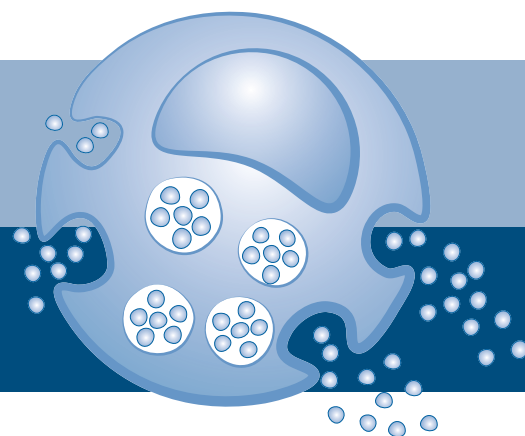


normast[®] MPS news

approfondimento a tema

n° 1



Fibromialgia: quel dolore sconosciuto cronico e ovunque



**La nuova frontiera del trattamento del dolore
con ALIAmidi**

La **Fibromialgia** (FM) è una sindrome dolorosa cronica molto diffusa. Ampiamente sottovalutata e ancora inadeguatamente diagnosticata, in Italia la prevalenza della malattia è del 4,1% nella popolazione generale (6,9% nelle donne e 0,3% negli uomini) di età compresa tra i 25 e i 55 anni (1).

La FM è caratterizzata da **dolore cronico** diffuso, **indolenzimento muscolare** e dei **tessuti profondi**, **fatica cronica** accompagnata da altri sintomi non specifici, tra cui disturbi del sonno e **depressione**; il tipico dolore della FM è una condizione invalidante esasperata a sua volta dalla pressione digitale a livello dei *tender points* (TPS) (2). I fattori scatenanti la FM non sono ancora perfettamente noti.

È stato appurato che traumi psicologici intensi (stress, ansia, depressione), sindromi infiammatorie intestinali, infezioni o traumi determinano in un numero elevato di pazienti, complicanze reumatologiche quali la FM (3; 4).

Evidenze scientifiche recenti suggeriscono che il dolore del paziente fibromialgico è associato ad una alterazione generalizzata del sistema somatosensoriale centrale e, di riflesso, del sistema somatosensoriale periferico (5).

L'attivazione delle cellule non neuronali (Microglia, Mastociti) è stata indicata come fattore causale nello sviluppo e mantenimento della sensitizzazione periferica e centrale (*peripheral / central sensitization*) (6). Tale meccanismo, che si basa su uno stato di **neuroinfiammazione sistemica**, spiega come le sindromi fibromialgiche possano essere caratterizzate dal tipico **Dolore Misto** (infiammatorio/neuropatico).

Il ruolo della Microglia nella Fibromialgia

L'**alterazione reattiva della microglia**, deputata al controllo della sensibilità neuronale centrale, attiva i meccanismi della **neuroinfiammazione neurogenica spinale** contribuendo all'ingravescenza del **dolore cronico** e dei **disturbi comportamentali** (ansia, stress, depressione) nel paziente con FM (6; 9) (Fig.2).

Tale meccanismo, che si basa su uno stato di neuroinfiammazione spinale, spiega come le sindromi da sensitizzazione centrale possano indurre dolore neuropatico, inducendo una generalizzata allodinia ed iperalgesia, tipica nella FM. Nei soggetti fibromialgici sono presenti livelli elevati di sostanza P nel liquor cerebro-spinale; tale sostanza, con un meccanismo recettoriale attiva le cellule microgliali, a localizzazione spinale, portandole ad un rilascio incontrollato, di IL-6, TNF- α , IL-1 β e IL-8, quest'ultima citochina pro-infiammatoria capace di aumentare sia l'attività simpatica sia il passaggio dei mastociti e dei neutrofili attraverso le pareti della barriera emato-spinale (7;8;10).

È ormai noto che **la sofferenza spinale si traduce in iperestesia periferica** comportando attivazione mastocitaria e alterando la fisiologica funzionalità dei nocicettori muscolari (corrispondenti ai recettori polimodali C), capaci di indurre un **dolore infiammatorio persistente**, sordo, profondo (il cosiddetto "**secondo dolore**") (11).

Il ruolo del mastocita nella Fibromialgia

Nella disregolazione delle terminazioni nervose e delle piccole fibre nocicettive periferiche, cellule immunocompetenti come i **mastociti agiscono da potenti modulatori della sensitizzazione periferica** (*peripheral sensitization*) (12).

Il mastocita sia per via della sua peculiare struttura cellulare (costituita da granuli liberabili in frazioni di secondo) che della sua stretta apposizione con vasi sanguigni e nervi, quando iper-attivato da stimoli agonisti neurogenici troppo intensi (es. Sostanza P) libera il suo contenuto costituito da mediatori pro-infiammatori (istamina, triptasi, serotonina, eparina, citochine) e NGF (*Nerve Growth Factor*), capaci di modificare la fisiologica sensibilità dei nervi periferici (13,14) (Fig.3).

Nella disregolazione delle terminazioni nervose e delle fibre nocicettive il mastocita agisce da induttore della sensitizzazione periferica, inducendo quindi il tipico "**secondo dolore**" (dolore infiammatorio) nel paziente con fibromialgia.

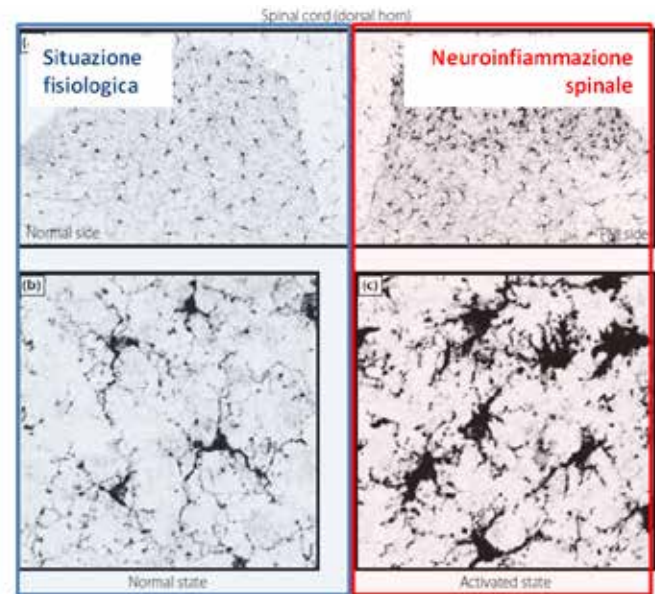


Figura 2

Blanco I, Bérizte N, Argüelles M, Cárcaba V, Fernández F, Janciauskiene S, Oikonomopoulou K, de Serres FJ, Fernández-Bustillo E, Hollenberg MD. *Abnormal overexpression of mastocytes in skin biopsies of fibromyalgia patients. Clin Rheumatol. 2010.*

È stato inoltre riscontrato, mediante esami bioptici del derma papillare, un aumento significativo delle triptasi mastocitarie in prossimità dei *tender point* di 63 pazienti fibromialgici (15). Questo indica che in prossimità dei *tender point* si riscontra un aumento della densità dei mastociti degranulanti, induttori di neuralgie dermo-epidermiche.

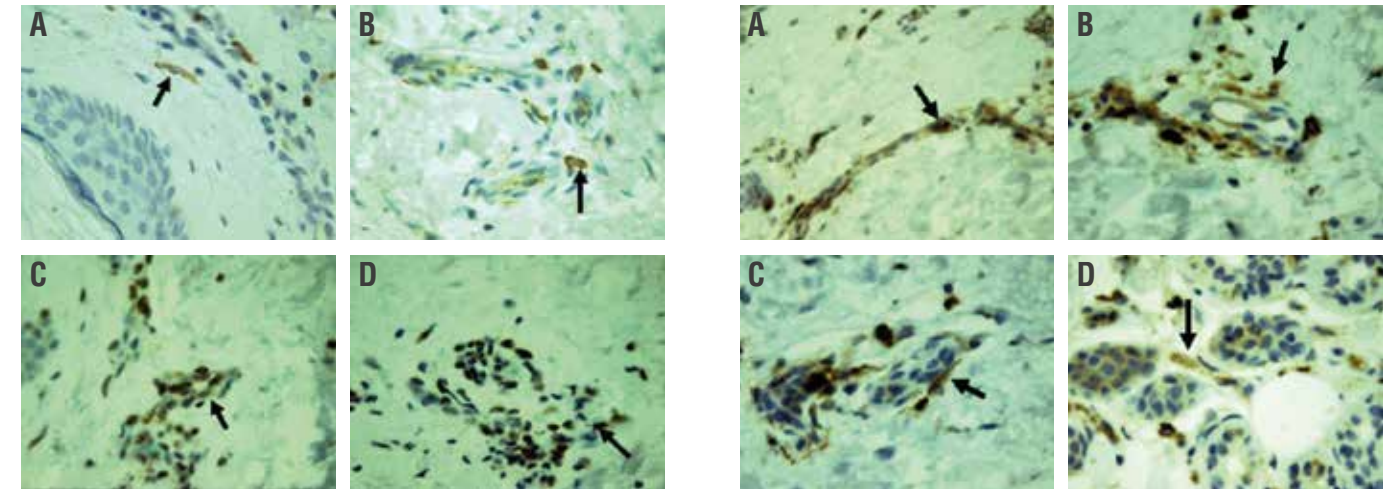


Figura 4

Il Dolore della Fibromialgia è un Dolore Misto

Microglia e Mastocita, cellule appartenenti al sistema immune, definite cellule non-neuronali (*non-neuronal cells*), agendo in maniera sincronica attraverso una intensa ed efficace interazione bidirezionale sia reciproca che con le

cellule neuronali (*crosstalk between the nociceptive and immune system*) determinano e sostengono il complesso quadro algico misto, tipico delle *Mixed Pain Syndroms (MPS)* (16,17,18).

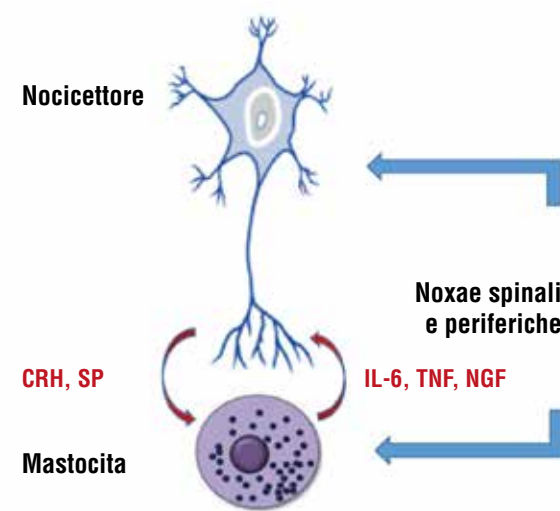


Figura 3

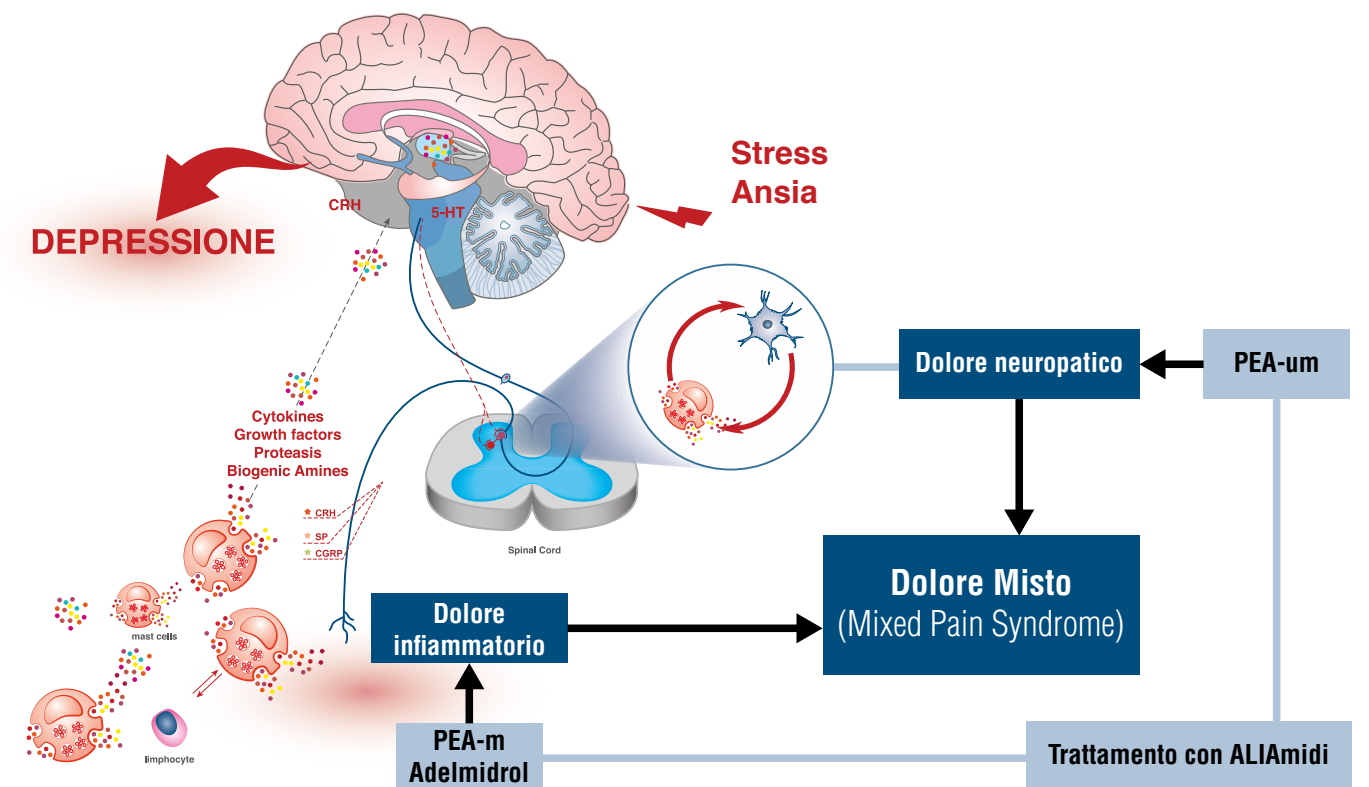


Figura 5

Recenti studi portano quindi alla luce il profondo coinvolgimento delle cellule non neuronali (Microglia e Mastociti) nell'insorgenza, nell'amplificazione e nella permanenza del dolore misto (neuropatico e infiammatorio) tipico da FM.

Questo nuovo contesto ha posto le basi per lo sviluppo di vari innovativi approcci terapeutici volti ad intervenire sui fenomeni neuroinfiammatori.

Tra questi approcci desta particolare interesse una classe di molecole denominate ALIAMidi, il cui capostipite è la Palmitoiletanolamide (PEA), in grado di modulare l'attività delle cellule non neuronali (19). È stato osservato che tale molecola influenza l'attività degranulatoria dei mastociti e l'iper-reattività della microglia interagendo attraverso un meccanismo fisiologico denominato ALIA (Autacoid Local Injury Antagonism) (20).

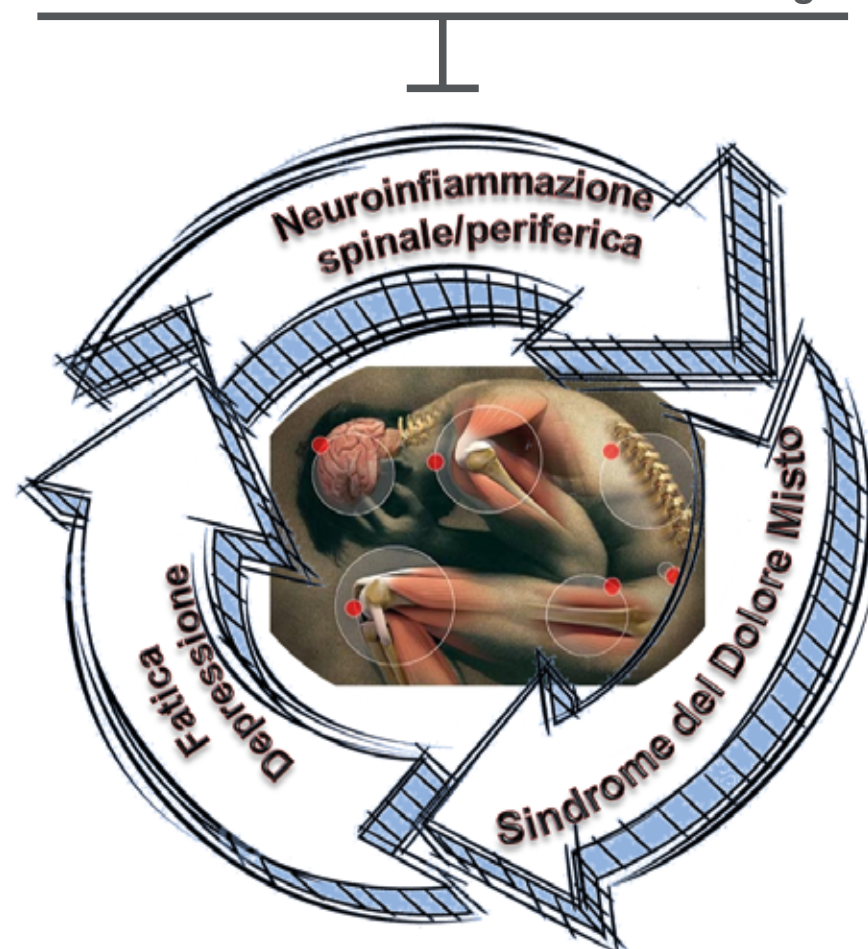
La somministrazione esogena di PEA micronizzata e ultra-micronizzata (**normast[®] MPS**), ha dimostrato esplicitare effetti modulatori permettendo il controllo dei processi neuroinfiammatori neurogenici e del dolore misto conseguente (21,22,23).

Per controllare la neuroinfiammazione locale e i relativi sintomi dolorosi tipici delle **neuralgie dermo-epidermiche**, è possibile intervenire localmente con ALIAMidi assorbibili per via epidermica (**Adelmidrol**). L'effetto dell'**Adelmidrol** (in associazione a Capsaicina a basso dosaggio) si dimostra **efficace nel controllo del dolore** indotto dalla sofferenza delle piccole fibre dermo-epidermiche.

normast[®] MPS

PALMITOILETANOLAMIDE MICRONIZZATA E ULTRA-MICRONIZZATA

nel controllo del Dolore Misto da Fibromialgia



Palmitoylethanolamide in Fibromyalgia: Results from Prospective and Retrospective Observational Studies.

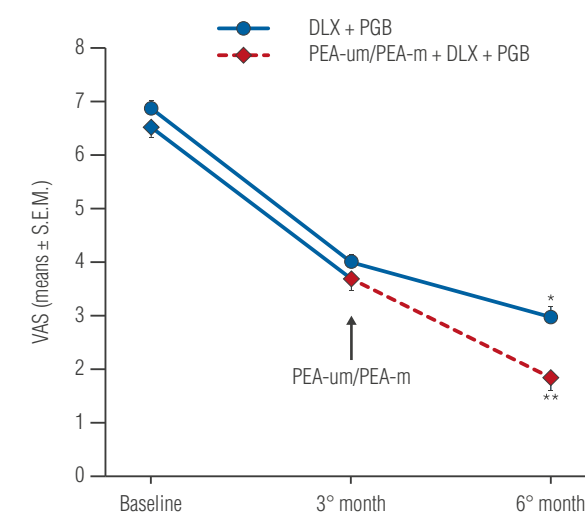
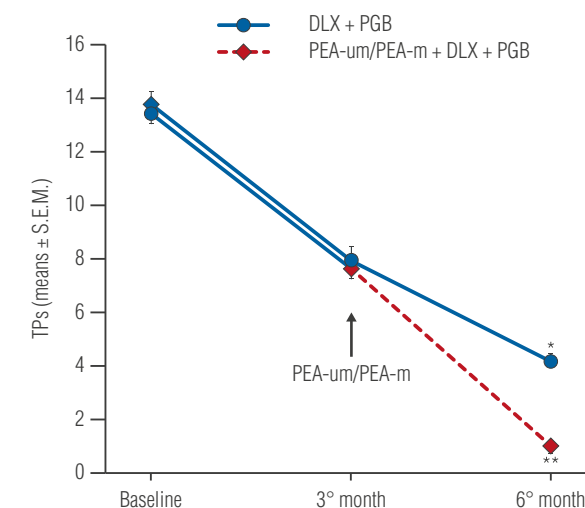
Del Giorno R, Skaper S, Paladini A, Varrassi G, Coaccioli S. *Pain Ther.* 2015.

Gruppo A: 45 pazienti trattati per 6 mesi solo con Duloxetina + Pregabalin

Gruppo B: 35 pazienti trattati per i primi 3 mesi solo con Duloxetina + Pregabalin e nei successivi 3 mesi supplementati con PEA-um 600mg 2cpr/die (per 1 mese) e PEA-m 300mg 2cpr/die (per 2 mesi) (**normast[®]**).

Risultati dello studio:

- L'aggiunta di PEA-um e PEA-m al trattamento con Duloxetina e Pregabalin, permette una significativa riduzione del numero di *tender points* (**p<0.0001).
- L'aggiunta di PEA-um e PEA-m al trattamento con Duloxetina e Pregabalin, permette una significativa riduzione dell'intensità del dolore rispetto alla sola terapia con Duloxetina e Pregabalin (**p<0.0001)
- Assenza di interazioni farmacologiche e di effetti avversi, con terapie concomitanti

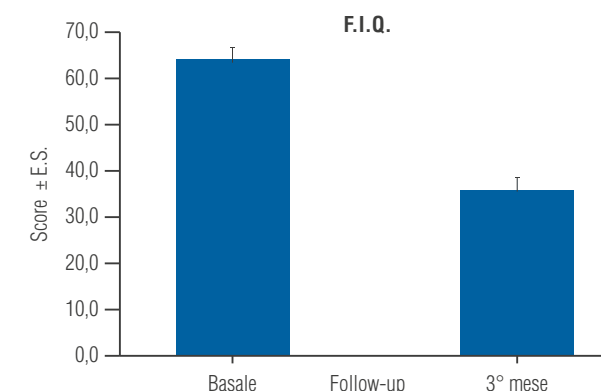


Casistica ambulatoriale

15 pazienti affetti da fibromialgia, vengono trattati con **normast[®] MPS** (2 bustine/die per 3 mesi), in associazione alla terapia diatermica.

La valutazione tramite questionario **F.I.Q.** (Impatto della Fibromialgia sulle attività quotidiane) evidenzia un miglioramento della qualità di vita (considerando il dolore e la rigidità muscolare) dei pazienti in trattamento con **normast[®] MPS**.

Dott. Morelli C.
Direttore Tecnico struttura complessa di riabilitazione
Nocera Inferiore (SA)



normast[®] MPS

PALMITOILETANOLAMIDE MICRONIZZATA e ultra-MICRONIZZATA

Microgranuli per uso orale

normast[®] MPS microgranuli assunto per via sub-linguale induce tempestivamente la sincronica modulazione delle cellule non neuronali (Mastociti e Microglia) intervenendo in maniera contemporanea sul bersaglio neuroinfiammatorio periferico e centrale.

POSOLOGIA: 1-2 bustine / flaconcini al giorno di **normast[®] MPS**, preferibilmente per un periodo continuativo di 30-60 giorni, secondo giudizio dello Specialista.

Sospensione orale

normast[®] MPS sospensione è particolarmente indicato in quei Pazienti che lamentano, con i microgranuli ad uso sublinguale, difficoltà di assunzione.



algonerv[®] crema

ADELMIDROL E CAPSAICINA LD

Indicazioni: **algonerv[®] crema** è da utilizzare, sotto controllo medico, nel trattamento topico sintomatico di neuralgie dermo-epidermiche caratterizzate da dolore e/o da prurito conseguenti a stati d'iperreattività dei tessuti dermo-epidermici.

Modalità d'uso: applicare **algonerv[®] crema** 2-3 volte al giorno per 15-20 giorni o diversamente secondo giudizio del Medico, sulla zona di cute sulla quale il Paziente avverte la sensazione iperalgica o allodinica.



Conf: 30 ml

Conf: 100 ml

Bibliografia

- 1) Queiroz LP. Worldwide epidemiology of fibromyalgia. *Curr Pain Headache Rep.* 2013;17(8):356.
- 2) Dombrowsky T, Dreyer L, Bartels EM, Danneskiold-Samsøe B. Muscular strength in patients with fibromyalgia. A literature review. *Ugeskr Laeger.* 2008;170(4):217-24.
- 3) Malin K, Littlejohn GO. Personality and fibromyalgia syndrome. *Open Rheumatol.* 2012;16, 273-285
- 4) Shivaji S. We are not alone: a case for the human microbiome in extra intestinal diseases. *Gut Pathog.* 2017
- 5) Littlejohn G. Neurogenic neuroinflammation in fibromyalgia and complex regional pain syndrome. *Nat Rev Rheumatol.* 2015.
- 6) BK Crawford – EC. Piault " Assessing fibromyalgia- related fatigue : content validity and psychometric performance of the Fatigue Visual Analogue Scale in adult patients with Fibromyalgia " *Clin Exp Rheumatol* 2011 ; 29 (suppl 69)
- 7) McLean SA1, Williams DA, Stein PK, Harris RE, Lyden AK, Whalen G, Park KM, Liberzon I, Sen A, Gracely RH, Baraniuk JN, Clauw DJ. Cerebrospinal fluid corticotropin-releasing factor concentration is associated with pain but not fatigue symptoms in patients with fibromyalgia. *Neuropsychopharmacology.* 2006
- 8) Sarchielli P, Alberti A, Candelieri A, Floridi A, Capocchi G, Calabresi P. Glial cell line-derived neurotrophic factor and somatostatin levels in cerebrospinal fluid of patients affected by chronic migraine and fibromyalgia. *Cephalalgia.* 2006
- 9) Yasui M – Yoshimura T. A chronic fatigue syndrome model demonstrates mechanical allodynia and muscular hyperalgesia via spinal microglial activation *Glia* 2014 Sep 62(9) 1407-17
- 10) Diana Kadetoff – Jon Lampa Evidence of central inflammation in fibromyalgia – Increased cerebrospinal fluid interleukin -8 – levels. *Journal of Neuroimmunology* 242 (2012) 33.38.
- 11) Marco Cazzola, Piercarlo Sarzi Puttini. Il manuale del paziente affetto da sindrome fibromialgica. *Gestione integrata tra persone sanitario e paziente.* 2009
- 12) Aich A, Afrin LB, Gupta K Mast Cell-Mediated Mechanisms of Nociception. *Int J Mol Sci.* 2015; 29069-92
- 13) Tsilioni I, Russell IJ, Stewart JM, Gleason RM, Theoharides TC. Substance P, Hemokinin-1, CRH, TNF and IL-6 are increased in serum of patients with Fibromyalgia Syndrome and may serve both as biomarkers and targets for treatment. *J Pharmacol Exp Ther.* 2016.
- 14) Leon A, Buriani A, Dal Toso R, Fabris M, Romanello S, Aloe L, Levi-Montalcini R. Mast cells synthesize, store, and release nerve growth factor. *Proc Natl Acad Sci* 1994; 91(9):3739-43.
- 15) Blanco I, Bérítez N, Argüelles M, Cárcaba V, Fernández F, Janciauskiene S, Oikonomopoulou K, de Serres FJ, Fernández-Bustillo E, Hollenberg MD. Abnormal overexpression of mastocytes in skin biopsies of fibromyalgia patients. *Clin Rheumatol.* 2010.
- 16) Fiorentino PM, Tallents RH, Miller JN, Brouxon SM, O'Banion MK, Puzas JE, Kyrkanides S. Spinal interleukin-1beta in a mouse model of arthritis and joint pain. *Arthritis Rheum.* 2008; 58(10):3100-9
- 17) Chiu IM, von Hehn CA & Woolf CJ. Neurogenic inflammation and the peripheral nervous system in host defense an immunopathology. *Nat. Neurosci.* 2012; 15,1063-1067
- 18) Theoharides TC, Tsilioni I, Arbetman L, Panagiotidou S, Stewart JM, Gleason RM, Russell IJ. Fibromyalgia syndrome in need of effective treatments. *J Pharmacol Exp Ther.* 2015
- 19) Skaper SD, Facci L, Giusti P. Glia and Mast Cells as Targets for Palmitoylethanolamide, an Anti-inflammatory and Neuroprotective Lipid Mediator. *Mol Neurobiol.* 2013;
- 20) Levi-Montalcini R, Skaper SD, Dal Toso R, Petrelli L, Leon A Nerve growth factor: from neurotrophin to neurokine. *Trends Neurosci.* 1996 Nov;19(11):514-20.
- 21) Impellizzeri D, Bruschetta G, Cordaro M, Crupi R, Siracusa R, Esposito E, Cuzzocrea S. Micronized/ultramicrozoned palmitoylethanolamide displays superior oral efficacy compared to nonmicronized palmitoylethanolamide in a rat model of inflammatory pain. *J Neuroinflammation* 2014;11(1):136
- 22) Skaper SD, Facci L, Barbierato M, Zusso M, Bruschetta G, Impellizzeri D, Cuzzocrea S, Giusti P. N-Palmitoylethanolamine and Neuroinflammation: a Novel Therapeutic Strategy of Resolution. *Mol Neurobiol.* 2015.
- 23) Petrosino S, Cordaro M, Verde R, Schiano Moriello A, Marcolongo M, Schievano C, Siracusa R, Piscitelli F, Peritore AF, Crupi R, Impellizzeri D, Esposito E, Cuzzocrea S, Di Marzo V. Oral Ultramicrozoned Palmitoylethanolamide: Plasma and Tissue Levels and Spinal Anti-hyperalgesic Effect. *Front. Pharmacol.* 2018
- 24) Del Giorno R, Skaper S, Paladini A, Varrassi G, Coaccioli S. Palmitoylethanolamide in Fibromyalgia: Results from Prospective and Retrospective Observational Studies. *Pain Ther.* 2015.

EPITECH Group SpA

Unità Operativa:
Via Einaudi, 13
35030 Saccolongo PD
ITALY
Tel. +39 049 8016784
Fax +39 049 8016759

Sede legale:
Via Egadi, 7
20144 Milano
ITALY
P.I. 03630550287
www.epitech.it

