

Sindrome premenstruale e infiammazione

Franca Fruzzetti, Roberta Manca

Clinica Ostetrica e Ginecologica 1[^], Università di Pisa

Premessa

La Sindrome Premenstruale (PMS) è definita come l'insieme dei sintomi fisici e psicologici che si manifestano durante la fase luteale del ciclo mestruale e scompaiono con la comparsa del flusso (ACOG, 2000). I sintomi della PMS possono manifestarsi dall'inizio della vita fertile e ad ogni ciclo fino alla menopausa, nonostante la severità e la durata degli stessi possa variare nel tempo (Dennerstein, 2009; Potter, 2006). La durata dei sintomi è in media di 6 giorni con incremento della severità dai due giorni precedenti la comparsa del flusso al primo giorno di mestruazione. La PMS colpisce dal 20 al 32% delle donne in età premenopausale (Yonkers, 2008). L'eziofisiogenesi della PMS non è stata ancora completamente chiarita. È stato proposto che le fluttuazioni dei livelli degli steroidi gonadici, dell'estradiolo e del progesterone durante il ciclo mestruale siano principalmente responsabili delle modificazioni del tono dell'umore (Backstrom, 2003; Halbreich, 2003). All'incremento dei livelli di aldosterone e dell'attività reninica plasmatica sono stati attribuiti la ritenzione idrica e il senso di gonfiore che precedono le mestruazioni (Rosenfeld, 2008). Anche alcuni neurotrasmettitori, soprattutto serotonina e acido gamma aminobutyrico, sembrano essere coinvolti (Rapkin, 2009), mentre alcuni studi eseguiti su gemelli non escludono l'importanza della predisposizione genetica (Condon, 1993). La comparsa del flusso mestruale dipende da una complessa interazione tra gli ormoni ovarici e il sistema immunitario (Critchley 2001).

Obiettivo della presentazione

Approfondire le implicazioni infiammatorie della sindrome premenstruale.

Risultati

La caduta del progesterone è responsabile dell'attivazione di una cascata di mediatori del processo flogistico che determinano la desquamazione dell'endometrio (Marbaix, 1996; Salamonsen, 1999). In seguito alla caduta del progesterone si registra, infatti, un notevole aumento della popolazione leucocitaria endometriale che avrebbe anche un ruolo chiave nel processo di riparazione dell'endometrio (Kamat, 1987; Poropatich, 1987; Kaitu'u-Lino 2006). Sulle cellule leucocitarie non è stato ancora identificato un recettore specifico per il progesterone e questo suggerisce che tali cellule siano sottoposte ad un controllo ormonale indiretto. Numerosi studi hanno dimostrato che le fluttuazioni dei marker infiammatori durante il ciclo mestruale sono direttamente responsabili della comparsa di alcuni sintomi fisici e psicologici della PMS.

Puder et al. (Puder 2006) hanno dimostrato che in donne sane le modificazioni dei sintomi fisici e psicologici durante il ciclo mestruale sono associati ai cambiamenti dei livelli plasmatici di proteina C reattiva (CRP), indipendentemente dal peso corporeo e dai livelli degli steroidi gonadici. O'Brien et al. (O'Brien, 2007) hanno valutato i livelli delle citochine pro e antinfiammatorie durante il ciclo mestruale di donne sane e li hanno poi confrontati con quelli di uomini sani in periodi di tempo corrispondenti. Dallo studio è emerso che durante la fase luteale la produzione di IL-6R, IL-4 e TNF-α è aumentata rispetto alla fase follicolare e che comun-

que le donne presentano livelli di IL-6R e TNF- α più elevati rispetto agli uomini. Blum et al. (Blum, 2005) hanno riscontrato significative modificazioni dei livelli di hs-CRP durante il ciclo mestruale, con livelli più alti di questo mediatore dell'infiammazione che si registrano durante la fase follicolare precoce; è stata inoltre riscontrata una correlazione inversa tra i livelli di hs-CRP e le concentrazioni plasmatiche di estradiolo durante le varie fasi del ciclo mestruale.

Edward et al (Suarez EC. 2004) hanno valutato la relazione esistente tra i sintomi depressivi e i livelli di CRP in donne e uomini sani. Da questo studio è emerso che la **severità dei sintomi depressivi è associata all'aumento dei livelli di CRP** e tale associazione è indipendente da fattori di confondimento.

Numerosi studi sono stati condotti per valutare la causa dell'esacerbazione della sintomatologia asmatica nel periodo premenstruale, facendo supporre che gli ormoni sessuali possano influire sul processo infiammatorio delle vie aeree. I risultati ottenuti dai vari studi sono però ancora molto discordanti (Kia Soong Tan, 2001). Nel 1980 Koullapis et al. (Koullapis, 1980) riscontrano un aumento dei livelli di (PG) $F_{2\alpha'$ }, un metabolita delle prostaglandine dotato di potente azione broncocostrittrice, in corrispondenza della fase ovulatoria del ciclo mestruale e nel periodo perimenstruale. Questi risultati non sono però stati confermati da Eliasson et al. (Eliasson, 1986), che al contrario hanno riscontrato livelli più bassi dello stesso metabolita in fase premenstruale.

Nel 1989 Pauli et al. (Pauli, 1989) non hanno riscontrato alcuna significativa modifica dei sintomi respiratori, del picco di flusso respiratorio, dei parametri spirometrici o della reattività bronchiale durante il ciclo mestruale. Nel 1994 Kharitonov et al. (Poropatich, 1994) dimostrano che i livelli di ossido nitrico, un marker dell'infiammazione asmatica delle vie aeree, mostrano cambiamenti ciclici con registrazione di un picco in fase luteale. Altri studi hanno invece dimostrato che gli ormoni sessuali femminili potenziano l'azione broncodilatatrice delle catecolamine facilitandone l'effetto sui recettori β_2 adrenergici (Johansson, 1988; Rahman, 1988). Nel 1999 Nakasato et al. (Nakasato, 1999) riscontrano invece livelli di leucotriene C4 (LTC4) significativamente più elevati durante episodi di asma premenstruale, mentre i livelli di altre citochine come IL-1 β , IL-4, IL-5, IL-6, GM-CSF, istamina e leucotriene B4 sono sostanzialmente invariati. In un recentissimo studio Pereira-Vega A. et al. (Pereira-Vega, 2011), valutando il ruolo che hanno i leucotrieni nella patogenesi della asma premenstruale, non sono in grado di confermare un ruolo specifico del leucotriene C4 nella sua patogenesi.

Un altro sintomo caratteristico della PMS è la **cefalea**, la cui insorgenza sembra strettamente correlata con lo **stato infiammatorio che si instaura durante il periodo perimenstruale**. Molti studi hanno dimostrato, infatti, che i farmaci più adatti per eseguire una buona **profilassi** sono proprio i **farmaci anti-infiammatori non steroidi** o la soppressione della mestruazione, mentre i triptani rimangono il gold standard per il trattamento in fase acuta (Allais, 2012; Calhoun, 2012).

Nel 2009 Baser et al. (Baser, 2009) osservano che il 50% dei soggetti affetti da PMS presenta **disturbi gengivali durante il periodo premenstruale**, mentre le lesioni aftose sono più frequenti durante la fase mestruale. Dallo studio emerge inoltre che il sanguinamento gengivale e i livelli di IL-1 β del fluido crevicolare gengivale aumentano a partire dal primo giorno di mestruazione, a sostegno del fatto che le **fluttuazioni degli ormoni steroidi influenzano l'infiammazione gengivale prevalentemente durante la mestruazione**.

Nel 2011 Markou et al. (Markou, 2011) valutano la correlazione tra le fluttuazio-

ni dei livelli di citochine pro-infiammatorie nel fluido crevicolare gengivale vs le fluttuazioni degli ormoni sessuali all'ovulazione e al picco del progesterone. Dallo studio è emerso che solo i livelli di IL-6 nel fluido crevicolare sono significativamente più alti durante il picco di progesterone vs l'ovulazione. L'aumento dei livelli di IL-6 non è però accompagnato da modificazioni cliniche nel periodontium.

Nel 2009 Heitkemper et al. (Heitkemper, 2009) hanno dimostrato che anche la **sintomatologia associata alla sindrome del colon irritabile** tende ad accentuarsi in prossimità della comparsa del flusso mestruale, suggerendo che la caduta di estrogeno e progesterone possa esserne direttamente o indirettamente responsabile. Al momento attuale non è tuttavia possibile stabilire un ruolo diretto degli steroidi sui fattori che promuovono l'infiammazione.

Conclusioni

La sindrome premenstruale riconosce un fattore etiologico importante nell'aumento di citochine pro-infiammatorie e di altri mediatori dell'infiammazione. Sono necessarie ulteriori ricerche per comprendere meglio i processi fisiopatologici che attivano un'eccessiva risposta infiammatoria, le caratteristiche biopsichiche dei soggetti più vulnerabili e il razionale di un possibile intervento farmacologico volto a modulare specificamente l'intensità della risposta infiammatoria stessa.

Bibliografia

- Allais G, Castagnoli Gabellari I, Burzio C, Rolando S, De Lorenzo C, Mana O, Benedetto C. Premenstrual syndrome and migraine. *Neurol Sci.* 2012 May; 33 Suppl 1: S111-5
- American College of Obstetricians and Gynecologists. ACOG practice bulletin: premenstrual syndrome. *Obstet Gynecol* 2000; 15:1-9
- Backstrom T, Andreen L, Birzniece V, Bjorn I, Johansson IM, Nordenstam-Haghjo M et al. The role of hormones and hormonal treatments in premenstrual syndrome. *CNS Drugs* 2003; 17(5): 325-42
- Baser U, Cekici A, Tanrikulu-Kucuk S, Kantarci A, Ademoglu E, Yalcin F. Gingival inflammation and interleukin-1 beta and tumor necrosis factor-alpha levels in gingival crevicular fluid during the menstrual cycle. *J Periodontol.* 2009 Dec; 80 (12): 1983-90
- Blum CA, Müller B, Huber P, Kraenzlin M, Schindler C, De Geyter C, Keller U, Puder JJ. Low-grade inflammation and estimates of insulin resistance during the menstrual cycle in lean and overweight women. *J Clin Endocrinol Metab.* 2005 Jun; 90 (6): 3230-5
- Calhoun AH. Menstrual migraine: update on pathophysiology and approach to therapy and management. *Curr Treat Options Neurol.* 2012 Feb; 14 (1): 1-14
- Condon JT. The premenstrual syndrome: a twin study. *Br J Psychiatry.* 1993; 162: 481-486
- Critchley HO, Kelly RW, Brenner RM, Baird DT. The endocrinology of menstruation – a role for the immune system. *Clin Endocrinol (Oxf).* 2001 Dec; 55 (6): 701-10
- Dennerstein L, Lehert P, Bäckström TC, Heinemann K. Premenstrual symptoms – severity, duration and typology: an international cross-sectional study. *Menopause Int.* 2009; 15 (3): 120-126
- Eliasson O, Longo M, Dore-Duffy P, et Al. Serum 13-14-diOH-15-prostaglandin F_{2alpha} and airway response to meclofenamate and metaproterenol in relation to the menstrual cycle. *J Asthma* 1986; 23: 309-19
- Halbreich U. The etiology, biology and evolving pathology of premenstrual syndromes. *Psychoneuroendocrinology* 2003; 28 (Suppl. 3): 55-99
- Heitkemper MM, Chang L. Do fluctuations in ovarian hormones affect gastrointestinal symptoms in women with irritable bowel syndrome? *Gend Med.* 2009; 6 Suppl 2: 152-67
- Johansson S, Hjalmarson A. Age and sex differences in cardiovascular reactivity to adrenergic agonists, mental stress and isometric exercise in normal subjects. *Scand J Clin Invest* 1988; 48: 183-9
- Kaitu'u-Lino TJ, Morison NB, Salamonson LA. Neutrophil depletion retards endometrial repair in a mouse model. *Cell Tissue Res.* 2007 Apr; 328 (1): 197-206. *Epub* 2006 Dec 22
- Kamat BR, Isaacson PG. The immunocytochemical distribution of leukocytic subpopulations in human endometrium. *Am J Pathol.* 1987 Apr; 127 (1): 66-73
- Kharitonov S, Logan-Sinclair R, Busset C, et Al. Peak expiratory nitric oxide differences in men and women: relation to the menstrual cycle. *Br Heart J* 1994; 72: 243-5
- Kia Soong Tan. Premenstrual Asthma Epidemiology, Pathogenesis and Treatment. *Drugs* 2001; 61 (14): 2079-2086
- Koullapis E, Collins L. The concentration of 13-14-di-OH-15- OXO prostaglandin F_{2α} in peripheral venous plasma through-out the normal ovarian and menstrual cycle. *Acta Endocrinol (Copenh)* 1980; 93: 123-8
- Marbaix E, Kokorine I, Moulin P, Donnez J, Eeckhout Y, Courtay PJ. Menstrual breakdown of human endometrium can be mimicked in vitro and is selectively and reversibly blocked by inhibitors of matrix metalloproteinases. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 1996 Aug 20; 93 (17): 9120-5
- Markou E, Boura E, Tsalikis L, Deligianidis A, Konstantinidis A. The influence of sex hormones on proinflammatory cytokines in gingiva of periodontally healthy premenopausal women. *J Periodontal Res.* 2011

- Oct; 46 (5): 528-32. doi: Nakasato H, Ohru T, Sekizawa K, Matsui T, Yamaya M, Tamura G, et Al. Prevention of severe premenstrual asthma attacks by leukotriene receptor antagonist. *J Allergy Clin Immunol* 1999; 104: 585-8
- O'Brien SM, Fitzgerald P, Scully P, Landers A, Scott LV, Dinan TG. Impact of gender and menstrual cycle phase on plasma cytokine concentrations. *Neuroimmunomodulation*. 2007; 14 (2): 84-90. Epub 2007 Aug 21
- Poropatich C, Rojas M, Silverberg SG. Polymorphonuclear leukocytes in the endometrium during the normal menstrual cycle. *Int J Gynecol Pathol*. 1987; 6 (3): 230-4
- Pauli BD, Reid RL, Munt PW, Wigle RD, Forkert L. Influence of menstrual cycle on airway function in asthmatic and normal subjects. *Am Rev Respir Dis* 1989; 140: 358-62
- Pereira-Vega A, Sánchez Ramos JL, Maldonado Pérez JA, Vázquez Oliva R, Bravo Nieto JM, Vázquez Rico I, Ignacio García JM, Romero Palacios P, Alwakil Olbah M, Medina Gallardo JF. Premenstrual asthma and leukotriene variations in the menstrual cycle. *Allergol Immunopathol (Madr)*. 2011 Nov 22. [Epub ahead of print]
- Potter J, Bouyer J, Trussell J, Moreau C. Premenstrual syndrome prevalence and fluctuation over time: results from a French population-based survey. *J Womens Health (Larchmt)*. 2009; 18 (1): 31-39
- Puder JJ, Blum CA, Mueller B, De Geyter Ch, Dye L, Keller U. Menstrual cycle symptoms are associated with changes in low-grade inflammation. *European Journal of Clinical Investigation* (2006) 36, 58-64
- Rahman A, McDevitt D, Struthers A, et Al. Sex differences in hypokalaemic and electrocardiographic effects of inhaled terbutaline. *Thorax* 1992; 47: 1056-9
- Rapkin AJ, Winer SA. Premenstrual syndrome and premenstrual dysphoric disorder: quality of life and burden of illness. *Expert Rev Pharmacoecon Outcomes Res*. 2009; 9 (2): 157-170
- Rosenfeld R, Livne D, Nevo O, et Al. Hormonal and volume dysregulation in women with premenstrual syndrome. *Hypertension*. 2008; 51 (4): 1225-1230
- Salamonsen LA, Woolley DE. Menstruation: induction by matrix metalloproteinases and inflammatory cells. *J Reprod Immunol*. 1999 Sep; 44 (1-2): 1-27
- Suarez EC. C-reactive protein is associated with psychological risk factors of cardiovascular disease in apparently healthy adults. *Psychosom Med*. 2004 Sep-Oct; 66 (5): 684-91
- Yonkers KA, O'Brien PM, Eriksson E. Premenstrual syndrome. *Lancet*. 2008; 371 (9619): 1200-1210



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



13.15 - 14.00	Pranzo <i>Mestruazioni, infiammazione e dolore: dalla ricerca alle indicazioni terapeutiche</i>
Moderatori:	Annamaria Paoletti e Marco Gambacciani
14.00 - 14.30	Alessandra Graziottin (Milano) Mestruazioni, infiammazione e comorbilità 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 premenstruale e infiammazione
15.30 - 16.00	Anna Maria Paoletti (Cagliari) Il ruolo della contraccuzione nella cura del dolore associato alla mestruazione
	<i>Dolore pelvico: dalle cause neglette a nuove prospettive di diagnosi e terapia</i>
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, comorbilità 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 <i>Alessandra Graziottin</i>	pag. 05
Infiammazione, dolore e depressione <i>Alessandra Graziottin</i>	pag. 09
Infiammazione e dolore intestinale <i>Vincenzo Stanghellini, Giovanni Barbara, Cesare Cremon, Rosanna Cigliandri, Marco Marcellini, Lara Bellacosa</i>	pag. 17
Infiammazione e dolore vescicale <i>Daniele Grassi</i>	pag. 21
Dolore viscerale: dalla fisiopatologia alla semeiotica <i>Maria Adele Giamberardino, Giannapìa Affaitati, Mariangela Lopopolo, Raffaele Costantini</i>	pag. 31
Infiammazione e dolore nella vestibolite vulvare: diagnosi e terapia <i>Filippo Murina</i>	pag. 37
Infiammazione e dolore nell'endometriosi: diagnosi e terapia <i>Paolo Vercellini Alessandra Graziottin</i>	pag. 41
Infiammazione e depressione: nuove evidenze e implicazioni cliniche <i>Flavio Mombelli</i>	pag. 51
Mestruazioni, infiammazione e comorbilità associate <i>Alessandra Graziottin</i>	pag. 53
Infiammazione e dolore, mastociti e progestinici: nuovi spazi terapeutici? <i>Angelo Cagnacci</i>	pag. 55
Sindrome premenstruale e infiammazione <i>Franca Fruzzetti, Roberta Manca</i>	pag. 59
Il ruolo della contraccuzione nella cura del dolore associato alla mestruazione <i>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</i>	pag. 63
Il dolore pelvico da cause articolari, muscolari e ossee in post menopausa: prospettive terapeutiche <i>Marco Gambacciani</i>	pag. 67
Candida recidivante, comorbilità e dolore Fattori predisponenti, precipitanti e di mantenimento <i>Alessandra Graziottin Filippo Murina</i>	pag. 69
Candida recidivante: diagnosi e terapia <i>Filippo Murina Alessandra Graziottin</i>	pag. 73