

Direttore

Massimiliano VISOCCHI
ISTITUTO DI NEUROCHIRURGIA
Università Cattolica del Sacro Cuore, Roma

Comitato scientifico

Giuseppe MARANO
NEUROSCIENZE DI BASE
Istituto Superiore di Sanità, Roma

Maria Federica FERRIO
NEURORADIOLOGIA
Università degli Studi di Torino

Carlo IOVINE
NEUROLOGIA
Ospedale S. Giovanni Battista
Associazione Cavalieri di Malta Italiani
Sovrano Ordine Militare di Malta, Roma

Antonio GERMANÒ
NEUROCHIRURGIA
Istituto di Neurochirurgia
Università degli Studi di Messina

Marco FONTANELLA
NEUROCHIRURGIA
Istituto di Neurochirurgia
Università degli Studi di Brescia

Angelo LAVANO
NEUROCHIRURGIA
Università "Magna Graecia", Catanzaro

Rosa MAROTTA
NEUROPSICHIATRIA INFANTILE
Università "Magna Graecia", Catanzaro

Francesco SIGNORELLI
NEUROCHIRURGIA
Università Cattolica del Sacro Cuore, Roma

NEUROSCIENZE

Lo scopo di questa Collana è di raccogliere, sistematizzare e divulgare ad un pubblico scientifico formato e/o in formazione sia le esperienze personali degli Autori, pubblicate ed accreditate, che quelle prelevate dalla Letteratura Scientifica Internazionale di livello, relative ai vari aspetti biologici, medici, diagnostici e chirurgici dell'immenso capitolo delle Neuroscienze. Anatomia, biologia molecolare, biochimica, fisiologia, farmacologia, genetica, immunologia e patologia del sistema nervoso centrale, periferico e di quello autonomo sono i titoli delle Neuroscienze di base. Semeiotica diagnostica fisica funzionale e per immagini, terapia medica e chirurgica delle malattie neurologiche e neurochirurgiche costituiscono invece i titoli della dimensione applicativa delle Neuroscienze.

I volumi pubblicati nella presente Collana editoriale sono stati valutati secondo il sistema di revisione tra pari.

Classificazione Decimale Dewey:

616.0472 (23.) MANIFESTAZIONI DI MALATTIA. DOLORE

MARIA ANTONIETTA LEPORE

**NEUROINFIAMMAZIONE
E DOLORE CRONICO**
EZIOPATOGENESI, FISIOPATOLOGIA,
MECCANISMO DI AZIONE
DI UNA RELAZIONE PERICOLOSA

Prefazione di

MASSIMILIANO VISOCCHI





©

ISBN
979-12-218-0998-5

PRIMA EDIZIONE
ROMA 15 DICEMBRE 2023

INDICE

- 9 *Prefazione*
di MASSIMILIANO VISOCCHI
- 11 *Riassunto*
- 13 *Summary*
- 15 *Introduzione*
- 21 *Introduction*
- 27 CAPITOLO I
Eziopatogenesi, Fisiopatologia e Meccanismi d'azione della malattia
neuroinfiammatoria
- 31 CAPITOLO II
Ruolo di Microglia e Astrociti
- 33 CAPITOLO III
Fattori di rischio e prevenzione
- 41 CAPITOLO IV
Protezione dei neuroni

8 *Indice*

45 CAPITOLO V
Strategie terapeutiche

49 CAPITOLO VI
Fisiopatologia del dolore

59 CAPITOLO VII
Trattamenti terapeutici con mezzi fisici

71 *Conclusioni*

75 *Conclusions*

79 *Bibliografia*

PREFAZIONE

La neuroinfiammazione è il risultato di una regolazione inadeguata delle cellule neuronali causata da stimoli esogeni e endogeni persistenti ed eccessivi che rafforzano i segnali dannosi. Questo è il cuore del testo che presento con estremo piacere perché rappresenta uno dei pochi tentativi di razionalizzazione ed esemplificazione di un fenomeno molto più complesso di quanto possa sembrare ad una iniziale disamina. La organizzazione di questo lavoro in capitoli consente di suddividere l'attenzione sul ruolo della microglia e degli astrociti, sui fattori di rischio, la protezione dei neuroni, le strategie terapeutiche, la fisiologia del dolore ed le ipotesi di trattamento associato. Raccomando pertanto, per la sua completezza e semplicità al tempo stesso, l'utilizzo del libro da parte di medici e chirurghi. Nel primo ambito professionale neurologi, fisiatristi, analgesisti.

Nel secondo, neurochirurghi, chirurghi ortopedici e tutti gli altri chirurghi generali che per l'approccio terapeutico eseguito, necessariamente debbono incontrarsi con strutture nervose suscettibili di danneggiamento un quanto presupposto e causa al tempo stesso di dolore neuropatico post operatorio.

Prof. MASSIMILIANO VISOCCHI
Direttore della Collana di Neuroscienze
Università Cattolica del Sacro Cuore – Sede di Roma

RIASSUNTO

La neuroinfiammazione è un fenomeno che segue il danno delle cellule neuronali, con un importante compito nel funzionamento dei neuroni e nelle malattie associate e contribuisce alla patogenesi del dolore cronico e neuropatico.

Scopo del lavoro è descrivere i più recenti contributi della biologia e della medicina nella ricerca scientifica, per comprendere i segnali caratteristici della neuroinfiammazione, con particolare attenzione all'identificazione di una potenziale connessione cellulare tra l'infiammazione e il dolore, finalizzata ad eliminare la causa e a riparare il tessuto danneggiato.

Le cause e la progressione della neuroinfiammazione non sono chiare né comprese del tutto; attualmente, i trattamenti terapeutici utilizzati offrono lievi benefici e possono soltanto rallentarne parzialmente il decorso, anche perché non vi sono terapie risolutive in grado di ridurne l'evoluzione e quando compaiono i sintomi, il processo neuroinfiammatorio è già avanzato.

SUMMARY

Neuroinflammation is a phenomenon that follows the damage of neuronal cells, with an important role in the functioning of neurons and associated diseases, contributing to the pathogenesis of chronic and neuropathic pain.

The aim of the work is to describe the most recent contributions of biology and medicine in scientific research, to understand the characteristic signs of this pathology, with particular attention to the identification of a potential cellular connection between inflammation and pain, aimed at eliminating the cause and repairing damaged tissue.

The causes and progression of neuroinflammation are not clear or fully understood; currently, the therapeutic treatments used offer slight benefits and can only partially slow down the course or progression, especially because there are no decisive therapies able to reduce its evolution and, when symptoms appear, the neuroinflammatory process is already in an advanced state.

INTRODUZIONE

La neuroinfiammazione gioca un ruolo chiave nell'insorgenza e nel decorso delle malattie neurodegenerative, demielinizzanti e del neurosviluppo. Essa è caratterizzata da un danno progressivo e irreversibile ai neuroni, che ne provoca la necrosi e, infine, la morte ed è, generalmente, causata da un danno di origine traumatica e/o infiammatoria dei nervi e delle radici nervose, ma può essere conseguente a un danno a livello dell'encefalo e/o del midollo spinale.

Per prevenire le manifestazioni e la successiva comparsa di patologie che scaturiscono dalla neuroinfiammazione, sono state proposte svariate strategie terapeutiche, che, nonostante non vi sia alcuna cura risolutiva, ne influenzano clinicamente il decorso, regolando i diversi meccanismi patologici che vi sono alla base. È necessario, tuttavia, integrare l'intervento farmacologico con quello psicosociale per cercare di rallentare l'evoluzione dei sintomi e migliorare la qualità di vita dei soggetti che ne sono affetti.

In particolare, alcuni studiosi hanno messo a punto il *Mini Mental State Examination* (MMSE), un test neuropsicologico utile come strumento per la valutazione dei disturbi intellettivi e deterioramento neuronale.

Il test comprende trenta domande che riguardano otto aree cognitive diverse, in cui il punteggio, compreso tra zero e trenta punti, dove 0 corrisponde al massimo deficit cognitivo e 30 a nessun deficit cognitivo, riferisce la compromissione lieve, moderata o grave delle funzionalità cognitive (Fig. 1).

Figura 1. *Mini Mental State Examination* per la valutazione dei disturbi intellettivi e di deterioramento cognitivo.

| PUNTEGGIO | FUNZIONALITÀ COGNITIVE |
|-------------|--------------------------------|
| < 20 | GRAVE COMPROMISSIONE |
| > 20 e < 25 | LIEVE /MODERATA COMPROMISSIONE |
| > 26 | NESSUNA COMPROMISSIONE |

- punteggio ≤ 20 grave compromissione delle funzionalità cognitive;
- punteggio > 20 e < 25 lieve/moderata compromissione delle funzionalità cognitive;
- punteggio > 26 nessuna compromissione delle funzionalità cognitive.

Il MMSE è utilizzato come strumento di screening nell'indagine di soggetti con sindromi neuropsicologiche di natura differente.

Il test è costituito da alcune domande che si riferiscono a differenti aree cognitive:

- orientamento nello spazio;
- orientamento nel tempo;
- attenzione;
- calcolo;
- linguaggio;
- risoluzione di problemi;
- memoria a breve termine;
- memoria a lungo termine.

Sicuramente, sono necessari altri test più approfonditi per definire la diagnosi di neuroinfiammazione, ma possiamo suggerire la validità, la totale affidabilità dei risultati e la facilità di esecuzione di MMSE, che riguarda l'orientamento nel tempo, l'orientamento nello spazio, l'attenzione, il calcolo, il linguaggio, l'abilità percettiva, l'abilità costruttiva e la risoluzione dei problemi.

Le cellule che partecipano alla neuroinfiammazione sono numerose, in particolare la microglia e gli astrociti.

La neuroinfiammazione può scaturire come effetto della rete di comunicazione neuronale inadeguata, che non permette lo scambio di informazioni tra microglia e astrociti, rafforzando i segnali dannosi a carico dei neuroni.

Uno studio ha rivelato come la microglia alterata, caratterizzata da degenerazioni morfologiche e funzionali, possa essere associata alla presenza della proteina Tau, responsabile della degenerazione nella malattia di Alzheimer e fondamentale per far funzionare correttamente le cellule nervose, che, se alterate, sono in grado di innescare il deterioramento del citoscheletro di cui la proteina Tau è un importante elemento costitutivo. Infatti, Tau è una proteina intracellulare, abbondante nei neuroni e nel sistema nervoso centrale con la funzione di stabilizzare i microtubuli presenti negli assoni delle cellule nervose.

La neuroinfiammazione è, quindi, proteino-correlata, con un alterato metabolismo della proteina Tau, che si accumula interferendo con le fisiologiche funzioni neuronali; in particolare, la proteina Tau, responsabile della clearance di sostanze nocive accumulate all'interno dei neuroni, diventa un biomarker molto sensibile per la degenerazione e la necrosi delle cellule cerebrali. Inoltre, elevate concentrazioni di questa proteina evidenziano lo stato dell'infiammazione, in modo tale da indicare una diagnosi in fase precoce della malattia, prevenire manifestazioni patologiche che potrebbero interferire sulla qualità della vita dei soggetti che ne sono affetti e rallentare l'evoluzione dei sintomi.

La rigidità e la lentezza dei movimenti, caratteristiche peculiari della neuroinfiammazione, sono causati dalla eccessiva contrazione dei muscoli, che rappresenta uno dei sintomi più invalidanti di questa patologia. Essa coinvolge, inizialmente, la parte più distale di un solo arto, inferiore o superiore, diventando bilaterale con la progressione della malattia.

Un altro meccanismo molto importante che porta alla neuroinfiammazione è una riduzione dell'attività mitocondriale nei neuroni, che determina una alterazione della struttura lisosomiale e del complesso proteosomiale con aggregati proteici dentro i neuroni, anche se questo meccanismo non è del tutto chiaro e sembra correlato allo stress ossidativo.

Le proteine che si trovano all'interno dei neuroni con la funzione di "regolare il traffico sinaptico" dei neurotrasmettitori, se alterate, hanno la tendenza a formare aggregati di fibrille, che non permettono

il trasferimento dei neurotrasmettitori tra le sinapsi portando, di fatto, le cellule nervose alla morte.

Generalmente, l'attività biologica di queste proteine viene dosata attraverso fosforilazione endogena, che viene misurata con lettore a micropiastre, la cui intensità di fluorescenza, sviluppata alla lunghezza d'onda di 405 nm dopo incubazione alla temperatura di 37 °C e centrifugazione a 100 rpm/min/12h, è direttamente proporzionale alla concentrazione proteica neuronale.

La stimolazione cerebrale profonda, molto utilizzata in passato per ritardare il decorso della neuroinfiammazione, è stata lasciata da parte, almeno temporaneamente, perché risultata poco efficace e, a volte, dannosa.

Recentemente, sembra sia stata individuata una nuova strategia terapeutica che utilizza gli anticorpi monoclonali in grado di contrastare la progressione della neuroinfiammazione, anche nei rari casi ereditari, alcuni determinati da mutazioni puntiformi e/o duplicazioni nel braccio lungo dei cromosomi 14, 19 e 21, che sono predittivi nelle malattie neurodegenerative. Inoltre, per validare più rapidamente la diagnosi di neuroinfiammazione, sono stati misurati contemporaneamente due tra i biomarker più sensibili, adenosina e dopamina, attraverso un apparecchio con nanotubi di carbonio usati come elettrodi o biosensori e sono stati riscontrati incoraggianti risvolti positivi per capacità selettiva e sensibilità.

Uno studio recente ha ipotizzato che la morte delle cellule neurali deputate alla sintesi della dopamina fosse una concausa importante nello sviluppo e nel progressivo peggioramento della neuroinfiammazione. Infatti, sin dai primi sintomi neuroinfiammatori, è stata riscontrata necrosi e morte dei neuroni dopaminergici per il mancato rilascio del neurotrasmettitore nella zona ippocampale del cervello con successive negligenze, disattenzioni, perdita di memoria intermittente, confusione, aggressività, deficit cognitivi, riconducibili anche alla malattia di Alzheimer.

I farmaci antiinfiammatori utilizzati si dividono in due categorie: steroidei (cortisonici) e non steroidei, che hanno azione molto efficace, anche se devono essere considerate eventuali malattie associate e terapie croniche per altre patologie. Tutti gli antiinfiammatori provocano effetti collaterali avversi anche gravi e potenzialmente fatali.

Nella terapia farmacologica neuroinfiammatoria sono utilizzati anche i miorilassanti in combinazione con altri farmaci, quali paracetamolo e/o oppiacei leggeri. Inoltre, la vitamina D è considerata efficace non solo perché contribuisce a ridurre il rischio di osteoporosi, ma anche perché è adiuvante nella terapia antiinfiammatoria e autoimmune. In particolare, è importante ricordare che questi farmaci, se assunti in modo opportuno e appropriato, hanno un basso rischio di eventi avversi.

Il paracetamolo è un farmaco antipiretico, in quanto riduce l'innalzamento della temperatura corporea e analgesico, perché riduce il dolore, soprattutto se acuto; infatti, viene suggerita l'assunzione di questo farmaco, ad un dosaggio massimo di tre compresse/die, ciascuna equivalente a 1000 mg, al bisogno, quando inizia il dolore. Nel caso di una terapia prolungata, è consigliato valutare i parametri ematochimici epatici, quali transaminasi, gamma-GT, fosfatasi alcalina e bilirubina totale e frazionata. Il paracetamolo, generalmente, è ben tollerato e si può assumere a stomaco vuoto, non provoca effetti avversi, soprattutto a livello renale e/o gastrico.

I farmaci oppiacei sono efficaci nel trattamento del dolore severo a breve e lungo termine e nel dolore acuto e cronico; derivano quasi tutti dalla morfina e vengono utilizzati, in particolar modo, nel dolore molto intenso e in quello di grado moderato; essi provocano effetti indesiderati gravi, sono potenzialmente pericolosi e devono essere somministrati per la reale necessità del paziente indicando la durata della terapia, rendendo, in tal modo, gli oppiacei molto potenti, se assunti in modo corretto. Essi agiscono legandosi ai recettori degli oppioidi sia a livello del sistema nervoso centrale sia a livello del sistema nervoso periferico. Si suddividono in:

- naturali (morfina e codeina);
- derivati semi-sintetici (idrocodone, ossicodone, idromorfone);
- derivati sintetici (tramadolo, metadone, fenilpiperidine, benzomorfan);
- peptidi oppioidi endogeni (sostanze prodotte dal nostro organismo fisiologicamente e comprendono le endorfine, endomorfine, encefaline).

Alcuni tra questi, seppur di rilevante efficacia, possono rivelarsi potenzialmente dannosi se combinati ad altri farmaci nei soggetti in comorbidità, perché potrebbero provocare una depressione respiratoria associata a nausea, vomito, costipazione, disturbi addominali; nausea e vomito, scompaiono relativamente presto nel tempo, ma la costipazione che si manifesta sin dall'inizio e si protrae per l'intero trattamento con gli oppioidi, ha una incidenza di circa il 90% nei pazienti oncologici e circa il 50% nei pazienti affetti da dolore cronico severo non oncologico, con un impatto negativo significativo sulla qualità di vita.

Sebbene la costipazione indotta da oppioidi (OIC) sia molto frequente, nei pazienti oncologici vi sono altri fattori che contribuiscono ad esacerbare i sintomi di OIC, riacutizzando dolori preesistenti, soprattutto perché OIC è, spesso, sottovalutata; sarebbe opportuno, quindi, identificarne con più precisione le cause per una diagnosi differenziale di OIC, finalizzata alla somministrazione più specifica e individuale.

Negli ultimi anni si è cercato di focalizzare questa problematica, il suo impatto socio-sanitario attraverso le linee guida per chiarire la complessità della fisiopatologia di OIC, nel tentativo di sviluppare farmaci innovativi antagonisti dei recettori μ -oppioidi ad azione periferica e/o intestinale e di evitare l'impatto negativo degli oppioidi sulla funzione sensomotoria del tratto gastrointestinale. Gli oppioidi inducono, inoltre, inibizione dello svuotamento gastrointestinale ritardandone il transito, incrementando il tono intestinale, riducendo la secrezione di elettroliti e acqua nel lume intestinale.

Infine, le cause e la progressione della neuroinfiammazione sono dubbie, non evidenti oppure ignorate né intuitive, i trattamenti terapeutici attuali offrono lievi benefici e possono rallentarne solo parzialmente il decorso, anche perché, quasi sempre, i sintomi iniziali sono trascurati e minimizzati.