

Inflammatione cronica e patologie autoimmuni

Disturbi cutanei, artrite reumatoide, polimialgia, fibromialgia, CFS, forme allergiche e infiammatorie croniche

Complessità del fenomeno

La famiglia delle patologie autoimmuni è molto vasta, ed i disturbi classificabili sotto questa categoria risultano eterogenei sia per quanto concerne la gravità della patologia che per l'area soggetta al danno organico.

Si trovano quindi nell'area autoimmune **disturbi cutanei** come dermatite atopica o psoriasi, **forme di dolore cronico** quali artrite reumatoide, polimialgia reumatica, fibromialgia, CFS (Chronic Fatigue Syndrome, sindrome da stanchezza cronica), **patologie delle vie respiratorie** a carattere allergico ed infiammatorio (riniti allergiche, forme asmatiche), **aterosclerosi**, **sclerosi multipla**, **congiuntiviti allergiche**. Le patologie autoimmuni, pur nelle evidenti differenze, sono tutte caratterizzate dalla **natura infiammatoria cronica**^(9, 11, 16, 18, 19, 21, 31, 51, 58) associata ad **un'alterazione neuroendocrina** che impedisce l'estinguersi del focolaio infiammatorio.

In tutte le patologie citate, si attestano quindi incrementi nell'espressione di citochine proinfiammatorie quali IL-2, IL-6 e TNF- α ^(8, 60) e di marcatori infiammatori (come la proteina C-reattiva)⁽¹⁵⁾.

Gli studi rilevano in modo uniforme un deficit nella risposta dell'asse immunoendocrino nei soggetti affetti da queste patologie, con la conseguente difficoltà o impossibilità a ridurre l'attività infiammatoria in corso^(1, 10, 15, 26-28, 32, 41, 43-45, 49, 51, 53, 56, 59, 62).

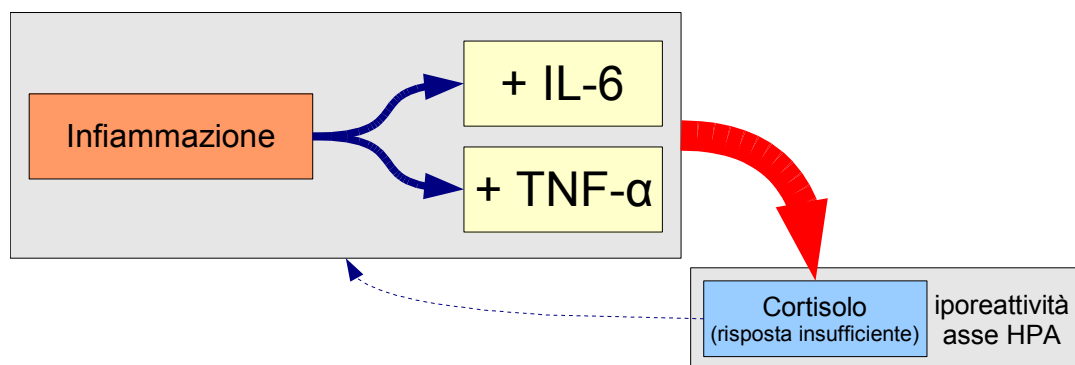


fig. 1: la risposta dell'asse immunoendocrino non è in grado di mitigare l'infiammazione

Se i livelli basali di cortisolo ed ACTH non sembrano discostarsi in maniera significativa nelle misurazioni effettuate su pazienti e soggetti di controllo, risultano invece evidenziabili i crolli dei rapporti cortisolo/proteina C-reattiva e ACTH/proteina C-reattiva; il test di stimolazione mediante ACTH produce inoltre nei pazienti una risposta molto attenuata nel rilascio di cortisolo^(5, 24, 36, 47).

L'ipofunzionalità dell'asse HPA (vedi dispositivo TomEEEx, algoritmo "neuroimmunoendocrino"), o quantomeno del suo attuatore finale rappresentato dalla corteccia surrenale, risulta essere una delle **caratteristiche fondamentali delle forme autoimmuni**. Ma se da un lato si rileva l'**insufficienza della secrezione del cortisolo in risposta agli eventi stressori**, è da segnalare una certa **resistenza o inerzia che rallenta il ripristino dei livelli basali del cortisolo**, caratteristica che concorre al venir meno della ritmicità circadiana dell'asse neuroimmunoendocrino, ed al frequente **abbassamento ed appiattimento aritmico del livello basale del cortisolo plasmatico**, spesso aggravato dall'**inibizione della funzione tiroidea** (abbassamento di ipofisario di TSH e GH)^(12, 22, 29, 30, 37, 40, 54).

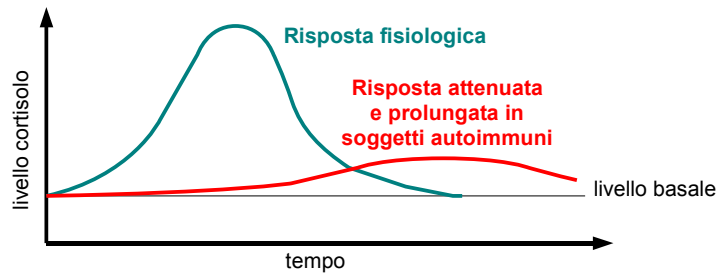


fig. 2: risposta ad evento stressorio fisiologica ed in soggetto autoimmune

L'alterazione dell'asse HPA e delle interazioni con il sistema nervoso simpatico, non sembrano tuttavia risolvibili sotto la generale definizione di ipofunzionalità, in quanto, almeno per quanto riguarda l'ipotalamo ed il rilascio di CRH, la situazione può presentarsi opposta, evidenziando un eccesso di CRH_(6, 35, 48, 52, 63) centrale e periferico (proinfiammatorio), anch'esso correlato alla diminuzione di TSH e GH. Altre esperienze informano dell'aumento del tenore basale di noradrenalina (SNS sovrastimolato) e della risposta di noradrenalina agli stimoli infiammatori (in particolare all'aumento di IL-6) in pazienti affetti da fibromialgia_(2, 3, 38, 50), aspetto che sottolinea quindi la regolazione alterata del sistema nervoso simpatico (aumento post-stress della frequenza cardiaca, inibizione della secrezione di insulina, alterazione della termoregolazione ecc.).

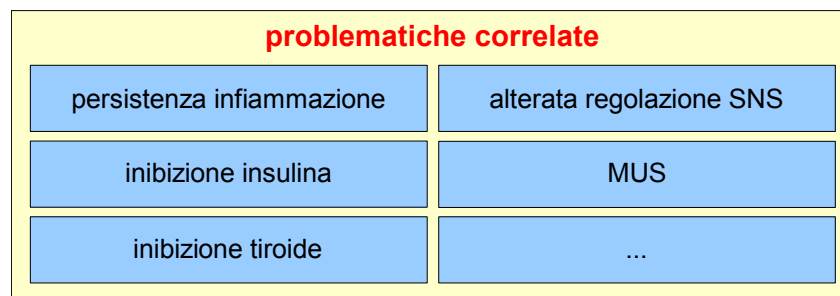


fig. 3: problematiche correlate all'autoimmunità

Strategie di recupero

Le forme autoimmuni sono quindi caratterizzate, indipendentemente dalla causa scatenante dello stato infiammatorio, **dall'inadeguatezza della reazione neuroimmunoendocrina a contenere ed eventualmente estinguere la flogosi, con la conseguenza di giungere al danno dei tessuti sani.**

La necessità di **limitare il danno prodotto dall'infiammazione cronica** appare pertanto evidente, sarà quindi fondamentale tenere in considerazione il **grado di infiammazione sistemica** (vedi dispositivo TomEEx - algoritmo processi infiammatori) ed adottare delle strategie atte ad abbassarla progressivamente, al fine di ridurre l'incidenza, o quantomeno l'intensità della sintomatologia. Oltre all'opportuna **integrazione dei sistemi tampone** (vedi "Approfondimenti sul pH tissutale extracellulare – sistemi tampone fosfato e bicarbonato", dispositivo TomEEx – algoritmo "acidosi tissutale extracellulare") **necessari a contrastare l'acidosi tipicamente associata all'infiammazione cronica**, la riduzione del livello infiammatorio andrà promosso attraverso la **riattivazione della risposta immunoendocrina sistemica** del paziente, ad esempio attraverso l'esposizione ad un evento stressorio acuto₍₄₎ (vedi dispositivo RegMatEx).

Al fine di **attenuare il livello infiammatorio**, oltre a stimolare il sistema immunoendocrino, si dovrebbe tenere in considerazione l'**assunzione di acidi grassi polinsaturi omega-3**: EPA e DHA sono particolarmente indicati per soppressione dei processi infiammatori correlati alle patologie autoimmuni, prevalentemente grazie all'inibizione della sintesi degli

eicosanoidi proinfiammatori derivati dall'acido arachidonico (omega-6)^(13,20, 23, 25, 33-34, 39, 42, 46, 61), è infatti dimostrato da più parti l'abbassamento dei principali marcatori infiammatori (in particolare IL-6 e TNF- α) in seguito all'integrazione di questi omega-3. Recenti studi^(7, 14, 17) hanno evidenziato proprietà antinfiammatorie di **estratti del luppolo (*Humulus Lupulus* L.)** riscontrabili nell'abbassamento del livello di proteina C-reattiva, particolarmente nei trattamenti di forme di dolore cronico quali l'artrite reumatoide.

Bibliografia

1. Sulli A, Montecucco CM, Caporali R, Cavagna L, Montagna P, Capellino S, Fazzuoli L, Seriolò B, Alessandro C, Secchi ME, Cutolo M, Glucocorticoid effects on adrenal steroids and cytokine responsiveness in polymyalgia rheumatica and elderly onset rheumatoid arthritis, *Ann N Y Acad Sci.* 2006 Jun;1069:307-14;
2. Sarzi-Puttini P, Atzeni F, Diana A, Doria A, Furlan R, Increased neural sympathetic activation in fibromyalgia syndrome, *Ann N Y Acad Sci.* 2006 Jun;1069:109-17;
3. Geenen R, Van Middendorp H, Bijlsma JW, The impact of stressors on health status and hypothalamic-pituitary-adrenal axis and autonomic nervous system responsiveness in rheumatoid arthritis, *Ann N Y Acad Sci.* 2006 Jun;1069:77-97;
4. Harbuz MS, Richards LJ, Chover-Gonzalez AJ, Marti-Sistac O, Jessop DS, Stress in autoimmune disease models, *Ann N Y Acad Sci.* 2006 Jun;1069:51-61;
5. Demir H, Tanriverdi F, Ozogul N, Calis M, Kirnap M, Durak AC, Kelestimur F, Evaluation of the hypothalamic-pituitary-adrenal axis in untreated patients with polymyalgia rheumatica and healthy controls, *Scand J Rheumatol.* 2006 May-Jun;35(3):217-23;
6. O'Kane M, Murphy EP, Kirby B, The role of corticotropin-releasing hormone in immune-mediated cutaneous inflammatory disease, *Exp Dermatol.* 2006 Mar;15(3):143-53;
7. Hougee S, Faber J, Sanders A, Berg WB, Garssen J, Smit HF, Hoijer MA, Selective inhibition of COX-2 by a standardized CO2 extract of *Humulus lupulus* in vitro and its activity in a mouse model of zymosan-induced arthritis, *Planta Med.* 2006 Feb;72(3):228-33;
8. Gabay C, Interleukin-6 and chronic inflammation, *Arthritis Res Ther.* 2006;8 Suppl 2:S3. Epub 2006 Jul 28;
9. Hamminga EA, van der Lely AJ, Neumann HA, Thio HB, Chronic inflammation in psoriasis and obesity: implications for therapy, *Med Hypotheses.* 2006;67(4):768-73. Epub 2006 Jun 15;
10. Richards HL, Ray DW, Kirby B, Mason D, Plant D, Main CJ, Fortune DG, Griffiths CE, Response of the hypothalamic-pituitary-adrenal axis to psychological stress in patients with psoriasis, *Br J Dermatol.* 2005 Dec;153(6):1114-20;
11. Knoflach M, Kiechl S, Mayr A, Willeit J, Poewe W, Wick G, Allergic rhinitis, asthma, and atherosclerosis in the Bruneck and ARMY studies, *Arch Intern Med.* 2005 Nov 28;165(21):2521-6;
12. Cutolo M, Villaggio B, Otsa K, Aakre O, Sulli A, Seriolò B, Altered circadian rhythms in rheumatoid arthritis patients play a role in the disease's symptoms, *Autoimmun Rev.* 2005 Nov;4(8):497-502. Epub 2005 Jun 13;
13. Wolters M, Diet and psoriasis: experimental data and clinical evidence, *Br J Dermatol.* 2005 Oct;153(4):706-14;
14. Lukaczer D, Darland G, Tripp M, Liska D, Lerman RH, Schiltz B, Bland JS, A pilot trial evaluating Meta050, a proprietary combination of reduced iso-alpha acids, rosemary extract and oleanolic acid in patients with arthritis and fibromyalgia, *Phytother Res.* 2005 Oct;19(10):864-9;
15. Eijsbouts AM, van den Hoogen FH, Laan RF, Hermus AR, Sweep CG, van de Putte LB, Hypothalamic-pituitary-adrenal axis activity in patients with rheumatoid arthritis, *Clin Exp Rheumatol.* 2005 Sep-Oct;23(5):658-64;
16. Bos JD, de Rie MA, Teunissen MB, Piskin G, Psoriasis: dysregulation of innate immunity, *Br J Dermatol.* 2005 Jun;152(6):1098-107;
17. Yahiro K, Shirasaka D, Tagashira M, Wada A, Morinaga N, Kuroda F, Choi O, Inoue M, Aoyama N, Ikeda M, Hirayama T, Moss J, Noda M, Inhibitory effects of polyphenols on gastric injury by *Helicobacter pylori* VacA toxin, *Helicobacter.* 2005 Jun;10(3):231-9;
18. Messmer EM, Ocular allergies, *Ophthalmologe.* 2005 May;102(5):527-43;
19. Goronzy JJ, Weyand CM, Rheumatoid arthritis, *Immunol Rev.* 2005 Apr;204:55-73;
20. Denburg JA, Hatfield HM, Cyr MM, Hayes L, Holt PG, Sehmi R, Dunstan JA, Prescott SL, Fish oil supplementation in pregnancy modifies neonatal progenitors at birth in infants at risk of atopy, *Pediatr Res.* 2005 Feb;57(2):276-81;
21. Groneberg DA, Bester C, Grutzkau A, Serowka F, Fischer A, Henz BM, Welker P, Mast cells and vasculature in atopic dermatitis--potential stimulus of neoangiogenesis, *Allergy.* 2005 Jan;60(1):90-7;
22. McBeth J, Chiu YH, Silman AJ, Ray D, Morriss R, Dickens C, Gupta A, Macfarlane GJ, Hypothalamic-pituitary-adrenal stress axis function and the relationship with chronic widespread pain and its antecedents, *Arthritis Res Ther.* 2005;7(5):R992-R1000;
23. Mori TA, Beilin LJ, Omega-3 fatty acids and inflammation, *Curr Atheroscler Rep.* 2004 Nov;6(6):461-7;
24. Crofford LJ, Young EA, Engleberg NC, Korszun A, Brucksch CB, McClure LA, Brown MB, Demitrack MA, Basal circadian and pulsatile ACTH and cortisol secretion in patients with fibromyalgia and/or chronic fatigue syndrome, *Brain Behav Immun.* 2004 Jul;18(4):314-25;
25. Barden AE, Mori TA, Dunstan JA, Taylor AL, Thornton CA, Croft KD, Beilin LJ, Prescott SL, Fish oil supplementation in pregnancy lowers F2-isoprostanes in neonates at high risk of atopy, *Free Radic Res.* 2004 Mar;38(3):233-9;
26. Raap U, Werfel T, Jaeger B, Schmid-Ott G, Atopic dermatitis and psychological stress, *Hautarzt.* 2003 Oct;54(10):925-9;
27. Buske-Kirschbaum A, von Auer K, Krieger S, Weis S, Rauh W, Hellhammer D, Blunted cortisol responses to psychosocial stress in asthmatic children: a general feature of atopic disease?, *Psychosom Med.* 2003 Sep-Oct;65(5):806-10;
28. Buske-Kirschbaum A, Hellhammer DH, Endocrine and immune responses to stress in chronic inflammatory skin disorders, *Ann N Y Acad Sci.* 2003 May;992:231-40;
29. Cutolo M, Sulli A, Pizzorni C, Craviotto C, Straub RH, Hypothalamic-pituitary-adrenocortical and gonadal functions in

- rheumatoid arthritis, *Ann N Y Acad Sci*. 2003 May;992:107-17;
30. Ataoglu S, Ozcetin A, Yildiz O, Ataoglu A, Evaluation of dexamethasone suppression test in fibromyalgia patients with or without depression, *Swiss Med Wkly*. 2003 Apr 19;133(15-16):241-4;
 31. Eichenfield LF, Hanifin JM, Beck LA, Lemanske RF Jr, Sampson HA, Weiss ST, Leung DY, Atopic dermatitis and asthma: parallels in the evolution of treatment. *Pediatrics*. 2003 Mar;111(3):608-16;
 32. Harle P, Cutolo M, Scholmerich J, Straub RH, Rheumatoid arthritis - pathogenetic role of neuroendocrine axes and the peripheral nervous system, *Med Klin (Munich)*. 2002 Dec 15;97(12):720-9;
 33. Simopoulos AP, Omega-3 fatty acids in inflammation and autoimmune diseases, *J Am Coll Nutr*. 2002 Dec;21(6):495-505;
 34. Gil A, Polyunsaturated fatty acids and inflammatory diseases, *Biomed Pharmacother*. 2002 Oct;56(8):388-96;
 35. Tsigos C, Chrousos GP, Hypothalamic-pituitary-adrenal axis, neuroendocrine factors and stress, *J Psychosom Res*. 2002 Oct;53(4):865-71;
 36. Harbuz M, Neuroendocrine function and chronic inflammatory stress, *Exp Physiol*. 2002 Sep;87(5):519-25;
 37. Bennett RM, Adult growth hormone deficiency in patients with fibromyalgia, *Curr Rheumatol Rep*. 2002 Aug;4(4):306-12;
 38. Okifuji A, Turk DC, Stress and psychophysiological dysregulation in patients with fibromyalgia syndrome, *Appl Psychophysiol Biofeedback*. 2002 Jun;27(2):129-41;
 39. Mayser P, Mayer K, Mahloudjian M, Benzing S, Kramer HJ, Schill WB, Seeger W, Grimminger F, A double-blind, randomized, placebo-controlled trial of n-3 versus n-6 fatty acid-based lipid infusion in atopic dermatitis, *JPEN J Parenter Enteral Nutr*. 2002 May-Jun;26(3):151-8;
 40. Geenen R, Jacobs JW, Bijlsma JW, Evaluation and management of endocrine dysfunction in fibromyalgia, *Rheum Dis Clin North Am*. 2002 May;28(2):389-404;
 41. Cutolo M, Straub RH, Foppiani L, Prete C, Pulsatelli L, Sulli A, Boiardi L, Macchioni P, Giusti M, Pizzorni C, Seriola B, Salvarani C, Adrenal gland hypofunction in active polymyalgia rheumatica. effect of glucocorticoid treatment on adrenal hormones and interleukin 6, *J Rheumatol*. 2002 Apr;29(4):748-56;
 42. Mayser P, Grimm H, Grimminger F, n-3 fatty acids in psoriasis, *Br J Nutr*. 2002 Jan;87 Suppl 1:S77-82;
 43. Cutolo M, Foppiani L, Minuto F, Hypothalamic-pituitary-adrenal axis impairment in the pathogenesis of rheumatoid arthritis and polymyalgia rheumatica, *J Endocrinol Invest*. 2002;25(10 Suppl):19-23;
 44. Parker AJ, Wessely S, Cleare AJ, The neuroendocrinology of chronic fatigue syndrome and fibromyalgia, *Psychol Med*. 2001 Nov;31(8):1331-45;
 45. Morand EF, Leech M, Hypothalamic-pituitary-adrenal axis regulation of inflammation in rheumatoid arthritis, *Immunol Cell Biol*. 2001 Aug;79(4):395-9;
 46. Furse RK, Rossetti RG, Zurier RB, Gammalinolenic acid, an unsaturated fatty acid with anti-inflammatory properties, blocks amplification of IL-1 beta production by human monocytes, *J Immunol*. 2001 Jul 1;167(1):490-6;
 47. Dekkers JC, Geenen R, Godaert GL, Glaudemans KA, Lafeber FP, van Doornen LJ, Bijlsma JW, Experimentally challenged reactivity of the hypothalamic pituitary adrenal axis in patients with recently diagnosed rheumatoid arthritis, *J Rheumatol*. 2001 Jul;28(7):1496-504;
 48. Neeck G, Crofford LJ, Neuroendocrine perturbations in fibromyalgia and chronic fatigue syndrome, *Rheum Dis Clin North Am*. 2000 Nov;26(4):989-1002;
 49. Straub RH, Gluck T, Cutolo M, Georgi J, Helmke K, Scholmerich J, Vaith P, Lang B, The adrenal steroid status in relation to inflammatory cytokines (interleukin-6 and tumour necrosis factor) in polymyalgia rheumatica, *Rheumatology (Oxford)*. 2000 Jun;39(6):624-31;
 50. Torpy DJ, Papanicolaou DA, Lotsikas AJ, Wilder RL, Chrousos GP, Pillemer SR, Responses of the sympathetic nervous system and the hypothalamic-pituitary-adrenal axis to interleukin-6: a pilot study in fibromyalgia, *Arthritis Rheum*. 2000 Apr;43(4):872-80;
 51. Mastorakos G, Ilias I, Relationship between interleukin-6 (IL-6) and hypothalamic-pituitary-adrenal axis hormones in rheumatoid arthritis, *Z Rheumatol*. 2000;59 Suppl 2:II/75-9;
 52. Eijsbouts AM, Murphy EP, The role of the hypothalamic-pituitary-adrenal axis in rheumatoid arthritis, *Baillieres Best Pract Res Clin Rheumatol*. 1999 Dec;13(4):599-613;
 53. Winfield JB, Pain in fibromyalgia, *Rheum Dis Clin North Am*. 1999 Feb;25(1):55-79;
 54. Demir H, Kelestimur F, Tunc M, Kirnap M, Ozugul Y, Hypothalamo-pituitary-adrenal axis and growth hormone axis in patients with rheumatoid arthritis, *Scand J Rheumatol*. 1999;28(1):41-6;
 55. Buske-Kirschbaum A, Jobst S, Hellhammer DH, Altered reactivity of the hypothalamus-pituitary-adrenal axis in patients with atopic dermatitis: pathologic factor or symptom?, *Ann N Y Acad Sci*. 1998 May 1;840:747-54;
 56. Demitrack MA, Crofford LJ, Evidence for and pathophysiologic implications of hypothalamic-pituitary-adrenal axis dysregulation in fibromyalgia and chronic fatigue syndrome, *Ann N Y Acad Sci*. 1998 May 1;840:684-97;
 57. Crofford LJ, The hypothalamic-pituitary-adrenal stress axis in fibromyalgia and chronic fatigue syndrome, *Z Rheumatol*. 1998;57 Suppl 2:67-71;
 58. Jongen-Lavrencic M, Peeters HR, Wognum A, Vreugdenhil G, Breedveld FC, Swaak AJ, Elevated levels of inflammatory cytokines in bone marrow of patients with rheumatoid arthritis and anemia of chronic disease, *J Rheumatol*. 1997 Aug;24(8):1504-9;
 59. Buske-Kirschbaum A, Jobst S, Psych D, Wustmans A, Kirschbaum C, Rauh W, Hellhammer D, Attenuated free cortisol response to psychosocial stress in children with atopic dermatitis, *Psychosom Med*. 1997 Jul-Aug;59(4):419-26;
 60. Di Girolamo N, Visvanathan K, Lloyd A, Wakefield D, Expression of TNF-alpha by human plasma cells in chronic inflammation, *J Leukoc Biol*. 1997 Jun;61(6):667-78;
 61. Calder PC, n-3 polyunsaturated fatty acids and cytokine production in health and disease, *Ann Nutr Metab*. 1997;41(4):203-34;
 62. Crofford LJ, Engleberg NC, Demitrack MA, Neurohormonal perturbations in fibromyalgia, *Baillieres Clin Rheumatol*. 1996 May;10(2):365-78;
 63. Nishioka T, Kurokawa H, Takao T, Kumon Y, Nishiya K, Hashimoto K, Differential changes of corticotropin releasing hormone (CRH) concentrations in plasma and synovial fluids of patients with rheumatoid arthritis (RA), *Endocr J*. 1996 Apr;43(2):241-7.