

# Infiammazione, dolore e depressione

**Alessandra Graziottin**

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

*Che rapporto c'è tra infiammazione, dolore e depressione? In questo abstract - che segue idealmente il precedente - verranno analizzate le evidenze che individuano un rapporto causale tra questi tre aspetti cardinali della malattia e del vivere, per le meno in una parte dei/delle pazienti con dolore cronico.*

*Il dolore è un potente fattore di depressione: non solo per motivi psicologici, o perché "di-vorava energia vitale", ma perché l'infiammazione può sia inondare il cervello con molecole infiammatorie che lo rallentano, sia attivare una neuroinfiammazione centrale.*

## **Premessa**

La depressione è una patologia devastante, affligge non solo il/la paziente ma anche le persone che lo/la circondano, familiari e parenti prossimi. Colpisce indistintamente persone di tutti gli strati sociali, incurante del background culturale, dell'età e della condizione economica. Spesso anche individui di grande successo si trovano a combattere per anni con la depressione. Purtroppo, per ragioni non ancora note, la prevalenza di questa malattia è progressivamente aumentata negli ultimi decenni (Aguglia et Al, 2012; Wittchen, 2012). In Europa, peraltro, negli ultimi 10 anni la prevalenza della depressione è rimasta stabile al **10% circa della popolazione**, nonostante la disponibilità di interventi farmacologici e psicologici ragionevolmente efficaci. In considerazione della riduzione della qualità della vita nei pazienti depressi e per l'impatto economico e sociale della malattia, l'acquisizione di nuove conoscenze finalizzate alla diagnosi e allo sviluppo di terapie più efficaci e sicure è della massima importanza e urgenza.

Le **alterazioni del sistema neurotrasmettitoriale monoaminergico** sono da lungo tempo riconosciute come elementi essenziali nella **patogenesi della depressione**. In conformità a tale ipotesi, sono state condotte ricerche, per definirne soprattutto i ruoli, sulle sostanze localizzate nei tratti e nei nuclei cerebrali, implicate nella **regolazione del sonno, della ricompensa, dell'appetito e dell'espressione delle emozioni: la noradrenalina (NA), la serotonina (5HT), la dopamina (DA)**. Contemporaneamente, si sono svolti studi clinici e di base per chiarire il meccanismo d'azione dei farmaci antidepressivi. Tuttavia, la teoria monoaminergica della depressione ormai appare troppo semplicistica a fronte dei numerosi studi che ipotizzano **una base ben più complessa ai cambiamenti dell'umore, del sonno, dell'appetito, dell'attività locomotoria e sessuale, della temperatura corporea, delle funzioni cognitive**.

Un numero crescente di pubblicazioni scientifiche suggerisce che l'infiammazione rappresenti il meccanismo patofisiologico primario nello sviluppo delle malattie croniche. Anche se gran parte dell'attenzione sul ruolo dell'infiammazione in queste patologie è focalizzata su quelle cardiovascolari, sul diabete, sul cancro e sulle patologie neurodegenerative, vi è una crescente consapevolezza che le malattie neuropsichiatriche come la depressione maggiore dovrebbero opportunamente essere aggiunte all'elenco dei disturbi in cui i processi infiammatori siano significativamente coinvolti. L'ipotesi è anche avallata dall'esistenza di **un'elevata comorbidità della depressione con le malattie croniche, ad esempio quelle cardia-**

**che, e con il cancro**, condizioni in cui i processi infiammatori sono noti giocare un ruolo fondamentale (Anisman e Hayley, 2012).

### **Obiettivo della presentazione**

Esaminare le principali evidenze a sostegno dell'esistenza di una disregolazione neuroimmunitaria nei pazienti affetti da dolore cronico e da depressione, considerando in modo particolare il **ruolo dell'infiammazione periferica diretta dall'attivazione delle cellule mastocitarie e dei processi di neuroinfiammazione attivati dalle cellule microgliali**.

### **Risultati**

Le evidenze sulla ridotta proliferazione linfocitaria dopo stimoli mitogeni e il ridotto numero di cellule ematiche della linea bianca portò all'ipotesi che l'immunodepressione fosse una caratteristica nei pazienti depressi (Herbert e Cohen, 1993). Da allora, i risultati accumulati negli ultimi quindici anni hanno portato alla consapevolezza che, al contrario, **i disordini depressivi sono caratterizzati da un'attivazione del sistema immunitario, nello specifico un'iper-attivazione delle risposte infiammatorie dell'immunità innata**.

### **Evidenze sull'aumento e sulla rilevanza dei processi infiammatori nei disordini depressivi**

La maggior parte delle evidenze che legano la depressione maggiore all'infiammazione sono ricollegabili a tre osservazioni principali:

1. i pazienti affetti da **depressione maggiore** (MD) e che non presentano altre malattie, hanno pathway/vie infiammatorie attivate che si manifestano con un **aumento di citochine pro-infiammatorie, chemiochine e molecole di adesione** (Krishnadas e Cavanagh, 2012; Zunszain et Al, 2012);
2. tra i pazienti **affetti da malattie infiammatorie** che riguardano il sistema nervoso centrale o quello periferico c'è **una maggiore prevalenza di MD**;
3. i pazienti **trattati con citochine presentano un aumentato rischio di sviluppare la depressione maggiore**.

**I pazienti con MD presentano alterati livelli di marker infiammatori sia a livello ematico che liquorale**. In particolare, le alterazioni della proteina reattiva C e delle citochine *tumour necrosis factor* (TNF)- $\alpha$  ed interleuchina (IL)-6 sono state confermate da due recenti metanalisi (Liu et Al, 2012; Dowlati et Al, 2010).

E' interessante notare che le anomalie descritte vengono in parte normalizzate da terapie con antidepressivi, confermando così il ruolo delle molecole infiammatorie nello sviluppo e nella progressione della malattia (Hannestad et Al, 2011). Questi risultati tuttavia, **non sono sufficienti a ritenere la MD primariamente una malattia "infiammatoria" perché l'infiammazione di per sé non è né necessaria né sufficiente per lo sviluppo dell'MD**. L'evidenza che alterazioni immunitarie/infiammatorie siano presenti anche in altre condizioni psichiatriche come la schizofrenia complica ulteriormente la comprensione del ruolo del sistema immune nell'MD. Le ipotesi più plausibili sono indicate nel Box 1.

#### **Box 1 - infiammazione, dolore e depressione**

E' verosimile che l'infiammazione e i suoi mediatori giochino un ruolo più **subdolo** agendo sia come **fattore precipitante**, cioè come trigger di una cascata di eventi che porta allo sviluppo di un "fenotipo depressivo", sia come **fattore perpetuante** che ostacola il recupero fisiologico dell'organismo.

### Segue Box 1 - infiammazione, dolore e depressione

Raison e Miller (Raison & Miller, 2011) hanno descritto un “super-network” relativo agli elementi della risposta immunitaria che sono amplificati, delineando anche i meccanismi attraverso i quali l’infiammazione porta allo sviluppo del fenotipo depressivo.

Tra questi sono inclusi:

- insensibilità al feedback inibitorio dei glucocorticoidi;
- ridotta attività del sistema parasimpatico;
- ridotta produzione del *brain derived neurotrophic factor* (BDNF) ed altri fattori trofici;
- aumentata attività della corteccia cingolata anteriore;
- ridotto volume dell’ippocampo.

Le alterate risposte infiammatorie presenti nella MD possono essere scatenate non solo da stimoli patogeni, ma anche dai processi infiammatori sterili – nel senso di non provocati da agenti patogeni come batteri, virus o altri – come quelli conseguenti a grave o persistente stress.

C’è oramai un generale consenso nel ritenere **lo stress psicosociale** un fattore precipitante la comparsa della sintomatologia depressiva. E non c’è nulla di più stressante di provare un dolore cronico e sentirsi etichettate come “malate immaginarie”, cui va aggiunta la possibile crescente aggressività dell’ambiente familiare e/o professionale, quando i clinici etichettano il dolore come “inventato”, “psicogeno”, “tutto nella sua testa”. Inoltre fattori psicosessuali, ma anche pregresse violenze e abusi (Graziottin, 2011) possono creare un’attivazione cronica del sistema dello stress con attivazione del sistema immunitario, iperproduzione di citochine pro-infiammatorie, dolore psicoemotivo con somatizzazioni, e depressione.

**I fattori stressogeni, oltre a stimolare l’insorgenza di processi infiammatori, aumentano la reattività dell’asse ipotalamo-ipofisi-surrene (HPA), evento caratteristico anche della DM.** L’iperattività dell’asse HPA nella DM è deducibile anche dagli elevati livelli di cortisolo circolante e dall’incapacità del desametazone di sopprimere la sintesi del cortisolo nei pazienti con DM.

**Stimoli infiammatori e stress** possono, dunque, attivare processi comuni in cui le citochine provocano una disregolazione di diversi fattori trofici, come brain derived neurotrophic factor (BDNF), fibroblast growth factor-2 (FGF-2), macrophage migration inhibitory factor (MIF) ed eritropoietina (EPO). Il risultato di questa disregolazione è lo sviluppo dei disordini depressivi così come di malattie cardiache, diabete, malattie autoimmunitarie e depressione poststroke, tutte condizioni che presentano una levata comorbidità con la DM (Anisman e Hayley, 2012).

A sostegno della rilevanza dei processi infiammatori nei disordini depressivi sono le evidenze relative all’insorgenza di una **sintomatologia depressiva nel 50% di pazienti sottoposti a somministrazione terapeutica cronica di interferone (IFN)-α** (Raison et Al, 2006). E’ stato ipotizzato che durante il trattamento antivirale con IFN-α l’aumento dei processi infiammatori attivati dallo stress psicosociale favorisca l’insorgenza della sintomatologia depressiva. In particolare, il trattamento con IFN-α è associato a un aumento di citochine pro-infiammatorie ematiche e liquorali come la molecola di adesione cellulare intercellulare ICAM-1, le interleuchine IL-1, IL-6, IL-8, la *monocyte chemotactic protein-1* (MCP-1) e il TNF-α, ed i corrispondenti recettori solubili.

E' importante sottolineare che **il trattamento con IFN- $\alpha$  provoca un'alterazione delle citochine in tutti i pazienti trattati, tuttavia nei pazienti che sviluppano il fenotipo depressivo sono significativamente più pronunciate** (Zunszain et Al, 2012). Inoltre, IFN- $\alpha$  induce un progressivo **aumento della produzione di cortisolo durante il giorno**, accompagnato da una riduzione della risposta del cortisolo al risveglio (Wichers et Al, 2007). Infine, la depressione che si sviluppa in seguito a trattamento con (IFN)- $\alpha$  è associata ad aumenti dei livelli serali di cortisolo e conseguente **appiattimento del ritmo del cortisolo** (Raison et Al, 2006).

### **Cellule immunocompetenti che pilotano i processi infiammatori nei disordini depressivi.**

L'attivazione dell'immunità innata è ritenuta responsabile dei processi infiammatori presenti nei pazienti con DM. Tra le cellule immunitarie, due tipologie di cellule sembrano essere principalmente implicate nello sviluppo dell'infiammazione e della neuroinfiammazione. Sono:

- A. i mastociti, responsabili soprattutto dell'infiammazione periferica;
- B. la microglia, artefice principale dell'insorgenza dei processi di neuroinfiammazione.

#### **A. Mastociti, infiammazione periferica, dolore e depressione**

I mastociti sono cellule presenti in tutti i tessuti dell'organismo. L'attivazione mastocitaria non solo aggrava la risposta immunitaria allergica ma gioca un ruolo chiave nell'immunità innata ed adattativa (Anand et Al, 2012). In seguito a stimolazione, **i mastociti rilasciano mediatori infiammatori, citochine e fattori trofici che innescano e guidano la risposta infiammatoria e il dolore da essa sotteso** (Kinet, 2007; Beghdadi et Al, 2011). I mediatori mastocitari possono direttamente interagire e indurre la risposta di cellule residenti o di cellule neuronali attraverso le terminazioni nervose (Nicol e Vasko, 2007; Gri et Al, 2012;) ma possono anche regolare l'infiltrazione di altre cellule immunitarie (Gaudenzio et Al, 2009; Valitutti e Espinosa, 2010).

I mastociti sono oggi considerati i sensori cellulari che sorvegliano il loro ambiente al fine di avviare una risposta fisiologica appropriata, finalizzata a favorire l'infiammazione per la riparazione o, al limite contrario, il processo infiammatorio per prevenire ulteriori danni. La loro disregolazione è per questo associata a molte condizioni patologiche.

**Il coinvolgimento dei mastociti anche nella DM è sostenuta dalle evidenze che il 64% dei pazienti con mastocitosi sistemica indolente è affetto da depressione di grado moderato-grave**, e che la sintomatologia è contrastata da terapie che inibiscono lo sviluppo mastocitario, confermando il coinvolgimento diretto dell'attivazione di queste cellule nella patogenesi della malattia (Moura et Al, 2011; Moura et Al, 2012).

D'altra parte, nel modello di depressione sperimentale indotta dallo stress cronico il **trattamento con l'antidepressivo fluoxetina riduce il reclutamento e l'attivazione mastocitaria** (Chen et Al, 2008). Inoltre, la palmitoiletanolamide, una molecola appartenente alla famiglia delle N-aciletanolammine (mediatori lipidici con proprietà antinfiammatorie, analgesiche e neuroprotettive) e che agisce principalmente attraverso la modulazione delle attività dei mastociti e della microglia, è stata riportata esplicare anche un effetto antidepressivo (Yu et Al, 2011).

Il coinvolgimento dei mastociti nella MD si deduce anche dalle evidenze sul ruolo del mastocita nella fisiopatologia dello stress. E' noto che **i fattori stressogeni**

**alterano le interazioni tra i sistemi endocrino, immunitario e nervoso.** In particolare, in risposta allo stress, neurormoni, neurotrasmettitori e neuropeptidi stimolano una serie di risposte adattative che coinvolgono il sistema immunitario promuovendo sia azioni immunosoppressive che immunostimolanti. **Gli ormoni dell'asse HPA, come il corticotropin-releasing hormone (CRH), sono i protagonisti principali dello stress psicologico.** Il CRH è prodotto dalle cellule neuroendocrine dell'ipotalamo, che causa il rilascio di corticotropina (ACTH) stimolando la produzione, a livello surrenale, di glucocorticoidi come il cortisolo che induce immunosoppressione.

Il CRH viene però secreto anche da numerose cellule anche in periferia dove esprime un **effetto "stressogeno" pro-infiammatorio attraverso i mastociti** (Theoharides et Al, 1998; Kempuraj et Al, 2004; Donelan et Al, 2006) e verosimilmente attraverso l'attivazione diretta dei recettori del CRH (Theoharides et Al, 2004) presenti su queste cellule. D'altra parte, l'istamina prodotta dai mastociti causa un aumento della sintesi del CRH nell'ipotalamo, attivando in questo modo l'asse HPA.

Oltre all'istamina, **altri mediatori mastocitari, quali ad esempio l'IL-6 e l'IL-1, possono causare aumento della secrezione di CRH. Inoltre, le citochine proinfiammatorie mastocitarie possono indurre uno stato di malessere e di depressione che in definitiva aggravano la percezione dello stress e del dolore** (Donelan et Al, 2006).

**Questi risultati chiariscono perché alcune condizioni patologiche sono fortemente influenzate e aggravate dallo stress psicologico, come ad esempio la sindrome del colon irritabile, l'emicrania, la sclerosi multipla e molte manifestazioni patologiche della pelle, quali le dermatiti e le ulcere cutanee, la vestibolite vulvare e la vulvodinia, ma anche l'elevata comorbidità di queste condizioni con la MD.**

E' importante ricordare che anche i mastociti meningeali e cerebrali sono fortemente coinvolti nelle alterazioni associate allo stress. Infatti, il numero di mastociti aumenta nel talamo, nell'ipotalamo e nell'abenula di animali sottoposti a stress da combattimento (Cirulli et Al, 1998) e, in linea con questo risultato, è stato riportato che **lo stress da immobilizzazione induce degranolazione del 70% dei mastociti presenti nella dura madre**, evento associato a un aumento dei livelli di proteasi mastocitaria nel fluido cerebrospinale di tipo I (Theoharides et Al, 1995).

## **B. Microglia e neuroinfiammazione**

Se i mastociti possono essere considerati attori di primo piano nello sviluppo dei processi infiammatori periferici, un ruolo analogo nel midollo spinale e nell'encefalo è svolto dalla **microglia, artefice primaria della neuroinfiammazione cerebrale.** Le cellule microgliali rispondono rapidamente ad ogni stimolo nocivo e la loro attivazione può durare a lungo.

**L'attivazione microgliale è direttamente o indirettamente responsabile della produzione di mediatori pro-infiammatori in grado di alterare la plasticità sinaptica e creare disfunzioni cerebrali favorendo lo sviluppo di numerose malattie cognitive associate a neuroinfiammazione più o meno grave** (Graeber, 2010). Le citochine prodotte funzionano come parti integrate di una rete, influenzandosi reciprocamente e promuovendo la sintesi propria e di altre citochine – incluse TNF- $\alpha$ , IL-1 e IL-6 – in modo da innescare una "cascata" di eventi che, se persistono, determinano alterazioni delle attività neuronali.

**Nello stress, nell'infiammazione cronica e nella depressione l'azione diretta delle citochine sui neuroni può non solo indebolire le connessioni sinaptiche, ma an-**

che provocare una riduzione di funzionalità o addirittura un'atrofia delle cellule nervose interessate.

Il ruolo della neuroinfiammazione nelle malattie psichiatriche come ansia e depressione trova sostegno in un numero crescente di pubblicazioni scientifiche (Raison et Al, 2006; Raison e Miller, 2011; Krishnadas e Cavanagh, 2012).

### **Conclusioni**

Negli ultimi anni sono stati proposti molteplici meccanismi attraverso cui il sistema immunitario può influenzare le attività cerebrali, il comportamento e l'umore. **Le citochine pro-infiammatorie prodotte da processi infiammatori periferici o dalla neuroinfiammazione possono influenzare virtualmente ogni aspetto del funzionamento dei neuroni rilevante per il comportamento**, a partire dal metabolismo dei neurotrasmettitori, le funzioni neuroendocrine, la plasticità sinaptica e i neurocircuiti che regolano l'umore, l'attività motoria, la motivazione, l'ansia e l'allerta.

**Le conseguenze comportamentali di questi effetti del sistema immunitario sul cervello includono la depressione, l'ansia, il senso di affaticamento, il rallentamento psicomotorio, alterazioni del comportamento alimentare di tipo restrittivo, disfunzioni cognitive e alterazione del sonno, che peggiorano lo stato infiammatorio e il dolore ad esso associato, ancor più se divenuto cronico.** Inoltre, una serie di fattori di vulnerabilità tra cui l'invecchiamento, l'obesità e lo stress possono esacerbare il contributo immunologico nelle malattie neuropsichiatriche.

Sebbene la DM non possa essere annoverata tra le malattie primariamente infiammatorie, lo sviluppo di nuove terapie o di adiuvanti alle terapie esistenti non possono non tener conto della presenza dei processi infiammatori tra le caratteristiche fondamentali della malattia. In particolare, potrebbero essere **promettenti terapie volte a normalizzare l'attività delle cellule immunitarie che pilotano i processi infiammatori e neuroinfiammatori, come i mastociti e la microglia.**

La normalizzazione dell'attività dei mastociti e della microglia in condizione di stress può sicuramente concorrere a ridurre la secrezione di CRH indotta dalle citochine infiammatorie e quindi a ridurre la stimolazione per la sintesi ipotalamica di CRH. **Con la normalizzazione delle attività mastocitarie e microgliali potranno anche essere regolati i livelli di fattori trofici, prevenendo i danni neuronali e promuovendo l'omeostasi intersistemica che è alla base della corretta percezione degli stimoli stressogeni e del dolore secondario all'infiammazione.**

## Bibliografia

- Aguglia E, Ravasio R, Simonetti M, Pecchioli S, Mazzoleni F. Use and treatment modalities for SSRI and SNRI antidepressants in Italy during the period 2003-2009. *Curr Med Res Opin.* 2012; 28 (9): 1475-84
- Anand P, Singh B, Jaggi AS, Singh N. Mast cells: an expanding pathophysiological role from allergy to other disorders. *Naunyn Schmiedeberg's Arch Pharmacol.* 2012; 385 (7): 657-70
- Anisman H, Hayley S. Inflammatory factors contribute to depression and its comorbid conditions. *Sci Signal.* 2012; 5 (244): pe45
- Beghdadi W, Madjene LC, Benhamou M, Charles N, Gautier G, Launay P, Blank U. Mast cells as cellular sensors in inflammation and immunity. *Front Immunol.* 2011; 2: 37
- Chen ZH, Xiao L, Chen JH, Luo HS, Wang GH, Huang YL, Wang XP. Effects of fluoxetine on mast cell morphology and protease-1 expression in gastric antrum in a rat model of depression. *World J Gastroenterol.* 2008; 14 (45): 6993-8
- Cirulli F, Pistillo L, de Acetis L, Alleva E, Aloe L. Increased number of mast cells in the central nervous system of adult male mice following chronic subordination stress. *Brain Behav Immun.* 1998; 12 (2): 123-33
- Donelan J, Boucher W, Papadopoulou N, Lytinas M, Papaliodis D, Dobner P, Theoharides TC. Corticotropin-releasing hormone induces skin vascular permeability through a neurotensin-dependent process. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 2006; 103 (20): 7759-64
- Dowlati Y, Herrmann N, Swardfager W, Liu H, Sham L, Reim EK, Lanctôt KL. A meta-analysis of cytokines in major depression. *Biol Psychiatry.* 2010; 67 (5): 446-57
- Gaudenzio N, Espagnolle N, Mars LT, Liblau R, Valitutti S, Espinosa E. Cell-cell cooperation at the T helper cell/mast cell immunological synapse. *Blood.* 2009; 114 (24): 4979-88
- Graeber MB, Streit WJ. Microglia: biology and pathology. *Acta Neuropathol.* 2010; 119 (1): 89-105
- Graziottin A. Psychogenic causes of Chronic Pelvic Pain and impact of CPP on psychological status. In: Vercellini P. (Ed). *Chronic pelvic pain*, Blackwell Publishing, Oxford, UK, 2011, p. 29-39
- Gri G, Frossi B, D'Inca F, Danelli L, Betto E, Mion F, Sibilano R, Pucillo C. Mast cell: an emerging partner in immune interaction. *Front Immunol.* 2012; 3: 120
- Hannestad J, Dellagioia N, Bloch M. The effect of antidepressant medication treatment on serum levels of inflammatory cytokines: a meta-analysis. *Neuropsychopharmacology* 2011; 36: 2452e9
- Herbert TB, Cohen S. Depression and immunity: a meta-analytic review. *Psychol Bull.* 1993; 113 (3): 472-86
- Kempuraj D, Papadopoulou NG, Lytinas M, Huang M, Kandere-Grzybowska K, Madhappan B, Boucher W, Christodoulou S, Athanassiou A, Theoharides TC. Corticotropin-releasing hormone and its structurally related urocortin are synthesized and secreted by human mast cells. *Endocrinology.* 2004; 145 (1): 43-8
- Kinet JP. The essential role of mast cells in orchestrating inflammation. *Immunol Rev.* 2007; 217: 5-7
- Krishnadas R, Cavanagh J. Depression: an inflammatory illness? *J Neurol Neurosurg Psychiatry.* 2012; 83 (5): 495-502
- Liu Y, Ho RC, Mak A. Interleukin (IL)-6, tumour necrosis factor alpha (TNF- $\alpha$ ) and soluble interleukin-2 receptors (sIL-2R) are elevated in patients with major depressive disorder: a meta-analysis and meta-regression. *J Affect Disord.* 2012; 139 (3): 230-9
- Moura DS, Sultan S, Georgin-Lavialle S, Pillet N, Montestruc F, Gineste P, Barete S, Damaj G, Moussy A, Lortholary O, Hermine O. Depression in patients with mastocytosis: prevalence, features and effects of masitinib therapy. *PLoS One.* 2011; 6 (10): e26375
- Moura DS, Sultan S, Georgin-Lavialle S, Barete S, Lortholary O, Gaillard R, Hermine O. Evidence for cognitive impairment in mastocytosis: prevalence, features and correlations to depression. *PLoS One.* 2012; 7 (6): e39468
- Nicol GD, Vasko MR. Unraveling the story of NGF-mediated sensitization of nociceptive sensory neurons: ON or OFF the Trks? *Mol Interv.* 2007; 7 (1): 26-41
- Raison CL, Capuron L, Miller AH. Cytokines sing the blues: inflammation and the pathogenesis of depression. *Trends Immunol.* 2006; 27 (1): 24-31
- Raison CL, Miller AH. Is depression an inflammatory disorder? *Curr Psychiatry Rep.* 2011; 13 (6): 467-75
- Theoharides TC, Spanos C, Pang X, Alferes L, Ligris K, Letourneau R, Rozniecki JJ, Webster E, Chrousos GP. Stress-induced intracranial mast cell degranulation: a corticotropin-releasing hormone-mediated effect. *Endocrinology.* 1995; 136 (12): 5745-50
- Theoharides TC, Singh LK, Boucher W, Pang X, Letourneau R, Webster E, Chrousos G. Corticotropin-releasing hormone induces skin mast cell degranulation and increased vascular permeability, a possible explanation for its proinflammatory effects. *Endocrinology.* 1998; 139 (1): 403-13

Theoharides TC, Donelan JM, Papadopoulou N, Cao J, Kempuraj D, Conti P. Mast cells as targets of corticotropin-releasing factor and related peptides. *Trends Pharmacol Sci.* 2004; 25 (11): 563-8

Valitutti S, Espinosa E. Cognate interactions between mast cells and helper T lymphocytes. *Self Nonself.* 2010; 1 (2): 114-122

Wichers MC, Kenis G, Koek GH, Robaey G, Nicolson NA, Maes M. Interferon-alpha-induced depressive symptoms are related to changes in the cytokine network but not to cortisol. *J Psychosom Res.* 2007; 62 (2): 207-14

Wittchen HU. The burden of mood disorders. *Science.* 2012; 338 (6103): 15

Yu HL, Deng XQ, Li YJ, Li YC, Quan ZS, Sun XY. N-palmitoylethanolamide, an endocannabinoid, exhibits antidepressant effects in the forced swim test and the tail suspension test in mice. *Pharmacol Rep.* 2011; 63 (3): 834-9

Zunszain PA, Hepgul N, Pariante CM. Inflammation and Depression. *Curr Top Behav Neurosci.* 2012 May 3. [Epub ahead of print]





**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

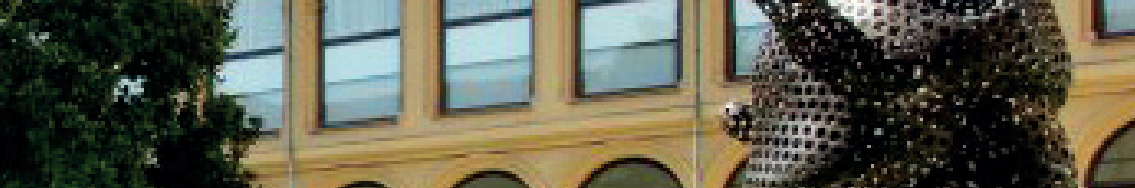
***Atti del Congresso***





# Programma

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