

Infiammazione e dolore, mastociti e progestinici: nuovi spazi terapeutici?

Angelo Cagnacci

Ginecologia e Ostetricia, Dipartimento Integrato Materno Infantile, Azienda Policlinico di Modena

Premessa

L'attivazione del sistema immunitario, e in particolare di alcune cellule quali i mastociti, è uno dei meccanismi fondamentali per l'insorgenza dell'infiammazione sia in fase acuta sia nella sua cronicizzazione. **Uno stato infiammatorio cronico è alla base del dolore pelvico femminile.**

Obiettivo della presentazione

Nella relazione sono presi in esame il sistema immunitario in toto, e in particolare l'attività delle cellule immunitarie a livello genitale, e la modulazione che su questo sistema è esercitato dagli steroidi gonadici endogeni ed esogeni. Lo scopo è quello di **capire se alcuni messaggi steroidei siano in grado o meno di effettuare un controllo inibitorio sui processi infiammatori cronici**, contribuendo quindi alla possibile risoluzione del quadro doloroso.

Risultati

Varie evidenze indicano che gli steroidi gonadici sono in grado di influenzare il sistema immunitario (Bouman et Al, 2005). La gravidanza rappresenta un momento di ridotta attività immunitaria (Vrachnis et Al, 2012). D'altra parte la prevalenza di malattie autoimmuni come il lupus eritematoso sistemico, la sclerodermia, l'artrite reumatoide, la sindrome di Sjogren, la tiroidite di Hashimoto, la colite ulcerosa o il morbo di Chron è **3-9 volte più elevata nel sesso femminile che nel sesso maschile** (Hughes 2012).

Il sistema immunitario è caratterizzato da una immunità acquisita specifica, e da una immunità innata aspecifica.

L'**immunità acquisita o specifica** è rappresentata dalla produzione di anticorpi specifici da parte di linfociti per determinati antigeni. Quando questi antigeni sono prodotti dall'organismo si ha la comparsa di malattie autoimmuni. I linfociti, che rappresentano il 30% dei globuli bianchi, possono essere divisi in due categorie.

I **linfociti T** (90%) costituiti per il 60% da Th (helper) e per il 40% da Tc (citotossici). Dei Th esistono prevalentemente due forme: Th1 stimolatori immunitari attraverso la produzione di IFN- (stimolo ai monociti/macrofagi) e IL-2 (stimolo per i Linfociti T e B); e i Th2 inibitori immunitari, attraverso la produzione di IL-4 ma soprattutto IL-10 (diminuisce l'attività dei monociti/macrofagi e l'attività dei linfociti Tc). Il numero e le attività dei linfociti T non sono modificate dagli steroidi gonadici.

I **linfociti B** (10%) possono esser divisi in B1 (indipendenti dai Th) e B2 (dipendenti dai Th). L'attività dei B2 si riduce in menopausa, è stimolata dagli estrogeni, forse attraverso una differenziazione prepuberale, ed è inibita dal testosterone. **Lo**

stimolo estrogenico sull'attività dei linfociti B è responsabile della più rapida ed ampia risposta anticorpale e della maggiore incidenza di malattie autoimmuni manifestata dalle donne rispetto agli uomini.

L'**immunità innata o aspecifica** è cellulo-mediata e volta contro qualsiasi organismo estraneo in maniera aspecifica. Componenti del sistema immunitario innato o aspecifico sono i granulociti, i monociti, le cellule linfocitarie natural killer (NK), le cellule dendritiche e i **mastociti**.

I **granulociti** costituiscono il 65% delle globuli bianchi ematici e si dividono in basofili (0,5%), eosinofili (3-5%) e neutrofili (95%). Il loro ruolo è di creare **una difesa immunitaria aspecifica contro le infezioni**. Producono sostanze chemiotattiche e radicali liberi per distruggere gli organismi infettanti. Il loro numero è aumentato negli stati con elevazione del progesterone come in gravidanza, nella fase luteale del ciclo mestruale e durante l'uso di contraccettivi ormonali. Il progesterone inoltre favorisce la produzione di sostanze chemiotattiche, mentre gli estrogeni hanno effetto opposto. In questo caso quindi il progestinico stimola e non inibisce la risposta immunitaria.

I **monociti** che a livello tissutale si trasformano in macrofagi rappresentano il 5-10% dei globuli bianchi. Il numero aumenta in menopausa ed è ridotto dagli estrogeni, mentre aumenta in fase luteale. I monociti producono citochine che aumentano la risposta immunitaria e l'infiammazione quali IL-1 (aumenta in fase luteale), IL-6 (diminuisce in fase luteale) che stimola l'attività innata ed acquisita, IL-12 (aumentata dal testosterone) che stimola l'immunità innata ed acquisita, IL-18 (aumentata dal progesterone) che stimola l'attività dei linfociti T sia helper che citotossici, ed il TNF- (aumenta in fase luteale) che stimola l'infiammazione e l'attività dei linfociti T helper e T citotossici. I macrofagi hanno poi la funzione di presentare l'antigene estraneo ai linfociti B per la creazione dell'immunità specifica.

I **linfociti NK** (Natural Killer) rappresentano il 5% dei globuli bianchi. Il loro numero è più basso nella donna che nell'uomo, è ridotto dagli estrogeni e non influenzato dal progesterone. Producono IL-2 e IFN- (non influenzati dagli steroidi gonadici) che aumentano l'infiammazione e favoriscono la lisi cellulare.

Le **cellule dendritiche** e i **mastociti** risiedono nei tessuti, soprattutto nel tessuto connettivo.

I **mastociti**, in particolare, sono molto presenti nei genitali esterni ed interni, nel peritoneo, nella parete intestinale e nella vescica (Theoharides et Al, 1998). La secrezione mastocitaria può essere attivata oltre che dalle IgE ed antigene anche da citochine (IL-1, IL-2, IL-4, TNF- α), batteri (*Escherichia Coli*), agenti chimici (detergenti, preservanti, sostanze simil-estrogeniche), farmaci (anestetici locali, oppioidi, miorilassanti), radicali liberi, ormoni (ACTH, CRH, estradiolo, PTH), neuropeptidi (bradichinina, VIP, neurotensina, CGRP), acetilcolina, condizioni fisiche (caldo, freddo, pressione), radiazioni, tossine e virus.

Quando attivato il mastocita produce e libera nei tessuti circostanti **sostanze diverse racchiuse all'interno dei granuli** tra cui citochine (IL-1, IL-2, IL-3, IL-4, IL-5, IL-6, MIF, INF α , TNF- α), istamina, serotonina, VIP, triptasi (Theoharides et Al, 1998). Il mastocita produce inoltre sostanze che sintetizza de novo quali leucotrieni (chemiotassi, vasocostrizione e dolore), ossido nitrico (vasodilatazione), fattore di attivazione delle piastrine e prostaglandina D2 (vasodilatazione e dolore) (Theoharides et Al, 1998).

L'azione del mastocita è oggi considerata **fondamentale nella risposta infiammatoria**, nella sua cronicizzazione e nello sviluppo della fibrosi associata all'infiammazione cronica. Inoltre la secrezione mastocitaria sembra avere un ruolo chiave nel determinismo del dolore infiammatorio, dato che il mastocita si trova spesso vicino a terminazioni nervose e produce sostanze quali ATP, istamina, interleuchine, leucotrieni, prostaglandine, serotonina, triptasi, VIP, Sostanza P, TNF- in grado di indurre stimoli algogeni (Theoharides et Al, 1998) e Nerve Growth Factor (NGF). Recettori per estrogeni e progesterone sono presenti nei mastociti (Zhao et Al, 2001), e **il progesterone ne inibisce la differenziazione in forma attiva, la proliferazione, la risposta agli stimoli chemiotattici e l'attività secretiva** (Gibbons e Chang, 1972; Belot et Al, 2007a, 2007b; Jensen et Al, 2010). Recenti dati indicano che la somministrazione cronica di levonorgestrel sotto forma di IUD riduce il numero dei mastociti sia nell'endometrio che nei focolai endometriosisi e riduce il dolore da endometriosisi (Engemise et Al, 2011).

L'azione inibitoria del progesterone sull'attività del mastocita si associa probabilmente (evidenziabile in gravidanza) anche ad un'inibizione dell'attività dei linfociti Th1 e NK. In caso di assenza dei recettori citoplasmatici per il P (cellule dendritiche, mastociti, linfociti circolanti), in particolare del recettore PR-B, l'azione del P può essere mediata da vie non genomiche attivate dai recettori di membrana al P (macrofagi, cellule NK, linfociti T), attraverso la modulazione di un fattore inibitorio progesterone-indotto, o attraverso l'interazione con recettori per i glucocorticoidi o gli androgeni. Lo stimolo progestinico come quello glucocorticoide va in antagonismo alla trascrizione nucleare attivata dai meccanismi infiammatori (API e NG-xB), porta ad uno shift nel rapporto Th1/Th2, **con riduzione della produzione di citochine infiammatorie e dell'attività enzimatica COX-2** (Tait et Al, 2008; Koubovec et Al, 2005; Szekeres-Bartho et Al, 2001).

Oltre a questi dati sperimentali **evidenze cliniche indicano che l'uso di alcuni progestinici si associa ad una riduzione di sintomi infiammatori e del dolore**.

Le risposte antinfiammatorie e immunomodulatorie del **progesterone naturale** possono differire da quelle dei progestinici di sintesi, come conseguenza di diversità di affinità di legame ed interazione con altri recettori steroidei (glucocorticoidi e androgenici).

Alcuni progestinici quali il **medrossiprogesterone acetato** hanno una potente azione glucorticoide (Bamberger et Al, 1999) e sono più efficaci del progesterone nel ridurre le contrazioni uterine (Elovitz e Wang, 2012). Ugualmente il **diidrogestosterone** (Raghupaty et Al, 2007), il **noretisterone acetato** (Africander et Al, 2011) il **clormadinone acetato** (Hanjalic-Beck A Al, 2012) e il **danazolo** (Yang et Al, 2006) svolgono una importante azione antinfiammatoria.

Di rilievo l'azione del **dienogest** che è in grado di ridurre l'infiammazione e la produzione di prostaglandine da cellule endometriali ed endometriosisi, oltre che di inibire l'attività aromatasica di queste cellule (Mita et Al, 2011; Yamanaka et Al, 2012). Dati positivi anche con il nomegestrolo acetato che è in grado di ridurre la contrazione indotta dalle prostaglandine (Carbonne et Al, 1998).

Conclusioni

Il **progesterone** esercita **azioni antinfiammatorie** attraverso un'inibizione dell'attività dei mastociti e di altre cellule coinvolte nell'infiammazione cronica. Azioni simili sono esercitate dai **progestinici di sintesi**, che per le loro diverse affinità recettoriali possono esercitare effetti anche maggiori rispetto al progesterone na-

turale. L'uso corretto di queste molecole dal punto di vista terapeutico è promettente ma deve ancora essere studiato con attenzione.

Bibliografia

- Africander D, Louw R, Verhoog N, Noeth D, Hapgood JP. Differential regulation of endogenous pro-inflammatory cytokine genes by medroxyprogesterone acetate and norethisterone acetate in cell lines of the female genital tract. *Contraception* 2011; 84 (4): 423-35
- Bamberger CM, Else T, Bamberger AM, Beil FU, Schulte HM. Dissociative Glucocorticoid Activity of Medroxyprogesterone Acetate in Normal Human Lymphocytes. *J Clin Endocrinol Metab.* 1999 Nov; 84 (11): 4055-61
- Belot MP, Abdennebi-Najar L, Gaudin F, Lieberherr M, Godot V, Taïeb J, Emilie D, Machelon V. Progesterone reduces the migration of mast cells toward the chemokine stromal cell-derived factor-1/CXCL12 with an accompanying decrease in CXCR4 receptors. *Am J Physiol Endocrinol Metab.* 2007 May; 292 (5): E1410-7
- Belot MP, Abdennebi-Najar L, Gaudin F, Emilie D, Machelon V. Progesterone Increases csk Homologous Kinase in HMC-1560 Human Mast Cells and Reduces Cell Proliferation. *J Cell Biochem.* 2007 Dec 1; 102 (5): 1271-80
- Bouman A, Heineman MJ, Faas MM. Sex hormones and the immune response in humans. *Hum Reprod Update* 2005; 11 (4): 411-23
- Carbonne B, Cabrol D, Clerget MS, Germain G. Effects of nomegestrol acetate on spontaneous and sulprostone-induced uterine contractions in pregnant cynomolgus monkeys monitored by telemetry. *Am J Obstet Gynecol* 1998; 178 (1 Pt 1): 150-5
- Elovitz M, Wang Z. Medroxyprogesterone acetate, but not progesterone, protects against inflammation-induced parturition and intrauterine fetal demise. *Am J Obstet Gynecol* 2004; 190: 693-701
- Engemise SL, Willets JM, Emembolu JO, Konje JC. The effect of the levonorgestrel-releasing intrauterine system, *****@ on mast cell numbers in women with endometriosis undergoing symptomatic treatment. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol.* 2011 Dec; 159 (2): 439-42
- Gibbons AFE, Chang MC. Number of Mast Cells in the Rat Uterus with Special Reference to Its Relation to Hormonal Treatment and Decidual Response. *Biol Reprod.* 1972; 6: 193-203
- Hanjalic-Beck A, Schäfer WR, Deppert WR, Fischer L, Stein A, Seebacher L, von Gradowski AS, Stuckenschneider J, Zahradnik HP. Chlormadinone acetate suppresses prostaglandin biosynthesis in human endometrial explants. *Fertil Steril.* 2012 Oct; 98 (4): 1017-22
- Hughes GC. Progesterone and autoimmune disease. *Autoimmunity Rev* 2012; 11: A502-14
- Jensen F, Woudwyk M, Teles A, Woldacki K, Taran F, Costa S, Malfertheiner SF, Zenclussen AC. Estradiol and Progesterone Regulate the Migration of Mast Cells from the Periphery to the Uterus and Induce Their Maturation and Degranulation. *PLoS One.* 2010 Dec 22; 5 (12): e14409
- Koubovec D, Ronacher K, Stubbsrud E, Louw A, Hapgood JP. Synthetic progestins used in HRT have different glucocorticoid agonist properties. *Mol Cell Endocrinol.* 2005 Oct 20; 242 (1-2): 23-32
- Mita S, Shimizu Y, Notsu T, Imada K, Kyo S. Dienogest inhibits Toll-like receptor 4 expression induced by costimulation of lipopolysaccharide and high-mobility group box 1 in endometrial epithelial cells. *Fertil Steril.* 2011 Dec; 96 (6): 1485-1489.e4
- Raghupathy R, Al Mutawa E, Makhseed M, Al-Azemi M, Azizieh F. Redirection of Cytokine Production By Lymphocytes From Women with Pre-Term Delivery By Dydrogesterone. *Am J Reprod Immunol.* 2007 Jul; 58 (1): 31-8
- Szekeres-Bartho J, Barakonyi A, Par G, Polgar B, Palkovics T, Szereday L. Progesterone as an immunomodulatory molecule. *Int Immunopharmacol.* 2001 Jun; 1 (6): 1037-48
- Tait AS, Butts CL, Sternberg EM. The role of glucocorticoids and progestins in inflammatory, autoimmune, and infectious disease. *J Leukoc Biol.* 2008 Oct; 84 (4): 924-31
- Theoharides TC, Pang X, Letourneau R, Sant GR. Interstitial cystitis: a neuroimmunoendocrine disorder. *Ann N Y Acad Sci.* 1998 May 1; 840: 619-34
- Vrachnis N, Malamas FM, Sifakis S, Tsikouras P, Iliodromiti Z. Immune aspects and myometrial actions of progesterone and CRH in labor. *Clin Dev Immunol.* 2012; 2012: 937618. doi: 10.1155/2012/937618
- Yamanaka K, Xu B, Suganuma I, Kusuki I, Mita S, Shimizu Y, Mizuguchi K, Kitawaki J. Dienogest inhibits aromatase and cyclooxygenase-2 expression and prostaglandin E2 production in human endometriotic stromal cells in spheroid culture. *Fertil Steril.* 2012 Feb; 97 (2): 477-82
- Yang JH, Chen MJ, Wu MY, Chen YC, Yang YS, Ho HN. Decreased suppression of interleukin-6 after treatment with medroxyprogesterone acetate and danazol in endometrial stromal cells of women with adenomyosis. *Fertil Steril.* 2006 Nov; 86 (5): 1459-65
- Zhao XJ, McKerr G, Dong Z, Higgins CA, Carson J, Yang ZQ, Hannigan BM. Expression of oestrogen and progesterone receptors by mast cells alone, but not lymphocytes, macrophages or other immune cells in human upper airways. *Thorax.* 2001 Mar; 56 (3): 205-11



**Fondazione
Alessandra Graziottin** onlus
PER LA CURA DEL DOLORE NELLA DONNA

Convegno ECM

***“La donna e il dolore pelvico:
da sintomo a malattia,
dalla diagnosi alla terapia”***

Coordinatori Scientifici:
Prof.ssa Alessandra Graziottin
Dott. Filippo Murina

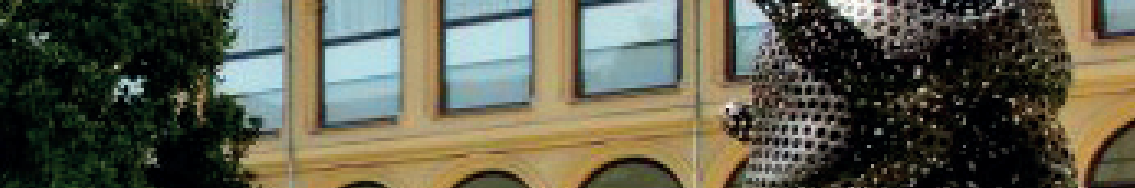
Atti del Congresso





Programma

08.00 - 08.45	Accoglienza e registrazione
08.45 - 09.00	<i>Presentazione del corso e benvenuto ai partecipanti</i> <i>Alessandra Graziottin e Filippo Murina</i>
	<i>Infiammazione e dolore: dalla fisiopatologia alle comorbidità in ambito pelvico (1ª parte)</i>
Moderatori:	<i>Maria Adele Giamberardino e Vincenzo Stanghellini</i>
09.00 - 09.30	<i>Alessandra Graziottin (Milano)</i> Infiammazione e dolore: ruolo del mastocita
09.30 - 10.00	<i>Vincenzo Stanghellini (Bologna)</i> Infiammazione e dolori intestinali
10.00 - 10.30	<i>Daniele Grassi (Modena)</i> Infiammazione e dolore vescicale
10.30 - 11.00	<i>Maria Adele Giamberardino (Chieti)</i> Dolore viscerale: dalla fisiopatologia alla semeiotica
11.00 - 11.15	Coffee break
	<i>Infiammazione e dolore: dalla fisiopatologia alle comorbidità in ambito pelvico (2ª parte)</i>
Moderatori:	<i>Alessandra Graziottin e Paolo Vercellini</i>
11.15 - 11.45	<i>Filippo Murina (Milano)</i> Infiammazione e dolore nella vestibolite vulvare: diagnosi e terapia
11.45 - 12.15	<i>Paolo Vercellini (Milano)</i> Infiammazione e dolore nell'endometriosi: diagnosi e terapia
12.15 - 12.45	<i>Flavio Mombelli (Milano)</i> Infiammazione e depressione: nuove evidenze e implicazioni cliniche
12.45 - 13.15	Discussione plenaria



13.15 - 14.00

Pranzo

*Mestruazioni, infiammazione e dolore:
dalla ricerca alle indicazioni terapeutiche*

Moderatori:

Annamaria Paoletti e Marco Gambacciani

14.00 - 14.30

Alessandra Graziottin (Milano)

Mestruazioni, infiammazione e comorbidità associate

14.30 - 15.00

Angelo Cagnacci (Modena)

Infiammazione e dolore, mastociti e progestinici:
nuovi spazi terapeutici?

15.00 - 15.30

Franca Fruzzetti (Pisa)

Sindrome premestruale e infiammazione

15.30 - 16.00

Anna Maria Paoletti (Cagliari)

Il ruolo della contraccezione nella cura del dolore asso-
ciato alla mestruazione

*Dolore pelvico: dalle cause neglette a nuove
prospettive di diagnosi e terapia*

Moderatori:

Alessandra Graziottin e Filippo Murina

16.00 - 16.30

Marco Gambacciani (Pisa)

Il dolore pelvico da cause articolari, muscolari e ossee
in post menopausa: prospettive terapeutiche

16.30 - 17.00

Alessandra Graziottin (Milano)

Candida recidivante, comorbidità e dolore:
fattori predisponenti, precipitanti e di mantenimento

17.00 - 17.30

Filippo Murina (Milano)

Candida recidivante: diagnosi e terapia

17.30 - 18.00

Alessandra Graziottin e Filippo Murina

Compilazione TEST ECM
Conclusioni

Indice

Infiammazione e dolore: il ruolo del mastocita

Alessandra Graziottin

pag. 05

Infiammazione, dolore e depressione

Alessandra Graziottin

pag. 09

Infiammazione e dolore intestinale

*Vincenzo Stanghellini, Giovanni Barbara, Cesare Cremon,
Rosanna Cogliandro, Marco Marcellini, Lara Bellacosa*

pag. 17

Infiammazione e dolore vescicale

Daniele Grassi

pag. 21

Dolore viscerale: dalla fisiopatologia alla semeiotica

*Maria Adele Giamberardino, Giannapia Affaitati,
Mariangela Lopopolo, Raffaele Costantini*

pag. 31

Infiammazione e dolore nella vestibolite vulvare: diagnosi e terapia

Filippo Murina

pag. 37

Infiammazione e dolore nell'endometriosi: diagnosi e terapia

*Paolo Vercellini
Alessandra Graziottin*

pag. 41

Infiammazione e depressione: nuove evidenze e implicazioni cliniche

Flavio Mombelli

pag. 51

Mestruazioni, infiammazione e comorbidità associate

Alessandra Graziottin

pag. 53

Infiammazione e dolore, mastociti e progestinici: nuovi spazi terapeutici?

Angelo Cagnacci

pag. 55

Sindrome premestruale e infiammazione

Franca Fruzzetti, Roberta Manca

pag. 59

Il ruolo della contraccezione nella cura del dolore associato alla mestruazione

*Anna Maria Paoletti, Mariagrazia Perseu, Maria Francesca Marotto, Monica Pilloni,
Marisa Orrù, Pierina Zedda, Maria Francesca Fais, Maria Elena Malune, Elisabetta
Batzella, Valentina Caddeo, Manuela Neri, Gian Benedetto Melis*

pag. 63

Il dolore pelvico da cause articolari, muscolari e ossee in post menopausa: prospettive terapeutiche

Marco Gambacciani

pag. 67

Candida recidivante, comorbidità e dolore Fattori predisponenti, precipitanti e di mantenimento

*Alessandra Graziottin
Filippo Murina*

pag. 69

Candida recidivante: diagnosi e terapia

*Filippo Murina
Alessandra Graziottin*

pag. 73