.

3. La fibromialgia: una sfida nella gestione del dolore cronico

La fibromialgia non è una patologia, ma una sindrome dolorosa cronica la cui eziologia è ancora sconosciuta. Colpisce tra il 2 e il 5% della popolazione mondiale, con una prevalenza maggiore nelle donne tra i 35 e i 60 anni. Questa condizione è caratterizzata da dolore muscolo-scheletrico diffuso e dalla presenza di punti algogeni localizzati in specifiche sedi tendinee e/o muscolo-scheletriche. Oltre al dolore, la fibromialgia può essere accompagnata da una serie di sintomi clinici, tra cui astenia, affaticamento, sonno non ristoratore, ansia, parestesie, fenomeno di Raynaud, sensazione di gonfiore dei tessuti molli, sindrome secca, vertigini, vescica irritabile e depressione.

La gestione della fibromialgia richiede un approccio multidisciplinare che può includere farmaci per il controllo del dolore, terapie fisiche, terapia cognitivo-comportamentale e altre modalità di gestione dei sintomi. Data la complessità e la variabilità dei sintomi associati alla fibromialgia, è importante un trattamento personalizzato e il coinvolgimento di diverse figure professionali per garantire un'assistenza completa e mirata ai pazienti.

4. Il significato di “Overlapping chronic Pain Condition”

Il dolore cronico rappresenta una complessa condizione in cui diverse variabili si sovrappongono, da qui nasce il termine “ Overlapping chronic Pain Condition Overlapping chronic Pain Condition (COPCs) “ tra cui variazioni genetiche, fattori epigenetici, stati d'ansia, depressione, amplificazione del dolore e neuroinfiammazione. Quest'ultima è cruciale in questo contesto, poiché si manifesta come un'infiammazione a livello cerebrale originata da processi infiammatori periferici. Tale stato infiammatorio altera il sistema glnfatico e coinvolge gli astrociti, mentre attiva l'asse ipotalamo-ipofisi-surrene.

La neuroinfiammazione deriva da un malfunzionamento nel network costituito da astrociti, microglia e cellule immunitarie del cervello. Questo disordine comporta il rilascio di citochine proinfiammatorie e fattori neutrofici, che a loro volta innervano regioni cerebrali normalmente non coinvolte nel processo doloroso, generando così la percezione del dolore in aree dove non dovrebbe esserci.

La palmitoiletanolamide (PEA) emerge come protagonista in questo intricato meccanismo. Rilasciata da mastociti e microglia grazie all'enzima di membrana N-acyl phosphatidylethanolamine phospholipase D (NAPE-PLD), la PEA svolge un ruolo cruciale nell'inibire ciò che scatena l'infiammazione e il dolore

5. Meccanismi d'azione della Palmitoiletanolamide (PEA) nel

Treatmento del Dolore Cronico: Approfondimento e Considerazioni

La palmitoiletanolamide (PEA) è stata scoperta da Rita Levi Montalcini nel 1993. Questa molecola ha suscitato un grande interesse nel campo del dolore cronico grazie alla sua capacità di agire come “Autacid Local Injury Antagonism” (ALIA).

Il termine "autacid" si riferisce a sostanze endogene che vengono sintetizzate e agiscono localmente nell'organismo, svolgendo un ruolo importante nella regolazione di processi fisiologici, inclusi quelli legati al dolore e all'infiammazione.

Il concetto di "local injury antagonism" indica che la PEA agisce in risposta a lesioni locali o danni tissutali, opponendosi ai processi che innescano l'infiammazione e la sensibilizzazione nocicettiva. In

altre parole, la PEA interviene a livello locale per contrastare gli effetti dannosi dell'infiammazione e del dolore.

Questo meccanismo di azione della PEA è particolarmente importante nel contesto del dolore cronico, in cui la persistenza del danno tissutale può portare a una condizione di ipersensibilità e infiammazione cronica. La capacità della PEA di agire direttamente sui processi che contribuiscono al dolore e all'infiammazione locale la rende una molecola promettente per il trattamento di tali condizioni.

La PEA agisce direttamente su due recettori specifici: PPAR- α e GPR55. Questa doppia attivazione fornisce basi solide per le proprietà anti-infiammatorie e anti-nocicettive della PEA, migliorando le risposte fisiologiche dell'organismo al dolore cronico.

Un altro importante meccanismo è l'**effetto entourage** della PEA, che implica il miglioramento delle funzioni anti-infiammatorie e anti-nocicettive di altre sostanze endogene, come gli endocannabinoidi. Questo processo comporta un aumento dei livelli di sostanze come l'AEA e il 2-AG, contribuendo ulteriormente alla gestione del dolore cronico. Inoltre, la PEA agisce indirettamente attraverso l'attivazione dei recettori cannabinoidi CB2 e CB1 o dei canali TRPV1, influenzando positivamente la modulazione del dolore e dell'infiammazione.

Le differenze tra PEA endogena vs PEA esogena

E' importante considerare che la PEA esogena presenta alcune limitazioni rispetto alla sua controparte endogena. La sua struttura lipidica e le dimensioni delle particelle possono influenzare la solubilità e la biodisponibilità della molecola. Inoltre, la PEA esogena è riconosciuta come una sostanza estranea dal sistema immunitario, con una bassa tolleranza e una limitata interazione con i recettori nucleari e di membrana. Queste caratteristiche possono influenzare l'efficacia della PEA esogena e la sua dimostrabilità attraverso evidenze scientifiche. Di conseguenza, si rende necessaria una valutazione critica dell'uso della PEA esogena nel trattamento del dolore cronico, con una particolare attenzione alla necessità di ripristinare i livelli di PEA endogena per un trattamento più efficace e sostenibile del dolore, sia acuto che cronico.

6. Oltre i Confini della Conoscenza Medica: Alla Scoperta delle Malattie Sconosciute o disconosciute/diagnosticate?

Sensibilità Chimica Multipla (MCS): Una Patologia Complessa e Spesso Misconosciuta

La Sensibilità Chimica Multipla (MCS o Multiple Chemical Sensitivity) è una patologia grave, caratterizzata da una serie di sintomi polisintomatici che coinvolgono vari organi e sistemi del corpo. Nonostante non sia immunologica né allergica nel senso classico, si ipotizza che coinvolga il sistema immunitario in stretta interconnessione con i sistemi endocrino e nervoso, tutti e tre governati dal centro ipotalamico del cervello.

Si tratta di una condizione cronica che si manifesta in modo particolare in risposta anche a esposizioni minime a sostanze tossiche e allergizzanti. La sua evoluzione può essere estremamente severa, portando a un'invalidità totale e a un conseguente isolamento fisico e sociale.

A causa della mancanza di meccanismi patogenetici provati che generino biomarcatori misurabili della malattia, la Sensibilità Chimica Multipla spesso viene ignorata dai sistemi sanitari e sociali, considerata come sintomi psicogeni o "non spiegati medicalmente". La mancanza di linee guida basate su prove scientifiche per la diagnosi e il trattamento porta spesso all'applicazione incontrollata di protocolli diagnostici e terapeutici non validati, sicuri ed efficaci.

Negli Stati Uniti e in Europa, si stima che la patologia colpisca dal 3% al 10% della popolazione generale, mentre in Italia si ipotizza che il 2-5% della popolazione sia suscettibile a sensibilizzazione da composti chimici, con una netta prevalenza nel sesso femminile (70-80%).

Caratteristiche e Sintomi della Sensibilità Chimica Multipla

La Sensibilità Chimica Multipla (MCS) è una condizione complessa che coinvolge una serie di criteri di riconoscimento e sintomi che possono avere un impatto significativo sulla vita quotidiana delle persone affette. Per prima cosa, la MCS è caratterizzata dalla sua natura cronica, persistente nel tempo, e dal coinvolgimento di più sistemi e organi del corpo. Questo significa che i sintomi possono variare ampiamente da persona a persona e possono manifestarsi in una vasta gamma di modi

Un altro criterio importante è la sensibilità estrema alle sostanze chimiche, che può portare a reazioni avverse anche a esposizioni molto basse e a sostanze non strettamente correlate. Ciò significa che ambienti considerati normali possono diventare estremamente problematici per coloro che soffrono di MCS.

I sintomi comuni della MCS sono altrettanto vari e includono una serie di disturbi fisici e cognitivi. Tra questi vi sono difficoltà respiratorie, irritazioni cutanee, annebbiamento mentale, turbamenti della personalità, problemi digestivi, intolleranze alimentari, dolori muscolari e articolari, affaticamento e torpore, oltre a un'ipersensibilità olfattiva. Questi sintomi possono variare in gravità da lievi a gravi e possono influenzare diverse aree della vita, dall'ambiente lavorativo alla sfera sociale e personale. Inoltre, è importante notare che i sintomi della MCS possono migliorare o peggiorare in base all'esposizione alle sostanze chimiche responsabili. Questo significa che la gestione della condizione spesso richiede l'adozione di misure preventive e di stile di vita volte a ridurre l'esposizione a sostanze irritanti.

Le Persone Più Affette dalla Sensibilità Chimica Multipla

La Sensibilità Chimica Multipla (MCS o Multiple Chemical Sensitivity) colpisce in modo particolare alcune categorie di individui, creando una serie di sfide nel loro quotidiano. Questi individui, che includono lavoratori dell'industria, impiegati di ufficio, operatori dell'assistenza sanitaria, vittime di incidenti chimici e residenti in aree inquinate, sono maggiormente esposti a sostanze tossiche e allergizzanti che possono scatenare i sintomi della MCS. La loro esposizione costante a tali sostanze li rende particolarmente suscettibili alla manifestazione e all'aggravamento della malattia. Ecco perché è essenziale adottare un approccio integrato e personalizzato per la diagnosi e il trattamento della MCS, tenendo conto delle specifiche esigenze di queste persone.

Approccio Terapeutico e Gestione

Il trattamento della MCS richiede un'interazione diretta e sinergica di diverse competenze mediche. L'approccio interdisciplinare coinvolge Immunologi, Farmacologi, Medici del lavoro, Neurologi, Endocrinologi, Biologi molecolari, Chimici e Psichiatri, insieme al supporto di Medici di famiglia e Assistenti Sociali.

La terapia farmacologica offre opzioni composite e diversificate, tuttavia, le intolleranze a farmaci diversi limitano spesso la prescrizione e l'impiego dei farmaci.

Inoltre, è fondamentale ridurre l'esposizione a sostanze tossiche per garantire il benessere a lungo termine dei pazienti affetti da MCS. La consapevolezza e la comprensione della patologia, insieme a un'adeguata personalizzazione delle misure preventive, sono cruciali per migliorare la qualità della vita di chi ne è affetto.

7. La Medicina di Precisione e di Genere: Affrontare le Sfide delle Malattie Complesse

La medicina di precisione e di genere rappresenta un approccio fondamentale per personalizzare la diagnosi e il trattamento delle malattie, ottimizzando l'efficacia delle terapie e riducendo gli effetti collaterali. Tuttavia, molte condizioni complesse come il dolore cronico, la neuroinfiammazione, la fibromialgia e la multisensibilità chimica restano ancora poco comprese e trattate in modo ottimale. Per superare queste sfide, è essenziale un impegno collettivo della comunità medica, della ricerca scientifica e delle istituzioni sanitarie. È necessario investire nella ricerca per comprendere meglio le cause e i meccanismi di queste malattie e sviluppare nuove strategie diagnostiche e terapeutiche.

Inoltre, è cruciale aumentare la consapevolezza e la sensibilizzazione tra i professionisti sanitari e il pubblico per garantire un riconoscimento precoce dei sintomi e un trattamento adeguato. In conclusione, solo affrontando con determinazione le sfide delle malattie complesse e poco comprese possiamo realizzare appieno il potenziale della medicina di precisione e di genere nel trasformare radicalmente l'approccio alla salute e al benessere.

References:

- Clauw DJ. Fibromyalgia: a clinical review. *JAMA*. 2014 Apr 16;311(15):1547-55. doi: 10.1001/jama.2014.3266. PMID: 24737367.
- Cohen SP, Vase L, Hooten WM. Chronic pain: an update on burden, best practices, and new advances. *Lancet*. 2021 May 29;397(10289):2082-2097. doi: 10.1016/S0140-6736(21)00393-7. PMID: 34062143.
- Feldman RA. Microglia orchestrate neuroinflammation. *Elife*. 2022 Aug 22;11:e81890. doi: 10.7554/eLife.81890. PMID: 35993545; PMCID: PMC9395188.
- Maixner W, Fillingim RB, Williams DA, Smith SB, Slade GD. Overlapping Chronic Pain Conditions: Implications for Diagnosis and Classification. *J Pain*. 2016 Sep;17(9 Suppl):T93-T107. doi: 10.1016/j.jpain.2016.06.002. PMID: 27586833; PMCID: PMC6193199.
- Zucco GM, Doty RL. Multiple Chemical Sensitivity. *Brain Sci*. 2021 Dec 29;12(1):46. doi: 10.3390/brainsci12010046. PMID: 35053790; PMCID: PMC8773480.