

Infiammazione e dolore: il ruolo del mastocita

Alessandra Graziottin

Centro di Ginecologia e Sessuologia Medica
H. San Raffaele Resnati, Milano

Premessa

Il dolore è un **sintomo principe** degli esseri viventi, con caratteristiche progressivamente complesse con il crescere della scala evolutiva. Indica la comparsa di un pericolo per l'organismo. Pericolo di **danno** e **lesione tissutale**, di **riduzione delle funzioni corporee**, di **malattia**, di **perdita dell'integrità fisica**, e se la lesione è gravissima, di **morte**.

La componente **sensoriale** del dolore, che origina dal danno periferico, si arricchisce progressivamente di **componenti neuropsichiche** e **motivazionali**, che originano nel cervello e ne modulano la **dimensione percettiva**, squisitamente soggettiva.

Il dolore può essere **acuto** o **cronico**, **viscerale** o **somatico**. La causa del dolore può essere correlata a **fattori endogeni**, **esogeni** o **ad entrambi**.

Il **dolore acuto** è un **alleato della salute**, quando indica **un danno in corso**: è descritto come "**dolore nocicettivo**", indicatore di un agente lesivo da cui l'organismo deve sottrarsi e/o di un danno che deve cercare di riparare in modo rapido ed efficace.

Il **dolore cronico** indica **persistenza del danno** e degli agenti lesivi, ma anche **disregolazione del sistema dell'infiammazione e del dolore**, fino a diventare **malattia in sé**: si parla allora di "**dolore neuropatico**".

Il denominatore comune del dolore, acuto e cronico, è l'**infiammazione tessutale**, mediata e modulata dalle cellule infiammatorie, il cui leader è il **mastocita (MC)** (Ren e Dubner, 2010). Ad essa partecipa in modo crescente il **tessuto nervoso periferico e centrale**. Sul fronte neuronale, quest'ultimo viene coinvolto non solo nel **sistema del dolore spino-talamico-corticale**, ma anche nelle **aree limbiche**, che modulano la componente **emotivo-affettiva** del dolore, e nelle **aree cognitive**, che ne modulano gli aspetti **adattativi**, **motivazionali** e **relazionali**. Sul fronte gliale, è crescentemente coinvolta la **microglia**, che ha ruolo simile al mastocita: in condizioni **fisiologiche** contribuisce al trofismo delle cellule neuronali e alla **neuroplasticità** e quindi all'ottimizzazione dell'attività neuronale e psichica; in condizioni **patologiche**, anche la microglia diventa iperattivata, ed induce **neuroinfiammazione** con conseguente possibile **neurodegenerazione** (McNally et Al, 2008; Calvo et Al, 2012).

Le ricerche più avanzate nel campo delle Neuroscienze mettono in evidenza sempre più chiaramente come in gran parte delle malattie neuroinfiammatorie (depressione in primis) e neurodegenerative (dal morbo di Parkinson alla demenza di Alzheimer, dalla sclerosi laterale amiotrofica alla sclerosi multipla) il danno neuronale dipenda dal pesante attacco neuroinfiammatorio che la microglia, in sinergia con l'astroglia e – oggi si sa – anche con il mastocita penetrato nel sistema nervoso centrale, scatena nei riguardi della delicatissima cellula nervosa (Skaper et Al, 2012).

Obiettivo della presentazione

Analizzare il **ruolo del mastocita** nell'inflammatione acuta e cronica, nella genesi del dolore e della depressione associata.

Risultati

Il MC è ubiquitario in tutti gli organi e tessuti vascolarizzati, dove lavora come **sentinella immunitaria** e **organizza la risposta infiammatoria**, modulando al contempo la **qualità della riparazione tissutale**.

Box 1 - Il mastocita contiene molteplici sostanze:

- **vasoattive**, che promuovono vasodilatazione, aumento del flusso sanguigno locale, rossore, edema tissutale e gonfiore;
- **pro-infiammatorie** (citochine, fattore di necrosi tumorale – Tumor Necrosis Factor alpha, TNF-alfa);
- **neurotrofiche** (Nerve Growth Factor, NGF e altre), nonché
- **neurotrasmettitori** come la serotonina.

Queste sostanze sono contenute in **vescicole citoplasmatiche** che vengono liberate nei tessuti circostanti in **modo differenziato** in risposta all'azione di diversi fattori "agonisti" (dannosi o che comunque ne inducano la liberazione) (Box 2).

Box 2 - I fattori agonisti della degranolazione mastocitaria includono:

- le **infezioni**;
- i **danni chimici**: da sostanze irritanti/allergizzanti, da farmaci, inclusa la chemioterapia;
- il **sangue mestruale**, quando venga liberato in sedi ectopiche, come avviene nell'**endometriosi**, potentissimo attivatore di inflammatione tissutale e di dolore;
- i **danni fisici**: traumi accidentali, lesioni iatrogene (diatermocoagulazione, laser, radioterapia, chirurgia);
- il **rapporto sessuale**, in condizioni di secchezza e/o di ipertono del muscolo elevatore che restringa l'entrata vaginale;
- gli **stimoli neurogeni**, che viaggiano lungo le terminazioni nervose;
- le **fluttuazioni estrogeniche**.

Gli **ormoni sessuali** sono efficaci modulatori dell'attività mastocitaria: le **fluttuazioni dei livelli estrogenici** (periovulatorie e, soprattutto, premenstruali) **attivano la degranolazione del mastocita**, specialmente in soggetti predisposti. Si spiega così il **peggioramento dei sintomi dolorosi** che il 25-32% delle donne con patologia infiammatoria riferisce in quelle fasi del ciclo. Di converso, il **testosterone** agisce da stabilizzatore dell'attività mastocitaria. Questo contribuisce a spiegare la **diversa prevalenza delle patologie infiammatorie e autoimmuni tra donne e uomini** (da due a tre volte più frequenti nelle donne in età fertile) e le crescenti evidenze che indicano **livelli di testosterone più bassi** nelle donne con patologie infiammatorie e dolorose croniche (tra cui la fibromialgia). Più fattori, biologici e psichici, e più patologie possono contribuire alla percezione finale del dolore, come avviene nel dolore pelvico cronico (Chronic Pelvic Pain, CPP, di cui è caratteristica principe la comorbilità) (Latthe et Al, 2006).

Stimoli neurogeni, che viaggiano lungo le fibre nervose, possono avere rapida e intensa azione agonista sul mastocita, come dimostrato anche in vitro, con degranolazione massiva tissutale. Il mastocita, a sua volta, tramite la liberazione di fattori neurochimici, tra cui la serotonina, di NGF e di fattori infiammatori, determina **una rapida attivazione delle terminazioni nervose**.

Nel breve termine, questo attiva la sensazione di dolore. **Se persistente**, determina una **proliferazione delle terminazioni nervose del dolore** (fino a 50 volte la norma), responsabile dell'**iperalgisia**, ossia dell'incremento dell'intensità del dolore percepito anche di fronte a stimoli modesti, e di una **superficializzazione delle stesse**, fino a superare la membrana basale delle mucose, con **allodinia**, ossia viraggio della percezione da tattile, per esempio, a dolore urente, come succede nella mucosa del vestibolo vaginale in caso di vestibolite vulvare cronica, fino alla vulvodinia.

Il mastocita coordina così le diverse fasi della **risposta infiammatoria fisiologica o patologica, del dolore ad essa associato, e l'evoluzione della lesione verso la riparazione tessutale e la guarigione**, quando i fattori lesivi vengano rimossi e il processo riparativo sia ottimale, **o verso la cronicizzazione**, quando persistano i fattori lesivi e/o la riparazione sia inadeguata. Questi fattori modulano quindi nel tempo la risposta infiammatoria e algica dell'organismo a eterogenei fattori nocivi, esogeni ed endogeni, e le caratteristiche del dolore acuto e cronico, con importanti ripercussioni anche sul sistema nervoso (Box 3).

Box 3 - Infiammazione e depressione

A livello del **sistema nervoso centrale**, l'inondazione di citochine pro-infiammatorie provenienti dalla periferia del corpo, dove il danno è in corso, e l'incremento intramidollare e intracerebrale delle molecole infiammatorie prodotte dalla microglia contribuisce alla **base infiammatoria della depressione**, di cui oggi esiste un'evidenza imponente (oltre 13.700 lavori) (Miller et Al, 2009; Raison et Al, 2006). Solide evidenze indicano anche come molti antidepressivi (sia triciclici, come l'amitriptilina, sia inibitori della ricaptazione della serotonina, quali la paroxetina, fluoxetina e così via) abbiano azione anti-infiammatoria centrale e periferica, nonché azione antagonista sul mastocita.

A livello **pelvico**, il mastocita è il grande regista del viraggio da infiammazione acuta a cronica e da dolore acuto a cronico: **dolore pelvico cronico** (Chronic Pelvic Pain, CPP). Dati istologici confermano che tutte le patologie che contribuiscono al CPP (endometriosi, sindrome del colon irritabile, vestibolite vulvare, cistite interstiziale, malattia infiammatoria pelvica, PID) presentano la stessa triade istologica (Larsen 2008) (Box 4).

Box 4 - Mastociti e infiammazione: evidenze istologiche

1. **aumento dei mastociti tessutali**, che indicano l'attivazione del processo di allarme e flogosi;
2. **aumento dei mastociti attivati e degranulati**, impegnati quindi nel lavoro tessutale di risposta ai fattori lesivi e di riparazione del danno, se questi ultimi vengono rimossi;
3. **aumento del numero di mastociti vicini alle fibre del dolore**, con incremento della comunicazione bidirezionale tra sistema di difesa e sistema nervoso.

Si parla allora di **"mastocita iperattivato" ("up-regulated")**.

Dati sperimentali e clinici indicano come la modulazione dell'iperattività mastocitaria con Palmitoil-etanol-amide (PEA) contribuisca a ridurre la liberazione di fattori infiammatori grazie all'azione antagonista sul mastocita, e a ridurre quindi parallelamente l'intensità del dolore associato all'infiammazione (Facci et Al, 1995; Mazzari et Al, 1996; Costa et Al, 2008; Genovese et Al, 2008; Esposito et Al, 2011; Truini et Al, 2011; Gatti et Al, 2012).

Conclusioni

Il MC è il **direttore d'orchestra di tutta la risposta infiammatoria che sottende il dolore** (Kinet 2007). Attiva quindi la risposta algica e modula l'evoluzione del dolore da nocicettivo, tipico dell'infiammazione acuta, a neuropatico, tipico non solo dell'infiammazione cronica ma anche della sregolazione del sistema del dolore. Contribuisce inoltre a modulare, sul fronte biologico, neuronale e microgliale, l'intensità della **componente depressiva associata**.

L'evidenza della **base infiammatoria del dolore** sottolinea la necessità di un'accurata conoscenza della basi biologiche del dolore stesso, **con tre obiettivi**:

1. **mettere in atto un percorso diagnostico rigoroso**, per rimuovere i fattori biologici predisponenti, precipitanti e di mantenimento dell'infiammazione e del dolore;
2. **curare il danno tessutale**, ottimizzando il processo riparativo fino alla guarigione;
3. **riconoscere le basi infiammatorie della depressione associata al dolore**, così da curarle in modo appropriato, ed evitare diagnosi "psicogene" inappropriate, giudicanti e fuorvianti.

In parallelo alla rimozione dei fattori etiologici del danno tessutale, la **modulazione dell'iperattività del mastocita**, e la riduzione della liberazione dei fattori infiammatori (**modulazione antagonista**), con antidepressivi e PEA, può costituire **una nuova frontiera dell'intervento farmacologico volto a prevenire la cronicizzazione dell'infiammazione, l'evoluzione del dolore da acuto a cronico e da nocicettivo a neuropatico e il peggioramento della depressione ad esso associata**.

Bibliografia essenziale

- Calvo M, Dawes JM, Bennett DLH. The role of the immune system in the generation of neuropathic pain. *Lancet Neurol.* 2012 Jul; 11 (7): 629-42
- Costa B, Comelli F, Bettoni I, Colleoni M, Giagnoni G. The endogenous fatty acid amide, palmitoylethanolamide, has anti-allodynic and anti-hyperalgesic effects in a murine model of neuropathic pain: involvement of CB(1), TRPV1 and PPARgamma receptors and neurotrophic factors. *Pain.* 2008 Oct 31; 139 (3): 541-50
- Facci L, Dal Toso R, Romanello S, Buriani A, Skaper SD, Leon A. Mast cells express a peripheral cannabinoid receptor with differential sensitivity to anandamide and palmitoylethanolamide. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 1995 Apr 11; 92(8): 3376-80
- Esposito E, Paterniti I, Mazzone E, Genovese T, Di Paola R, Galuppo M, Cuzzocrea S. Effects of palmitoylethanolamide on release of mast cell peptidases and neurotrophic factors after spinal cord injury. *Brain Behav Immun.* 2011, 25 (6), 1099-1112
- Gatti A, Lazzari M, Gianfelice V, Di Paolo A, Sabato E, Sabato AF. Palmitoylethanolamide in the treatment of chronic pain caused by different etiopathogenesis. *Pain Med.* 2012, 13 (9), 1121-1130
- Genovese T, Esposito E, Mazzone E, Di Paola R, Meli R, Bramanti P, Piomelli D, Calignano A, Cuzzocrea S. Effects of palmitoylethanolamide on signaling pathways implicated in the development of spinal cord injury. *J Pharmacol Exp Ther.* 2008 Jul; 326 (1): 12-23. Epub 2008 Mar 26
- Kinet JP. The essential role of mast cells in orchestrating inflammation. *Immunol Rev.* 2007 Jun; 217: 5-7
- Larsen MS, Mortensen S, Norddahl J, Horn T. Quantifying mast-cells in bladder pain syndrome by immuno-histochemical analysis. *BJU Int* 6: 204-7; 2008
- Latthe P, et Al. Factors predisposing women to chronic pelvic pain: systematic review. *BMJ* 332; 74-755, 2006
- Mazzari S, Canella R, Petrelli L, Marcolongo G, Leon A. N-(2-hydroxyethyl)hexadecanamide is orally active in reducing edema formation and inflammatory hyperalgesia by down-modulating mast cell activation. *Eur J Pharmacol.* 1996 Apr 11; 300 (3): 227-36
- McNally L, Bhagwagar Z, and Hannestad J. Inflammation, glutamate, and glia in depression: a literature review. *CNS Spectr.* 13 (6): 501-50; 2008
- Miller AH, Maletic V, Raison CL. Inflammation and its discontents: the role of cytokines in the pathophysiology of major depression. *Biol Psychiatry* 65: 732-741, 2009
- Raison CL, Capuron L, Miller AH. Cytokines sing the blue: inflammation and the pathogenesis of depression – review. *Trends in immunology*, 27 (1), 28.35, 2006
- Ren E, Dubner K. Interactions between the immune and nervous system in pain. *Nature Medicine* 14.10.2010, 1-9, 2010
- Skaper SD, Giusti P, Facci L. Microglia and mast cells: two tracks on the road to neuroinflammation. *FASEB J.* 2012 Aug; 26 (8): 3103-17
- Truini A, Biasiotta A, Di Stefano G, La Cesa S, Leone C, Cartoni C, Federico V, Petrucci MT, Cruccu G. Palmitoylethanolamide restores myelinated-fibre function in patients with chemotherapy-induced painful neuropathy. *CNS Neurol Disord Drug Targets.* 2011 Dec; 10 (8): 916-20

Riferimenti web

www.alessandragraziottin.it



**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

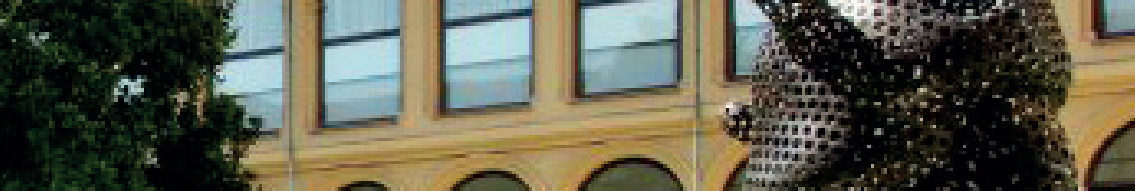
Atti del Congresso





Programma

- 08.00 - 08.45 Accoglienza e registrazione
- 08.45 - 09.00 **Presentazione del corso e benvenuto ai partecipanti**
Alessandra Graziottin e Filippo Murina
- Inflammatione e dolore: dalla fisiopatologia alle comorbidità in ambito pelvico (1ª parte)*
- 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
- Inflammatione e dolore: dalla fisiopatologia alle comorbidità in ambito pelvico (2ª parte)*
- 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

*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** pag. 05
Alessandra Graziottin
- Infiammazione, dolore e depressione** pag. 09
Alessandra Graziottin
- Infiammazione e dolore intestinale** pag. 17
Vincenzo Stanghellini, Giovanni Barbara, Cesare Cremon, Rosanna Cogliandro, Marco Marcellini, Lara Bellacosa
- Infiammazione e dolore vescicale** pag. 21
Daniele Grassi
- Dolore viscerale: dalla fisiopatologia alla semeiotica** pag. 31
Maria Adele Giamberardino, Giannapia Affaitati, Mariangela Lopopolo, Raffaele Costantini
- Infiammazione e dolore nella vestibolite vulvare: diagnosi e terapia** pag. 37
Filippo Murina
- Infiammazione e dolore nell'endometriosi: diagnosi e terapia** pag. 41
*Paolo Vercellini
Alessandra Graziottin*
- Infiammazione e depressione: nuove evidenze e implicazioni cliniche** pag. 51
Flavio Mombelli
- Mestruazioni, infiammazione e comorbidità associate** pag. 53
Alessandra Graziottin
- Infiammazione e dolore, mastociti e progestinici: nuovi spazi terapeutici?** pag. 55
Angelo Cagnacci
- Sindrome premestruale e infiammazione** pag. 59
Franca Fruzzetti, Roberta Manca
- Il ruolo della contraccezione nella cura del dolore associato alla mestruazione** pag. 63
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
- Il dolore pelvico da cause articolari, muscolari e ossee in post menopausa: prospettive terapeutiche** pag. 67
Marco Gambacciani
- Candida recidivante, comorbidità e dolore** pag. 69
Fattori predisponenti, precipitanti e di mantenimento
*Alessandra Graziottin
Filippo Murina*
- Candida recidivante: diagnosi e terapia** pag. 73
*Filippo Murina
Alessandra Graziottin*