

Sezione provinciale di Asti



ORDINE PROVINCIALE DEI MEDICI CHIRURGHI E DEGLI ODONTOIATRI DI ASTI”

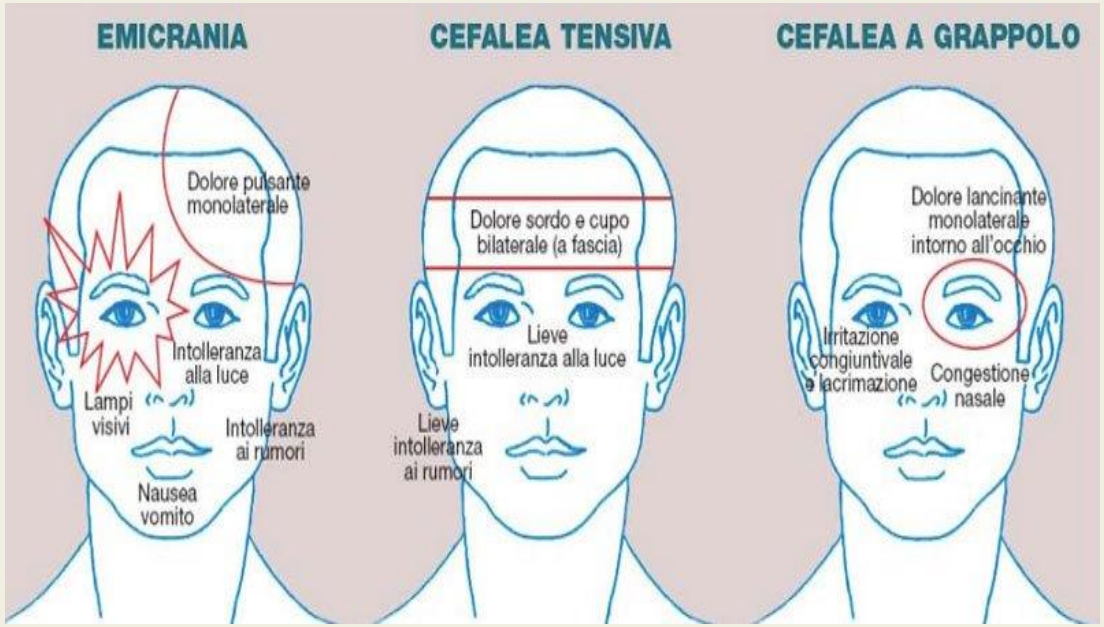
FIBROMIALGIA: UNA PATOLOGIA INVISIBILE MA REALE

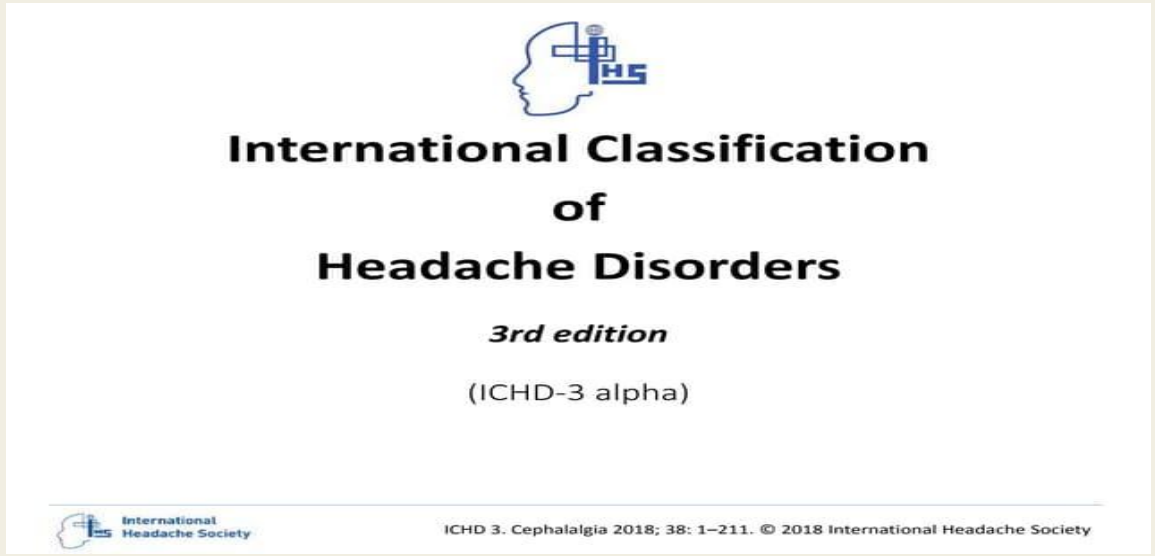
Dott.ssa Maria Gabriella Saracco -
Neurologa - Master in diagnosi e cura delle cefalee
Responsabile Centro cefalee Affidea/CDC di Asti – Centro cefalee di riferimento nazionale ANIRCEF

CEFALEE PRIMARIE E FIBROMIALGIA

cefalea primaria

Cefalea ad un tempo sintomo e malattia





I PRINCIPALI TIPI di CEFALEA PRIMARIA

CEFALEE PRIMARIE E FIBROMIALGIA

PREVALENZA di cefalea primaria in fibromialgia → **ELEVATA**

variabile dal 35 % al 88%

TIPI di cefalea primaria piu' spesso associata alla fibromialgia

↓

Primo posto: EMICRANIA senza AURA soprattutto nella forma CRONICA

Secondo posto : CEFALEA di TIPO TENSIVO CRONICA

EMICRANIA

Malattia neurologica **cronica**
con **attacchi ricorrenti**

12% della popolazione adulta mondiale

6 milioni di italiane/i

- **OMS** : al **secondo posto per disabilita'**
- **Impatto sulla vita familiare, lavorativa e sociale**

Pre-pubertà (6% della popolazione infantile coinvolta) Rapporto 1: 1

Adolescenza : trasformazione clinica della cefalea -Menarca

Eta' adulta: rapporto donne/uomini 3:1

Combinazione di :

- **fattori genetici** (di tipo multifattoriale) **predisponenti**

e

- **fattori ambientali** **scatenanti**

Familiarita' positiva in oltre il 50% circa dei pazienti

Nelle donne : - attacchi piu' frequenti, piu' prolungati, dolore piu' intenso, sintomi neurovegetativi piu' frequenti

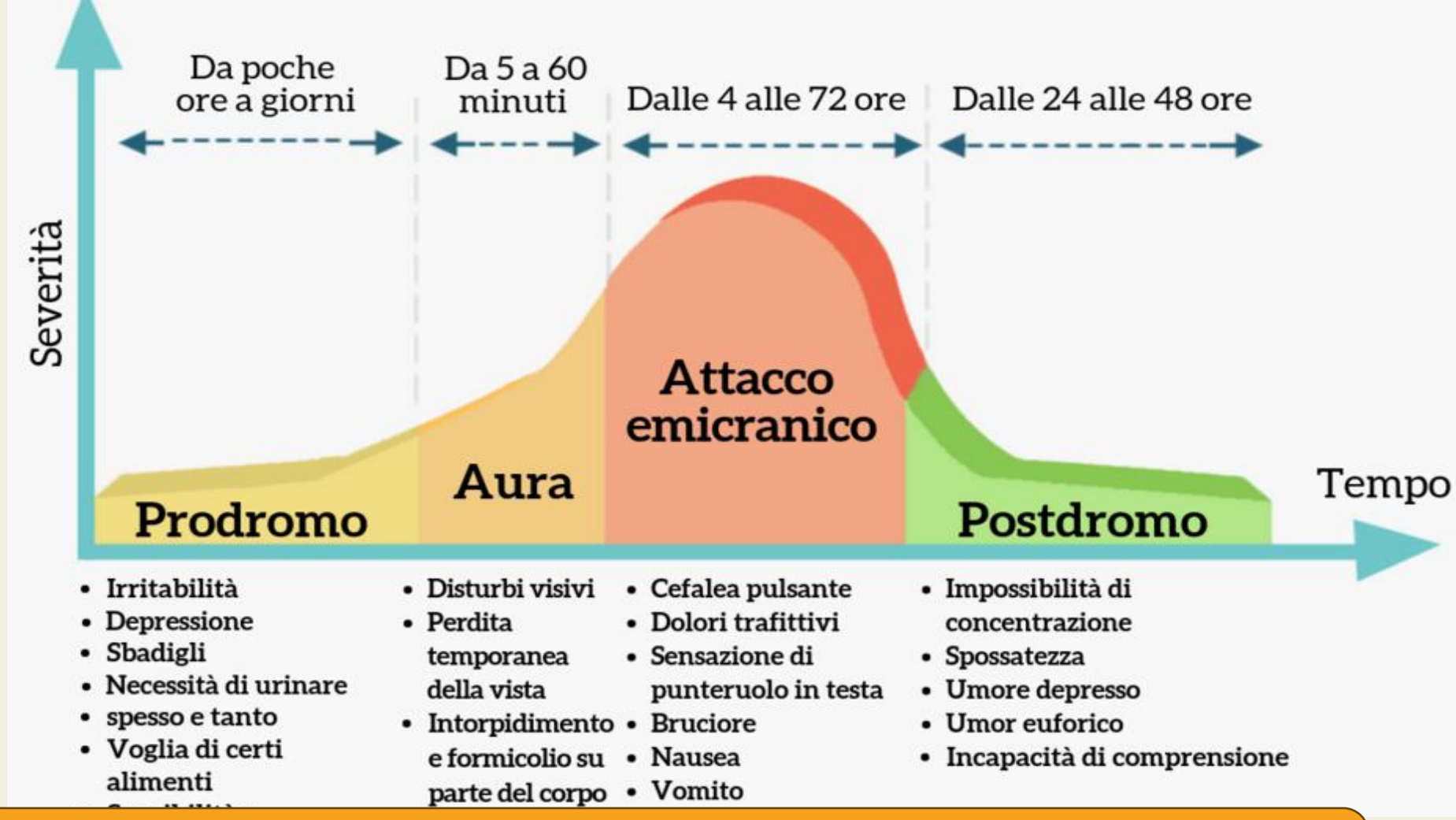
. - fenomeno dell'allodinia cutanea piu' frequente e severo

PUBERTA' **PERIODO PERIMESTRUALE** **PERIODO OVULATORIO** **PERI-MENOPAUSA**

SETTIMANA DI SOSPENSIONE DELLA PILLOLA CONTRACCETTIVA **TERAPIA CONTRACCETTIVA ESTROPROGESTINICA**

GRAVIDANZA, POST-PARTUM , ALLATTAMENTO

TERAPIA ORMONALE SOSTITUTIVA





Dolore pulsante, entita' medio-severa, in genere unilaterale

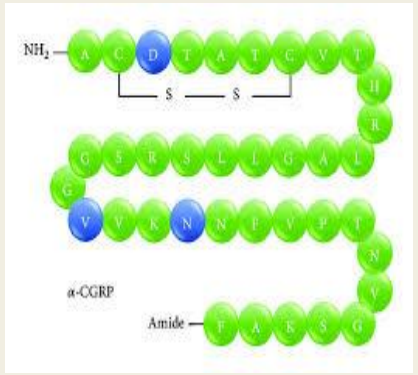
Sintomi neurovegetativi associati: nausea, vomito, fonofobia, fotofobia, osmofobia, allodinia.

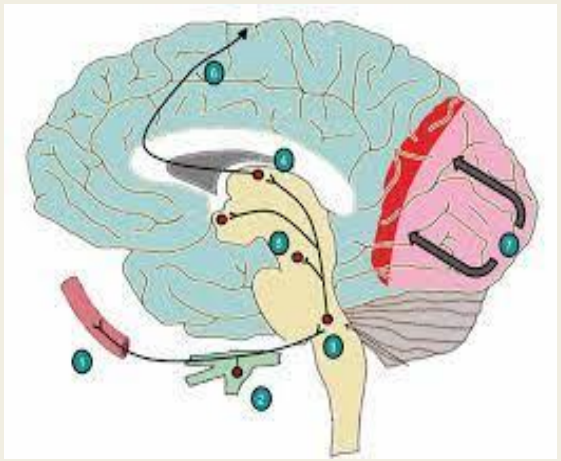
La cefalea peggiora con sforzi fisici anche lievi, migliora col riposo al buio

DISTURBO NEURO-VASCOLARE in un CERVELLO IPERECCITABILE

SISTEMA TRIGEMINO-VASCOLARE

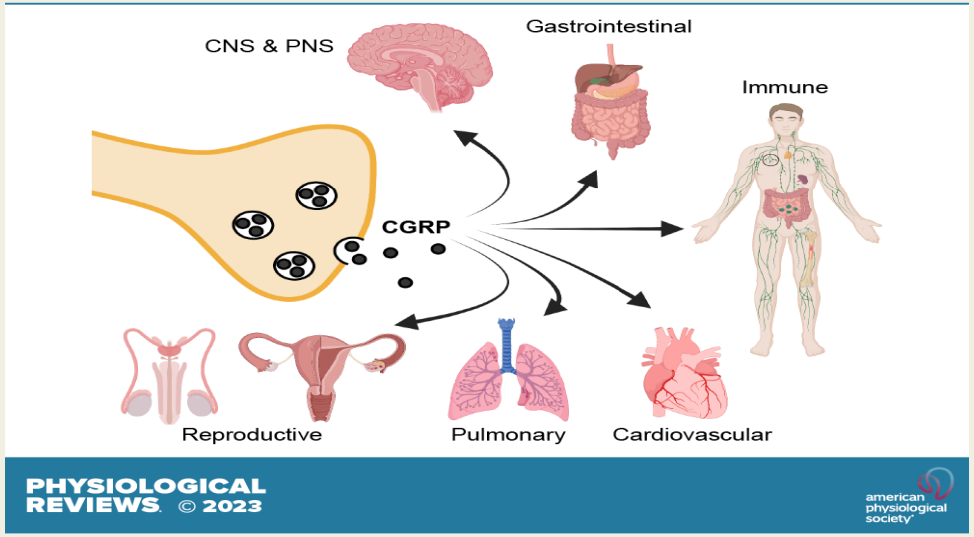
Calcitonin gene-related peptide (CGRP)





uno dei più potenti
vasodilatatori endogeni conosciuti

neuropeptide chiave nella fisiopatologia dell'emicrania in quanto marcatore di attivazione del sistema trigemino-vascolare



Peptide costituito da 37 aminoacidi
Ubiquitario nel corpo umano con plurime funzioni

1982 : il primo studio sul CGRP , ad opera della ricercatrice americana **Susan G. Amara,** pubblicato sulla rivista Nature

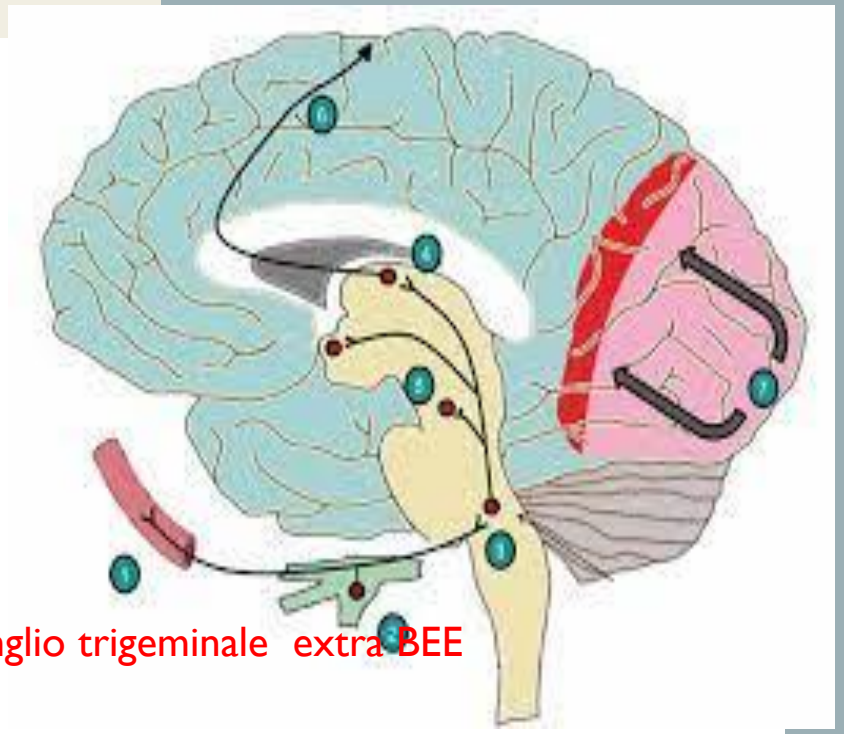
Rilascio di CGRP : **sensibilizzazione ed attivazione del n. trigemino**

Vasodilatazione dei vasi meningei

Stravaso di proteine plasmatiche e degranulazione dei mastociti con ulteriore rilascio di mediatori infiammatori quali istamina ecc.

cascata di risposte infiammatorie tissutali

infiammazione neurogena sterile



Vasi meningei

Ganglio trigeminale extra BEE

SENSITIZZAZIONE CENTRALE e PERIFERICA

- **a livello centrale** l'azione del CGRP sul tronco encefalico e sul talamo origina l'allodinia,
- **a livello periferico**, aumenta l'eccitabilità neuronale con conseguente sovraccarico sensoriale percepito come doloroso: fotofobia, fonofobia , osmofobia

Proiezioni alla corteccia motoria , somatosensoriale, visiva, uditiva e parietale

Proiezioni ascendenti al talamo, proiezioni all'ipotalamo, PAG, locus ceruleus e gangli della base

Ruolo preminente dell'attivazione periferica delle fibre nocicettive

Nucleo trigeminale spinale (sistema trigemino –spinale): interfaccia fra la componente periferica e il suo sviluppo a livello centrale

CGRP e DIFFERENZE DI GENERE

Nelle donne Maggiore Incremento di CGRP circolante durante l'attacco emicranico

: ipotesi di causa per la maggior frequenza e gravita' degli attacchi nelle donne.

interazioni fra ormoni ovarici, sistema trigeminale e CGRP:

le cicliche fluttuazioni ormonali (soprattutto degli estrogeni) interagiscono con il rilascio del CGRP e col sistema trigeminale

2022: studio pubblicato su Neurology dai ricercatori dell'Università di Berlino diretti da Bianca Raffaelli: il **calo estrogenico provoca un maggior rilascio di CGRP**

EMICRANIA CRONICA

8% dei pazienti emicranici

In accordo con i criteri diagnostici dell'International Headache Society (IHS):

- **almeno 15 giorni di cefalea al mese per 3 mesi ,**

di cui almeno 8 giorni con caratteristiche tipiche dell'emicrania

Il rischio di evoluzione da emicrania episodica ad emicrania cronica

e' piu' elevato nel sesso femminile.

-.

LA COMORBILITA' DI EMICRANIA CRONICA E FIBROMIALGIA

MAGGIORE FREQUENZA DI FOTOFOBIA E DI FONOFOBIA,

DISTURBI DELL'UMORE , INSONNIA

Problema dell' overuse di farmaci sintomatici

TERAPIA SINTOMATICA

TRIPTANI: agonisti selettivi dei recettori 5HT1B/1D della serotonina

Azione specifica sul dolore emicranico e sui sintomi neurovegetativi associati tramite vasocostrizione dei vasi meningei e blocco della depolarizzazione delle fibre sensitive trigeminali

Attuale terapia sintomatica di prima scelta nell'attacco emicranico

Nei non responder (25- 35% dei pz) o in presenza di controindicazioni → **DITANI**

Agonisti serotoninergici ancora piu'selettivi con elevata affinita' per la subunita1F del recettore della serotonina

-azione antiemicranica senza effetto vasocostrittore ; no sensazione di costrizione toracica o al giugulo

- del painfree a partire da 2 ore e fino a 48 ore dopo l'assunzione
- efficacia sulla fotofobia

Lasmiditan (RAYVOW – Eli Lilly)

Classe di rimborsabilità: classe C

Soggetto a prescrizione medica limitativa (RRL: Ricetta Ripetibile Limitativa), su prescrizione di centri ospedalieri o di specialisti individuati dai centri per la diagnosi e la terapia delle cefalee - neurologi.

ANTICORPI MONOCLONALI: LA SVOLTA EPOCALE

Azione: blocco del recettore del CGRP o azione sul ligando
Non passano la BEE ma agiscono a livello periferico

Si comportano come cecchini

ERENUMAB (Aimovig) : blocco del recettore del CGRP 140 mg in siringa pre-riempita

Anticorpo monoclonale completamente umano prodotto in cellule ovariche di criceto cinese con tecnologia DNA ricombinante

Azione diretta contro il ligando in modo da impedirne l'interazione con il recettore



Emgality

GALCANEZUMAB: anticorpo monoclonale ricombinante umanizzato prodotto in cellule ovariche di criceto cinese Siringa pre.riempita da 120 mg

FREMANEZUMAB Fiale da 225 mg



Ottima tollerabilita' sistemica (stipsi) e locale

PIANO TERAPEUTICO AIFA

Scomparsa di abuso farmacologico , cronicizzazione della cefalea e/ o disabilità.

GEPANTI

Efficacia sull'emicrania sia come SINTOMATICi che in PROFILASSI

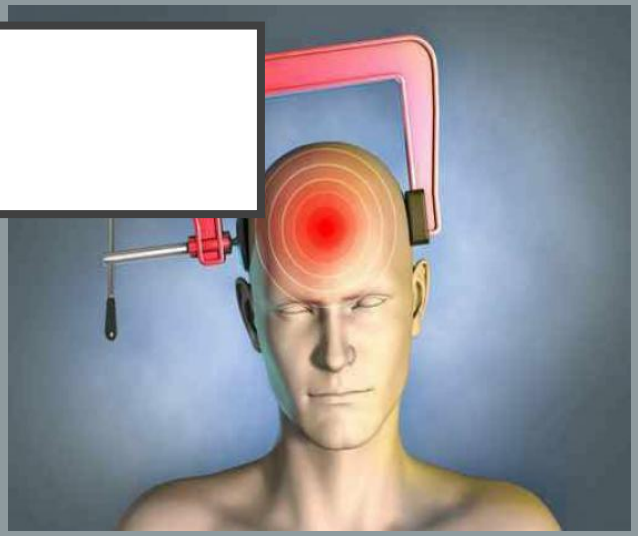
- **ANTAGONISTI SELETTIVI DEL RECETTORE DEL CGRP**

RIMEGEPANT (VYDURA) L'AGENZIA EUROPEA DEL FARMACO NE HA APPROVATO L'USO SIA PER IL TRATTAMENTO ACUTO DELLE CRISI DI EMICRANIA, SIA PER LA PROFILASSI DELL'EMICRANIA EPISODICA NEGLI ADULTI CON ALMENO QUATTRO ATTACCHI AL MESE.

,

ATOGEPANT (AQUIPTA 60 MG)

CEFALEA TENSIVA



Parziale conoscenza dei meccanismi fisiopatologici
(sorella minore dell'emicrania?)
Cervello «predisposto» (non chiari fattori genetici).

Prevalenza nel sesso femminile e nei paesi industrializzati

Forma cronica : 35% dei casi

Frequente associazione ' con ansia,depressione e disturbi del sonno.
Soprattutto se la cefalea tensiva cronica si associa la fibromialgia

Frequente coesistenza di abuso farmacologico.

DIAGNOSI di CEFALEA PRIMARIA

VISITA SPECIALISTICA
con anamnesi approfondita → **70%**

ESAME OBIETTIVO NEUROLOGICO → **20%**

ESAMI STRUMENTALI → **10%**

SIMILITUDINI

- Patologie Primarie: dolore sintomo e malattia
- Malattie ad andamento cronico
- Neurofisiologia : alterazione delle vie del dolore - Infiammazione neurogena - Allodinia
- Patologie comuni in comorbilita' (disturbi dell'umore, turbe del sonno)
- Disabilita' importante , soprattutto se associate. Entrambe patologie invalidanti
- Diagnosi clinica e non strumentale
- Patologie sottoriconosciute, sottodiagnosticate, sottotrattate
- Importanza dell'approccio multidisciplinare

SINDROME DELLE GAMBE SENZA RIPOSO (RLS)

Prima descrizione alla fine del XVII secolo
Prima dettagliata descrizione clinica nel 1945 ad opera di Ekbom
Riconoscimento ufficiale , 1990 , con inserimento nella Classificazione Internazionale dei Disordini del sonno

SINTOMI

RLS PRIMARIA

Irrequietezza motoria alle gambe all' atto di coricarsi o durante il sonno con risveglio
e desiderio di muoverle

Interferenza con il sonno

ANDAMENTO EPISODICO (qualche giorno al mese , pochi giorni alla settimana)
ANDAMENTO CRONICO (quasi tutte le notti) 8%

PREVALENZA: **AUMENTO ETA' - DIPENDENTE**
INCIDENZA; **MAGGIORE nel SESSO FEMMINILE**

RLS SECONDARIA

Cause principali, reversibili: gravidanza, insufficienza renale cronica, anemia sideropenica
Accomunate da carenza di ferro

SINDROME DELLE GAMBE SENZA RIPOSO (RLS)

IPOTESI DI GENERATORE della RLS e dei movimenti periodici degli arti:

a livello spinale e/o troncoencefalico

Ruolo di primo piano del **sistema dopaminergico** nella ridotta inibizione dei sistemi sensitivo-motori spinali durante riposo e sonno (disfunzione dei recettori dopaminergici nigro –striatali ?. Ferro cofattore fondamentale nella sintesi di dopamina)

Ruolo della carenza di ferro a livello del SNC nella patogenesi della RLS

TERAPIA **Eliminare alcool e caffeina**

Attenzione all'associazione con farmaci neurolettici, triciclici e serotoninergici, metoclopramide

Attivita' fisica, bagni caldi o freddi, attivita' mentali coinvolgenti

Somministrazione orale o ev di ferro

Prima scelta: farmaci dopaminergici → **PRAMIPEXOLO** e **ROPIRINOLO**

(hanno pochi effetti collaterali)

Seconda scelta Gabapentin

Terza scelta : benzodiazepine (Clonazepam)

SINDROME DELLE GAMBE SENZA RIPOSO (RLS)

- **Prevalenza nella popolazione generale: 3-15%**
- Prevalenza **in soggetti con fibromialgia : 2%.**
- **L'associazione e' piu' frequente nelle donne**



Eur Neurol 2009;61(2):107-11.
doi: 10.1159/000180313. Epub 2008 Dec 9.
Restless legs syndrome is common among female patients with fibromyalgia
Romana Stehlik [1], Lennart Arvidsson, Jan Ulfberg
332 donne dai 20 ai 60 anni indagate con questionario
64% delle donne con fibromialgia del gruppo di studio soffrivano anche della RLS e disturbi del sonno

- **Sesso femminile + RLS + Fibromialgia:**
- piu' frequenti i disturbi del sonno (difficolta' all'addormentamento e risvegli precoci)
- con riscontro di sonno non riposato e sonnolenza diurna)

GRAZIE PER L'ATTENZIONE

