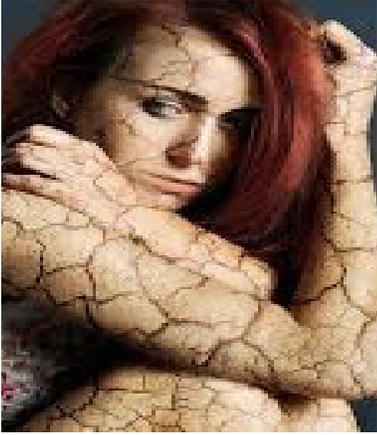


LA SINDROME FIBROMIALGICA E UN NUOVO APPROCCIO ALLA MEDICINA DI GENERE: SIAMO PRONTI A CAMBIARE PROSPETTIVA?

Giovanna Ballerini
Resp. Centro Multidisciplinare Terapia Del Dolore, Fibromialgia E Dolore Di Genere, Usl
Toscana Centro, Css R.Giovannini
Via Cavour 118, Prato

INTRODUZIONE

La sindrome fibromialgica è una entità nosologica complessa e ancora controversa caratterizzata da dolore muscolo-scheletrico cronico diffuso, spesso associato a sintomi extra-scheletrici, la cui diagnosi è esclusivamente clinica (forme "primarie"), che colpisce principalmente il sesso femminile, soprattutto nell'età lavorativa. Per tale ragione è ritenuta oggi una piaga sociale che incide significativamente sulla qualità di vita e sulla "work-ability". Il Consiglio Sanitario Regionale della Regione Toscana nell'ultima decade si è occupato della tematica con l'espressione di due pareri (il 5612009 e il 6512015) nonché di un PDTA regionale (Ottobre 2019) proponendo un percorso assistenziale per poter indirizzare i medici verso un corretto approccio nei riguardi della diagnosi e della terapia della malattia. Recentemente è stato sollevato il problema del percorso assistenziale più appropriato che il paziente affetto da fibromialgia debba seguire affinché sia resa possibile sia la diagnosi che la terapia tempestiva al fine di evitarne la progressione. Per rispondere ad una recente richiesta di parere relativamente al percorso che i pazienti affetti da fibromialgia dovrebbero fare all'interno del Sistema Sanitario Regionale in Toscana, affinché sia loro assicurata una diagnosi ed una terapia appropriata, e all'aggiornamento dei protocolli esistenti l'Organismo Toscano per il Governo Clinico ha ritenuto opportuno costituire un gruppo di lavoro composto da esperti in diverse specialità che potesse provvedere alla stesura di un percorso assistenziale da applicare nella vita reale a partire dal primo livello rappresentato dal Medico di Medicina Generale fino al secondo livello rappresentato dallo Specialista. Il gruppo di lavoro ha proposto un percorso che si basa essenzialmente sull'organizzazione attuale nel territorio. I principi fondamentali sono stati pertanto l'agilità e l'applicabilità in pratica di un percorso nel quale fosse possibile definire i livelli di competenza di ogni singolo attore. Pertanto, è stato definito il ruolo di ogni singolo specialista nonché del medico di medicina generale con la costituzione di un team multidisciplinare inserito nella pratica quotidiana, tenendo come riferimento il ruolo del MMG nel "Chronic Care Model". Per l'approccio multidisciplinare alla sindrome fibromialgica è auspicabile che vengano organizzati degli specifici corsi di formazione e



aggiornamento rivolti ai diversi attori del percorso assistenziale. E comunque auspicabile che vengano creati ad hoc dei parametri per misurarne l'efficienza ed il gradimento da parte dei pazienti.

1) **DEFINIZIONE DELLA PATOLOGIA** La sindrome fibromialgica è una condizione caratterizzata da dolore muscolo-scheletrico cronico diffuso, spesso associato a sintomi extra scheletrici a carico di numerosi organi e apparati, come astenia, facile stancabilità, disturbi del sonno, problemi dell'alvo, problemi dell'area cognitiva (memoria, attenzione, rallentamento dei tempi di reazione, alterazione delle funzioni esecutive) e della dimensione affettiva (ansia, depressione, attacchi di panico), con generale scadimento della qualità della vita e costi socio-economici diretti ed indiretti. In Italia colpisce circa 1,5-2 milioni di individui, soprattutto donne (rapporto F:M = 9:1). In letteratura è riconosciuto che, sebbene l'etiologia della sindrome non sia ancora stata individuata, possa essere compromesso il meccanismo di modulazione del dolore (che ne può amplificare l'entità insieme ad altri sintomi quali l'affaticamento, la depressione, la perdita della memoria). In questo senso è stata considerata importante la ricerca di eventuali eventi anamnestici capaci di influire su questa neuromodulazione in un quadro multifattoriale, quali ad es. pregressi incidenti, infezioni, traumi (fisici o psichici).

2) **CLASSIFICAZIONE DELLA PATOLOGIA** Si distinguono una forma "primitiva" o isolata, e una forma "associata" o concomitante ad altre patologie, reumatiche o di altra natura. Tra le malattie reumatiche a cui si può associare la fibromialgia vi sono l'osteoartrite, le spondiloartriti sieronegative, l'artrite reumatoide, la sindrome di Sjogren e il Lupus Eritematoso Sistemico. Fra le patologie non reumatiche vi sono soprattutto le tiroiditi, la sindrome dell'intestino irritabile, la sindrome da fatica cronica, le intossicazioni, le sindromi post-virali, le malattie psichiatriche e neurologiche, sindromi malocclusive, disturbi posturali e post-traumatici.

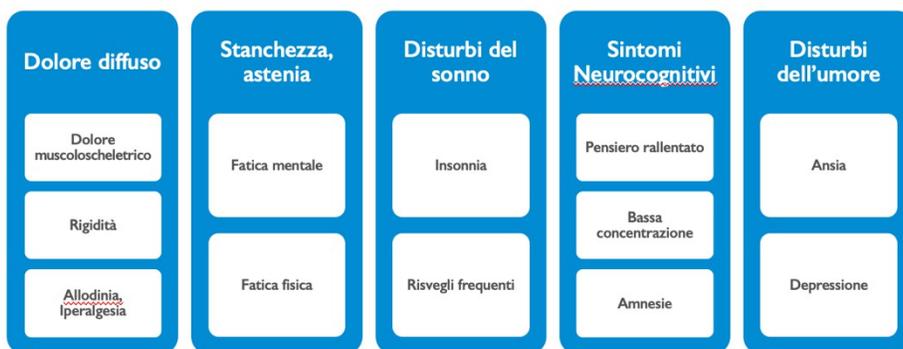
3) **CARATTERISTICHE SINTOMATOLOGICHE** Il sintomo principale è il dolore muscoloscheletrico, diffuso a molte aree corporee, descritto talora come "bruciante", "pungente", "compressivo". Di solito il dolore viene riferito a livello muscolare, può variare di intensità anche nella stessa giornata, in relazione al tipo di attività lavorativa, alle condizioni atmosferiche, agli eventi stressogeni, al ritmo sonno-veglia. Altri sintomi caratteristici sono: - astenia: presente nel 90% dei casi,

variabile nei diversi pazienti da lieve ad una profonda spossatezza con difficoltà ad eseguire le comuni attività quotidiane; - disturbi del sonno: difficoltà ad addormentarsi, frequenti risvegli notturni e sensazione di "sonno non ristoratore", con conseguente facile affaticabilità; il sonno è molto superficiale e il paziente si sveglia facilmente per stimoli di bassa intensità; - disturbi cognitivi: memoria (difficoltà nel ricordare parole o nomi), attenzione, rallentamento dei tempi di reazione alterazione delle funzioni esecutive; - disturbi dell'alvo: dolore addominale, alternanza dell'avo, sindrome del colon irritabile. Inoltre vi possono essere anche cefalea, dolore facciale, ansia o depressione del tono dell'umore reattiva, rigidità, crampi muscolari, vescica iperattiva, dismenorrea, calo della libido

4) PROCEDURE DIAGNOSTICHE La diagnosi di fibromialgia è essenzialmente clinica e si basa sulla presenza di sintomi caratteristici e specifici criteri diagnostici, oltre che soprattutto sull'esclusione di patologie. Al momento non esistono esami di laboratorio e/o strumentali che possano confermare la diagnosi. Fino al 2010 la diagnosi era basata sulla presenza di dolore muscolo-scheletrico diffuso da almeno 3 mesi e sul riscontro di aree dolorabili alla digitopressione definite "tender points" (almeno 11 su 18, come definiti dai criteri della ACR 1990). Nel 2010 sono stati pubblicati nuovi criteri, poi revisionati nel 2011, che permettono di effettuare la diagnosi di fibromialgia **senza la valutazione dei tender points** ma solo mediante valutazione clinica e utilizzo di questionari. Nel 2013 sono state

successivamente

incrementati i sintomi e le aree dolenti. Infine nel 2016 è stata proposta una revisione dei criteri ACR, integrando quelli del 2010 e del 2011. Per la diagnosi devono essere presenti



contemporaneamente 3 criteri: dolore diffuso, sintomi caratteristici e durata da almeno 3 mesi. La sintomatologia viene misurata attraverso un indice, Fibromyalgia Severity Scale, composto dalla somma dei punteggi ottenuti in due sottoindici: - WPI (widespread pain index): somma delle aree dolorose da 0 a 19 - SSS (symptom severity scale): si assegna livello di gravità da 0 a 3 a tre sintomi

(astenia, sonno non ristoratore, disturbi cognitivi); inoltre si assegna punteggio da 0 a 1 (assenza/presenza) ad altri tre sintomi (emicrania, dolore o crampi addominali, depressione).

Si definisce affetto da fibromialgia un soggetto che ha punteggio >12 al Fibromyalgia Severity Scale, che corrisponde a WPI 2-7 e SSS 25 oppure WPI 4-6 e SSS 29. La diagnosi di fibromialgia deve essere ritenuta valida indipendentemente da altre diagnosi. Per quanto riguarda la diagnosi differenziale, essa si presenta complessa, proprio per la multifattorialità dell'esperienza dolorosa e per il ruolo delle variabili che possono influenzare il comportamento del paziente. L'esclusione di altre patologie può essere ottenuta mediante anamnesi accurata, esame obiettivo e un limitato set di esami di laboratorio (emocromo, indici di flogosi, transaminasi, creatinina, anticorpi antinucleo e funzione tiroidea). Utile potrebbe essere l'approccio radiologico per escludere un danno strutturale legato a patologia degenerativa. Le condizioni che devono essere poste in diagnosi differenziale sono: patologie reumatiche infiammatorie e degenerative, malattie endocrino-metaboliche, malattie neurologiche, malattie infettive e malattie psichiatriche, sindromi miofasciali, disturbi posturali e post-traumatici, traumi psicologici (ad es: lutti, abusi, situazioni familiari conflittuali).

Widespread Pain Index
(1 point per check box, score range: 0-19 points)

① Please indicate if you have had pain or tenderness during the past 7 days in the areas shown below. Check the boxes in the diagram for each area in which you have had pain or tenderness.

Symptom Severity
(score range: 0-12 points)

② For each symptom listed below, use the following scale to indicate the severity of the symptom during the past 7 days.

- No problem
- Slight or mild problem: generally mild or intermittent
- Moderate problem: considerable problems, often present and/or at a moderate level
- Severe problem: continuous, life-disturbing problems

	No problem	Slight or mild problem	Moderate problem	Severe problem
Points	0	1	2	3
A. Fatigue	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
B. Trouble thinking or remembering	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
C. Waking up tired (unrefreshed)	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>

③ During the past 6 months have you had any of the following symptoms?

Points	0	1
A. Pain or cramps in lower abdomen	<input type="checkbox"/> No	<input type="checkbox"/> Yes
B. Depression	<input type="checkbox"/> No	<input type="checkbox"/> Yes
C. Headache	<input type="checkbox"/> No	<input type="checkbox"/> Yes

Additional criteria (no score)

④ Have the symptoms in questions 2 and 3 and widespread pain been present at a similar level for at least 3 months?

No Yes

⑤ Do you have a disorder that would otherwise explain the pain?

No Yes

5) VALUTAZIONE SEVERITA' FIQR/FAS E VALUTAZIONE DEL RISULTATO Un recente studio ha proposto una classificazione della gravità dei sintomi basata sui punteggi ottenuti rispondendo a due questionari: (1) la versione italiana del Fibromyalgia Impact Questionnaire (FIQR) composto da 21 scale numeriche (0-10) che esplorano i 3 principali domini (sintomi, la funzione e l'impatto complessivo della patologia) con un punteggio finale (0-100) ottenuto dalla somma dei valori

dei 3 domini; (2) la versione italiana del Fibromyalgia Assessment Status (FAS), che include domande relative alla fatigue, qualità del sonno e dolore non articolare (misurato attraverso la Self Assessment Pain Scale - SAPS) ed uno lo score finale (0-48) trasformato in una scala 0-10. Sono state individuate 4 categorie di gravità ed i relativi cut off: - FIQR: remissione se <930, lieve se >30 e <945, moderata se >46 e <965, grave se >65 - FAS: remissione se <94, lieve se >4 e <95.5, moderata se >5.6 e <97, grave se >7. Tale categorizzazione ha implicazioni a livello terapeutico, infatti consente di stratificare i pazienti

ed identificare quelli con forme gravi da sottoporre ad intensificazione del trattamento e soprattutto permette di misurare il risultato nel tempo e di definire se la remissione è stata ottenuta (Categorisation of disease severity states in fibromyalgia: a first step to support decision-making in health care policy. F Salaffi, M Di Carlo, S Arcà, M Galeazzi. Clin Exp Rheumatol 2018).

6) **PROCEDURE TERAPEUTICHE** Il trattamento della fibromialgia è finalizzato principalmente a ridurre o attenuare i sintomi caratteristici (dolore, astenia, disturbi del sonno, disturbi dell'alvo e sintomi cognitivi). L'approccio più appropriato è di tipo multidisciplinare che comprenda interventi di tipo farmacologico e non farmacologico e deve procedere per "step" successivi:

1 - **Educazione del paziente**, volta ad una migliore conoscenza della malattia e ad una responsabilizzazione del paziente con particolare attenzione ad instaurare la migliore relazione medico-paziente possibile e al cambiamento dei suoi stili di vita nocivi per la salute. Gruppi psicoeducativi con finalità di contenere le ansie della patologia e gruppi di auto aiuto come strumenti per far circolare liberamente emozioni e vissuti di esperienze simili, sembrano ottenere buoni risultati sulla modulazione del dolore.

2 - **Trattamento non farmacologico**: o Attività Fisica Adattata (AFA): attività fisica non riconducibile a percorsi sanitari riabilitativi finalizzata alla promozione di stili di vita utili al mantenimento e alla promozione della migliore qualità di vita possibile. La recente Delibera della Giunta Regionale Toscana n. 491 del 0710512018 delinea 1)un protocollo di esercizi specifici per la fibromialgia con esplicito riferimento all'eventuale coinvolgimento delle strutture termali per l'attività in acqua; 2)Una terapia cognitivo-comportamentale in forma breve, orientata a risolvere i problemi qui ed ora, volta a modificare la gestione del dialogo interno, le credenze ed i comportamenti disfunzionali; 3) Alcune tecniche di rilassamento per una migliore gestione delle strategie di coping per fronteggiare eventi stressogeni; 4)terapie di medicina integrata (riconosciute e validate): agopuntura, idroterapia, fitoterapia.

3 - **Trattamento farmacologico**: al momento non ci sono farmaci con l'indicazione specifica per la sindrome fibromialgica. I farmaci che si sono dimostrati maggiormente efficaci sono gli antidepressivi (triciclici, inibitori MAO, SSRI, SNRI, inibitori recettori alfa 5- HT), i miorellassanti (ciclobenzaprina, eperisone), gli anticonvulsivanti (pregabalin, gabapentin), gli antagonisti recettori NMDA, alcuni sedativo-ipnotici, pochissimi analgesici (oppioidi quali tramadolo), e recentemente i cannabinoidi.

Per quanto riguarda l'istituzione di un "Registro Regionale Fibromialgia" al momento è stato attualizzato, deve essere, anzitutto, implementato, comunque, il percorso assistenziale proposto e decretato in molte regioni, compresa la Toscana. Quest'ultimo rappresenta lo strumento attraverso il quale si renda possibile procedere all'accertamento della sindrome fibromialgica nelle sue forme "primaria" e "secondaria" e alla presa in carico delle persone che ne sono affette. In particolare, si auspica che tale percorso sia tracciato mediante sistemi informatici (data-base condiviso con tutti gli attori del percorso assistenziale) dai quali sia possibile trarre tutti gli elementi conoscitivi della reale gestione dell'intero processo/percorso assistenziale della sindrome fibromialgica, oltre che all'acquisizione dei dati utili al monitoraggio degli esiti (risultato) e valutazione successiva degli outcome e degli effetti terapeutici.

7) ASPETTI MEDICO-LEGALI -A causa della natura della malattia, in cui i pazienti sperimentano le più svariate forme di invalidità ed inabilità, le famiglie e l'insieme di gruppi che ruotano intorno a questi delicati pazienti, si trovano ad affrontare costi diretti, indiretti ed incommensurabili, mal valutabili data la difficoltà di "misurazione" della malattia stessa.

Questi costi clinici ed economici sono paragonabili, de facto ,ad altre malattie comuni, come il diabete, l'ipertensione o ad esempio l'osteoartrite, ma queste ultime patologie, ad esempio, ormai classificate e da anni valutate negli impatti sociali, di solito ricevono molta più attenzione da risorse sanitarie e non sanitarie. La disabilità, che si associa al dolore cronico, è definita dall'Organizzazione Mondiale della Sanità come *“una limitazione o una perdita - derivante da un'alterazione - della capacità di eseguire un'attività nella maniera o nel range considerato normale per un essere umano”*. Il riferimento al termine attività è inteso, nella maggior parte dei casi, come capacità lavorativa, ma è necessario comprendere nel termine anche la restrizione allo svolgimento delle varie attività della vita che sono proprie degli individui di quell'et. e quindi le restrizioni allo svolgimento delle varie attività degli individui anche anziani. Dal momento che la fibromialgia è un disturbo comune con diverse manifestazioni, una sotto-diagnosi provoca test eccessivi e continui nonché reiterati accertamenti e di conseguenza, talvolta e, conseguentemente trattamenti inadeguati. Ovviamente, il ritardo nella diagnosi provoca un onere economico per il sistema sanitario e la frustrazione per i pazienti e le loro famiglie. Le cure mediche della FM e comorbidità sono, non solo molto difficili, lunghe e costose, ma i disturbi e i sintomi tendono anche ad essere infine, intrattabili. I pazienti con fibromialgia hanno da 10 a 18 appuntamenti con il medico di medicina generale all'anno e sono ricoverati in ospedale in media una volta ogni 3 anni . Riferiscono assenze da 0,4 a 3,0 giorni di lavoro e sono più frequentemente in grado

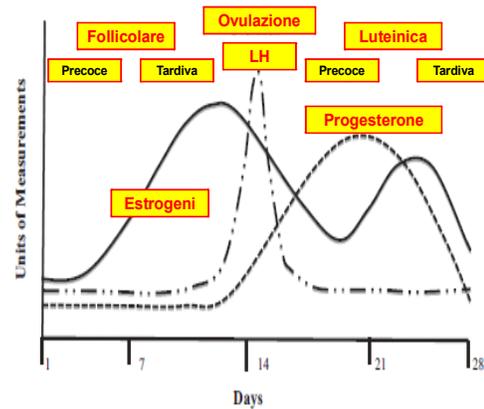
di non applicarsi in 3,6 - 35,4 ore di lavoro informale al mese, a causa della fibromialgia, nella la cura di familiari, lavori domestici, lavori in giardino, o di altre attività quotidiane con un costo stimato medio annuo alla collettività enorme certamente sottostimato. In particolare, i costi indiretti rappresentano la maggior parte dei costi secondari alla fibromialgia relativi, praticamente, a tutti i livelli di gravità. Più di tre quarti dei costi totali della fibromialgia sono attribuibili alla perdita di produttività e alla disabilità. Malattie e produttività sul posto di lavoro sono tutti fattori che appaiono di difficile misurabilità. Non tenendo in debito conto delle condizioni di comorbidità questo problema è un altro motivo che porta evidentemente ad una sottostima dei costi reali della malattia.

I costi stimati della fibromialgia presentati in recenti studi probabilmente ancora sottovalutano il vero peso della fibromialgia sulla società. Ad esempio, il tempo di malattie lavorative e la produttività sul posto di lavoro, quando al lavoro, non sono mai stati pienamente valutati. Sarebbe auspicabile, inoltre, anche la valutazione della perdita di lavoro a causa di malattia associata con disabilità o le cure mediche secondarie a fibromialgia. Altre fonti probabili di costi nascosti sul posto di lavoro, comprendono la riduzione di produttività di questi pazienti, le spese di produttività, amministrative e di formazione per la sostituzione dei lavoratori nonché le giornate perse per tempo di malattia. Questi pazienti sono spesso sottoposti a visite specialistiche supplementari e a più test diagnostici, ma di solito ricevono meno attenzione dal sistema sanitario di altre malattie croniche. E' stato rilevato inoltre che alcuni medici non vogliono vedere pazienti con fibromialgia, e la letteratura medica contiene molte descrizioni dell'antagonismo tra medici e pazienti "difficili" con questa condizione.

FIBROMIALGIA: UNA “VERA “MALATTIA DI GENERE

Le donne riportano livelli più severi di dolore, dolore più frequente in più aree del corpo e dolore di durata più lunga rispetto agli uomini. Tali condizioni dolorose coinvolgono in particolare la testa e il collo. Sono le donne a soffrire maggiormente di molte sindromi dolorose croniche e l'elenco è lungo. Ci sono prima di tutto le sindromi che colpiscono l'apparato riproduttivo femminile come la dismenorrea (che secondo la IASP, colpirebbe fino al 90% delle adolescenti ed oltre il 50% delle donne adulte), l'endometriosi (per la quale ci vogliono anche molti anni prima di avere una diagnosi corretta), la vulvodinia, il dolore pelvico cronico. Oltre a queste sindromi, esistono patologie come il Lupus (9 volte più nelle donne), la fibromialgia (6 volte di più), la cefalea tensiva cronica (4 volte di più), la sindrome da fatica cronica, il mal di schiena, il tunnel carpale, la cistite interstiziale, i disturbi temporo-mandibolari, che colpiscono in percentuale più le donne che gli uomini. Eccezione la Cefalea a

Grappolo che è molto più frequente negli uomini (4 volte di più). Il dolore muscoloscheletrico è più presente nelle donne (Pain, 2017). **Artrosi** : Sopra i 55 anni la donna è più frequentemente colpita dell'uomo. Nella donna è colpito un maggior numero di articolazioni, l'entità del danno articolare è generalmente maggiore, l'artrosi dell'anca progredisce più rapidamente, il rischio di gonartrosi e di rapida progressione è più elevato nelle donne con iperglicemia ed elevata PCR. Il genere femminile è un fattore di rischio per la protesizzazione di ginocchio e le donne presentano maggiore dolore e disabilità funzionale a parità di grado radiologico.



Per quanto riguarda la **gravità del dolore**, i risultati sono meno consistenti e sono probabilmente influenzati da molteplici fattori fra cui i Bias metodologici di selezione in studi clinici e gli effetti dei trattamenti del dolore. Occorre comunque segnalare che indagini neurofisiologiche (fNMR, PET) mostrano una risposta diversa o opposta allo stesso stimolo doloroso sperimentale. Questo potrebbe indicare un diverso coinvolgimento funzionale del sistema nervoso centrale con possibili alterazioni plastiche "diverse" in quelle aree coinvolte nella cronicizzazione del dolore.

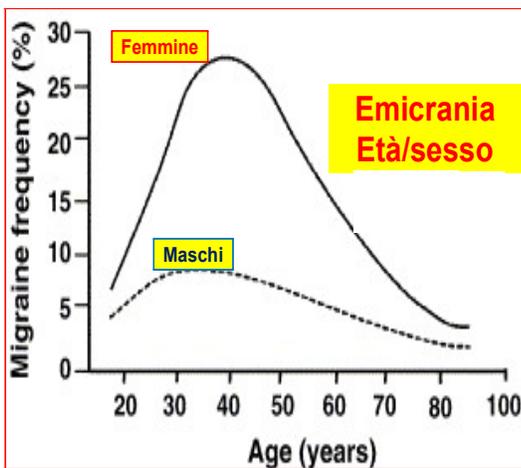
TRATTARE LA DONNA CON DOLORE

Anche se l'epidemiologia è chiara, la categoria dei **medici** è prevenuta nei confronti del dolore femminile e nonostante che i pazienti si presentino con gli stessi sintomi, trattano o tendono ad approcciare più seriamente una malattia dolorosa quando è riportata da un uomo rispetto ad una donna, prescrivono oppioidi più frequentemente, e con dosaggi maggiori, agli uomini che alle donne e considerano più facilmente le componenti psicologiche della malattia nelle donne rispetto agli uomini. Ancora oggi ci sono medici che ad es. non riconoscono la donna con Fibromialgia considerandola una scocciatrice o al massimo una ipocondriaca, molto spesso per mancanza di ascolto, di attenzione alla complessità della persona, di una visita degna di questo nome. In una frase: senza avere un rapporto medico-paziente incentrato sulla persona nella sua totalità. "il dolore è tutto nella sua testa".

Nelle donne la **depressione** associata a dolore è molto più frequente che negli uomini, anche perché molto spesso il dolore femminile è sottovalutato e sottostimato. Più tempo si convive con il dolore, più questo determina cambiamenti a livello del SNC causando una neuroinfiammazione che, a sua volta

favorisce, la depressione aprendo la strada alla cronicizzazione del dolore. Le differenze di genere nel dolore derivano da un'interazione di molteplici fattori: genetici, anatomici, fisiologici, neuronali, ormonali, psicologici e sociali che modulano il dolore in modo diverso nei due sessi. Molti dati sperimentali indicano che una diversa modulazione del sistema oppioide endogeno e degli ormoni sessuali sono i fattori che influenzano la sensibilità al dolore nei maschi e nelle femmine.

Dolore ed Ormoni Per le donne esistono due spartiacque: la pubertà e la menopausa. Durante il periodo fertile le sindromi dolorose si presentano nelle donne in maniera maggiore, prima e dopo, invece, colpiscono le donne in misura paragonabile agli uomini. Queste modificazioni sono scarse o



assenti negli uomini. Sebbene la perdita di **estrogeni** possa portare a una diminuzione delle condizioni dolorose per tutta la vita come il mal di testa, la **menopausa** può anche essere accompagnata da "nuove" condizioni dolorose come l'osteoporosi e l'infiammazione articolare che aumenta di tre volte rispetto al periodo fertile e basti ricordare che i dolori articolari nella menopausa sono il secondo sintomo dopo le vampate di calore. Le donne sofferenti di mal di testa o di altri dolori cronici sentono in maniera importante

le **variazioni tra le varie fasi del ciclo** mentre negli studi sperimentali le fluttuazioni ormonali che si registrano durante il ciclo mestruale non sembrano cambiare la sensibilità a stimoli dolorosi di vario genere sia termici, chimici o meccanici applicati di solito sulla cute dei soggetti.

Nelle donne le variazioni dei livelli plasmatici di estrogeni sono risultate essere correlate con dolore ricorrente: bassi livelli di estrogeni hanno effetto proinfiammatorio, mentre alti livelli plasmatici di estrogeni e progesterone aumentano la soglia del dolore. L'effetto antinocicettivo degli estrogeni è stato

confermato in un modello di dolore neuropatico nei topi. L'insorgenza della cefalea per esempio aumenta con la pubertà, si riduce con la gravidanza e ritorna dopo il parto, nella gravidanza l'encefalo produce molti neurosteroidi che diminuiscono l'ansia ed hanno un effetto ipnotico. Gli **androgeni** hanno un effetto analgesico ed il testosterone può essere un fattore chiave nella modulazione della sensibilità al dolore attraverso maggiore attivazione delle vie discendenti la modulazione del dolore, in particolare in donne con bassi livelli di estrogeni endogeni. Il **denominatore comune del dolore**, acuto e cronico, è l'infiammazione tessutale, mediata e modulata dalle cellule infiammatorie, il cui leader è il **mastocita** (Ren e Dubner, 2010) e gli ormoni sessuali sono efficaci modulatori dell'attività mastocitaria. Molti fattori fra cui anche le fluttuazioni dei livelli estrogenici (periovulatorie e, soprattutto, premenstruali) attivano la degranolazione del mastocita, specialmente in soggetti predisposti, liberando sostanze vasoattive, neurotrofiche, proinfiammatorie, neurotrasmettitori non solo nell'endometrio ma anche in tutte le parti del corpo interessate da un fenomeno flogistico. I fattori liberati dai mastociti in particolare il NGF (Nerve Growth Factor) attivano e sostengono lo stimolo doloroso sia a livello periferico (proliferazione recettori fino a 50 volte con conseguente iperalgesia e superficializzazione dei recettori fino a superare la membrana basale delle mucose con conseguente allodinia) che a livello centrale con il coinvolgimento della microglia. All'opposto, il testosterone agisce da stabilizzatore dell'attività mastocitaria e nel maschio non subisce fluttuazioni.



L'importante effetto sugli ormoni gonadici da parte degli antidolorifici è ormai riconosciuto e occorre sottolineare come l'ipogonadismo indotto dagli oppioidi e da altri analgesici comunemente usati (OPIAD: **opioid induced androgen deficiency**) possa influenzare fortemente la qualità della vita e la possibilità di guarire completamente. E' importante trattare sintomatologicamente il dolore con i farmaci adeguati ma è ancora sempre più necessario cercarne le cause che spesso sono infiammatorie che da acute sono diventate croniche, in particolare per le donne: osteoartrite in età postmenopausa (da trattare precocemente con estrogeni), ciclo doloroso grave (da trattare con cure ormonali adeguate) ed endometriosi in età fertile, dolore pelvico cronico in tutte l'età. Individuare con attenzione la fisiopatologia del dolore di quella specifica paziente. Ci fermiamo qui, ma dovremmo ancora parlare

delle interazioni ormoni/sistema oppioide, della attivazione dei recettori NMDA e del sistema dopaminergico, della serotonina, della microglia e del sistema immunitario e delle correlazioni con l'evento dolore della ansia e della depressione,

EFFETTI PERIFERICI DEGLI ORMONI SESSUALI

Gli ormoni sessuali possono influenzare la fisiopatologia della malattia, che possono influenzare il dolore legato alla malattia. Ad esempio, gli effetti degli estrogeni sulla deposizione dell'osso e sulla omeostasi della cartilagine potrebbero influenzare lo sviluppo della patologia articolare e del dolore.⁴⁰⁰ Di più rilevanza diretta al dolore sono i contributi ormonali all'infiammazione. In generale, le donne mostrano una risposta infiammatoria intensificata rispetto al men.³⁹⁴ Anche se utile per la guarigione della ferita e la risposta alle infezioni, questo più robusta risposta infiammatoria pone le donne a rischio significativamente maggiore per una varietà di condizioni autoimmuni infiammatorie dolorose, tra cui l'artrite reumatoide, l'osteoartrite, E lupus eritematoso sistemico. La risposta infiammatoria a vari eventi di attivazione implica stravasi plasmatici, attrazione chemiotattica dei leucociti e, a sua volta, rilascio stimolato di citochine infiammatorie e fattori di crescita. peptidi vengono liberati dalle fibre C ed a livello midollare di N-metil-D-aspartato (NMDA). Questa cascata di eventi possono alterare le proprietà di trasduzione di molti nocicettori, abbassando le soglie di attivazione, e questo porterebbe ad una sensibilizzazione periferica in relazione strettissima con una attività di conseguente sensibilizzazione centrale: tali meccanismi appaiono complessi e dipendenti dal livello di estrogeni .

SISTEMI OPIOIDI ENDOGENI

Il più studiato dei sistemi endogeni di modulazione del dolore è il sistema oppioide endogeno e le differenze sessuali nel funzionamento di questo sistema potrebbero derivare in base a diversi meccanismi diversi. In primo luogo, le differenze di sesso potrebbero derivare da differenze nella distribuzione, nell'espressione o nella sensibilità dei recettori oppioidi nelle regioni del sistema nervoso centrale coinvolte nell'elaborazione nociceptiva. A riposo, le donne hanno mostrato un più elevato legame dei recettori del μ -oppioide in varie regioni cerebrali corticali e subcorticali rispetto agli uomini, ⁴⁵⁶ mentre gli uomini hanno mostrato un maggiore recettore del μ -oppioide in varie regioni del cervello rispetto alle donne in risposta a dolore muscolare indotto sperimentalmente. Queste differenze sessuali in entrambi i pazienti legati al riposo e al dolore legati al recettore del μ -oppioide possono contribuire non solo alle differenze sessuali nella percezione del dolore basale, ma anche alle differenze di sensibilità ai farmaci dell'oppioidi.

ORIENTARE UNA NUOVA MEDICINA DI GENERE: SIAMO PRONTI NELLA RICERCA?

Le donne sono le maggiori consumatrici di molte classi di farmaci in più rispetto ai maschi (per es. antidolorifici, antidepressivi, antibiotici) e rispondono in maniera diversa rispetto all'uomo ai farmaci (differenze fisiologiche, anatomiche e ormonali). (10% nel 2015 dati OSMED). Una delle differenze più rilevanti sono le reazioni avverse: le donne hanno infatti un rischio maggiore, variabile da 1,5 a 1,7 volte, di sviluppare Adverse Drug Reactions (ADRs) rispetto agli uomini: il 59% dei ricoveri dovuti a ADRs si riferisce alle donne. I fattori che possono concorrere sia alla frequenza sia a una maggiore gravità delle ADRs sono la maggiore suscettibilità della donna a specifiche condizioni patologiche farmaco-indotte; diversità farmacocinetiche, farmacodinamiche e maggiori interazioni farmacologiche per politerapie; le posologie inoltre sono studiate per soggetti di sesso maschile (spesso giovani volontari sani) e di peso medio intorno ai 70 kg. Nelle donne andrebbero inoltre considerate le fluttuazioni ormonali in relazione alle fasi della vita riproduttiva ed alla assunzione di estroprogestinici sia durante la vita fertile che nella menopausa. Infine, vi è ancora carenza di studi preclinici e clinici genere orientati. (Teresita Mazzei, Roma, 2017). Nel nostro paese gli uomini che godono di buona salute sono il 75%, contro il 67% delle donne. I maschi stanno meglio e hanno meno malattie croniche: in Italia, il 23,7% delle donne soffre di due o più patologie croniche contro il 16% degli uomini. Viene documentata un'aumentata suscettibilità femminile allo stimolo doloroso che troverebbe una base fisiopatologica nel profilo ormonale, specialmente nel ruolo pro-infiammatorio degli estrogeni. Oltre alle influenze ormonali, anche differenze enzimatiche e anatomiche, come la composizione e distribuzione del grasso corporeo, svolgono un ruolo sul metabolismo dei farmaci. È stato ampiamente riportato che gli analgesici che agiscono sui recettori per oppioidi presentano differenze quantitative e qualitative relate al sesso che sfavorirebbero le donne, un discorso analogo è stato fatto anche per alcuni FANS (l'ibuprofene) che nelle donne avrebbe meno potere analgesico. A questo va aggiunto il ruolo di cofattori psicogeni di tipo ansioso e/o depressivo che nel sesso femminile hanno un'incidenza maggiore. Diffondere negli operatori sanitari l'importanza delle differenze di genere per una terapia basata sulla base evidenced medicine (EBM) e delle peculiari interazioni farmacologiche che possono svilupparsi nel sesso femmine. Aumentare la consapevolezza nella donna verso la sua specifica biodiversità, ad esempio il 62% delle donne ancora oggi non percepisce come un problema che le riguarda le malattie cardiovascolari che invece rappresentano la prima causa di morte per le donne. Rendere la donna partecipe della propria cura anche in vista delle numerose interazioni farmaci-farmaci, farmaci-rimedi botanici, farmaci-supplementi alimentari etc. Valutare il "peso" del genere, non solo nella salute e malattia, rappresenta davvero una sfida che apre sul mondo della metodologia

della ricerca un punto di vista interessante, stimolante e identifica un filone di vera e propria *ricerca di genere* nella salute e nella malattia. Sarà necessario un complessivo ri-pensamento di strumenti e metodi, un'articolata e dettagliata mappatura dei punti critici e un approccio interdisciplinare, curioso di attingere ai saperi di diverse discipline, per scongiurare i *gender bias* insiti nella struttura stessa dei disegni di ricerca che compromettono risultati spesso contaminate da stereotipi negativi. È un percorso in divenire che richiede impegno e andrebbe rinforzato con intenzionalità scientifica e politica, volta al progresso della conoscenza e dell'equità. Negli ultimi 20 anni la Medicina di genere ha suscitato un interesse crescente anche se non è sempre ben compresa nel suo reale significato e dimensione. Medicina di genere, infatti, non vuol dire porre l'attenzione del mondo scientifico e clinico sulle patologie che incidono più frequentemente nell'uomo o nella donna, oppure sulle patologie legate al sistema riproduttivo, o sulla salute/problemi delle donne. Medicina di genere significa comprendere in che modo le malattie di tutti gli organi e sistemi si manifestino nei due generi e, soprattutto, valutare le differenze di genere rispetto ai sintomi delle malattie, alla necessità di differenti percorsi diagnostici e interpretazioni dei risultati, alle differenze nella risposta ai farmaci o, addirittura, alla necessità di utilizzare farmaci diversi, e ancora alle differenze rispetto alla prevenzione di tutte le malattie. La Medicina di genere non è, quindi, una nuova specialità ma una necessaria e doverosa dimensione interdisciplinare della medicina, che vuole studiare l'influenza del sesso e del genere sulla etiopatogenesi e sulla terapia delle patologie.

Per la bibliografia scrivere a giovanna.ballerini@uslcentro.toscana.it