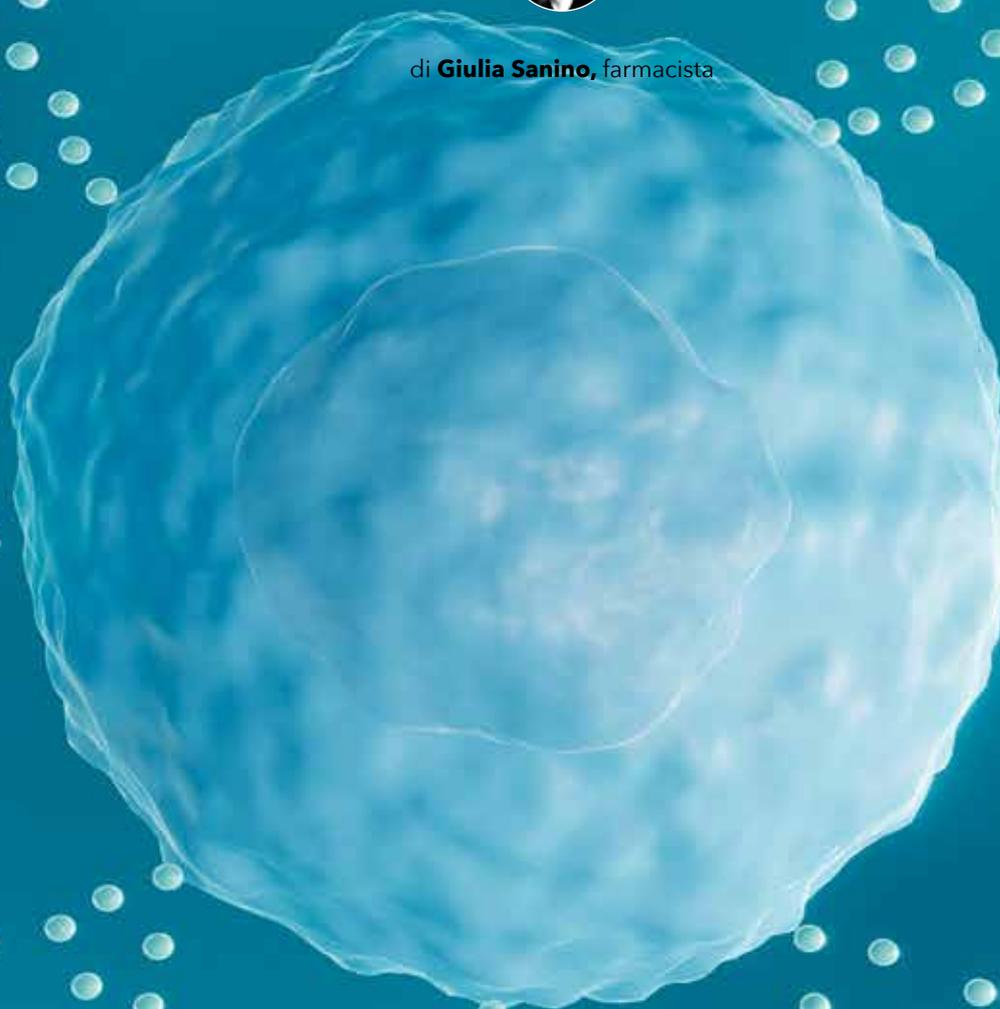


IPERATTIVAZIONE MASTOCITARIA



di **Giulia Sanino**, farmacista



Dopo quella condotta alla vecchia signora Lattoferrina, Giulia Sanino ci propone un'altra intervista impossibile. Questa volta, a svelarci i suoi misteri è il Mastocita, un globulo bianco che ha utili implicazioni nei processi immunitari ma che, quando iperattivato, può causare una serie di problematiche.

Lieta di averla con me, si può presentare?

"Mi chiamo Mastocita, sono un tipo di globulo bianco prodotto dal midollo osseo. So che quando pensate ai globuli bianchi vi vengono in mente tutti i miei parenti e che di me vi ricordate poco, oggi vi aiuterò a capire quanto in realtà io sia più presente nella quotidianità di quanto voi possiate immaginare!".

Diciamo che, quando pensiamo a lei, visualizziamo le allergie, l'asma e l'anafilassi.

"Come giustamente sta sottolineando, gioco un ruolo di primo piano in tutte queste manifestazioni. Mi preme però aggiungere un pezzettino del mio "campo di battaglia", come parte del sistema neuroimmunitario, della difesa contro i patogeni e della funzione stessa della barriera emato-encefalica! Sono un combattente io, me lo lasci dire, aspetto i miei nemici direttamente sul fronte!".

Interessante! Mi racconterebbe allora con un esempio pratico, quali sono gli strumenti che usa in campo?

"Il mio campo di battaglia è il sistema immunitario. I nemici sono i patogeni, le tossine alimentari, i fattori ambientali come pollini e allergeni, gli inquinanti e gli stress in genere.

Quando arriva lo stimolo, ovvero riconosco il nemico attraverso l'antigene, siccome nella mia "armatura" possiedo granuli che rendono anche ben riconoscibile il mio aspetto "a POIS", inizio a DEGRANULARE rilasciando mediatori come l'istamina, i leucotrieni, le prostaglandine, le citochine, le chemochine e la TRIPTASI.

La Triptasi, alzi la mano chi la conosce! Chi di voi farmacisti ha consigliato a pazienti con sintomi da iperattivazione mastocitaria (che poi vi descriverò), di effettuare anche a pagamento un'analisi del sangue per valutare i livelli di triptasi?

Alti livelli di triptasi nel sangue, cari miei, potrebbero indicare se noi mastociti ci stiamo attivando in modo appropriato o meno e potrebbero anche servire per indicare quanti mastociti in quel momento sono presenti, insomma la triptasi è colei che ... CI CHIAMA A RAPPORTO E CI CONTA! Numerosi studi hanno dimostrato che i livelli di istamina e triptasi sono elevati quando c'è un aumento del numero di mastociti prodotti nel midollo osseo, in quanto il nostro organismo sta RISPONDENDO alle sollecitazioni ambientali!. Questa condizione è nota come sindrome da attivazione dei mastociti (MCAS)".

Dunque, voi mastociti fate parte della risposta allergica utile per proteggere dalle minacce che possono provenire dal mondo esterno e da conseguenti lesioni. Qual è, signor Mastocita, il luogo preferito dove voi risiedete?

"Siamo presenti nella maggior parte dei tessuti del corpo umano, soprattutto nel tessuto connettivo, pelle, mucosa e sottomucosa intestinale, sistema cardiovascolare, sistema nervoso e organi riproduttivi".

Prima mi parlava di SINTOMI ben riconoscibili, quando si è in presenza di iperattivazione mastocitaria, mi spiega meglio?

"Partiamo dai miei pois, una volta che vengono degranulati e rilasciano le sostanze di cui parliamo, ovvero istamina, leucotrieni, prostaglandine, citochine e triptasi, assistiamo alla produzione di effetti sia locali che sistemici, quali: aumento della permeabilità dei vasi sanguigni (infiammazione e gonfiore), contrazione dei muscoli lisci (crampi allo stomaco e tachicardia), aumento della produzione di muco (congestione, starnuti,) rush cutanei e reazioni orticarioidi, sindrome da tachicardia posturale ortostatica (POTS = postural orthostatic tachycardia syndrome).

ALTRI SINTOMI DA IPERATTIVAZIONE MASTOCITARIA

- Prurito/Orticaria/Arrossamenti cutanei
- Dolore addominale/Stanchezza cronica
- Diarrea
- Nausea/Vomito/Mal di testa
- Fiato corto
- Ansia/Offuscamento cerebrale (Brain Fog)
- Ipotensione/Palpitazioni cardiache
- Gonfiore/Edema

Avrei una considerazione da porle, riguardo al sempre più crescente numero di soggetti con disturbi che presentano molti dei sintomi sopra elencati. E' possibile che questo possa essere almeno in parte, il risultato del sempre più crescente numero di tossine ambientali, muffe, lieviti e funghi, prodotti chimici, e aggiungerei nanoparticelle tossiche, quali grafene o nanometalli?

"Certo che sì, cara Dottoressa! Lei ha davvero centrato il punto! Ne aggiungerei ancora un paio: farmaci, vaccini, alimenti, ormoni, fattori di stress (fisici o emotivi), freddo, calore, pressione, punture di insetti, tossine correlate alla malattia di Lyme. Ci tengo, però a sottolineare una cosa, per evitare freintendimenti, senza noi mastociti, voi non riuscireste nemmeno a guarire da una semplice ferita, ma, come dice il buon detto "in medio stat virtus", è bene che noi non ci trasformiamo in una forma iperattivata!"

La sindrome da attivazione dei mastociti (MCAS) è una condizione che coinvolge il sistema della pelle, quello gastrointestinale, cardiovascolare, respiratorio e neurologico. Come faccio a riconoscere il campanello d'allarme che mi possa permettere di dare un buon consiglio ad un paziente che mi chiede aiuto?

"Cara Dottoressa Giulia., esistono criteri per la diagnosi di MCAS, deve stare attenta a "intercettare" nella sua anamnesi, sintomi che interessano due o più sistemi quali orticaria, gonfiore, arrossamento, nausea, vomito, diarrea, dolore addominale, pressione bassa, svenimenti, palpitazioni, affanno, occhi rossi, prurito e/o congestione nasale".

Grazie di cuore, mi sta davvero aiutando a comprendere in modo molto più completo le caratteristiche di questo potente strumento che il nostro sistema immunitario mette in campo. Ora mi ricollego ad un caso clinico: una mia cliente, che soffre di CIRS (sindrome di risposta infiammatoria cronica) legata a muffe, lieviti e funghi. Bene la mia domanda è questa: siccome molti dei sintomi che lei mi descrive sono analoghi a quelli appena elencati, è possibile una correlazione tra questa sindrome e quella da iperattivazione mastocitaria?

"Nella CIRS sono presenti valori bassi di MSH (ormone melanotropo). Esiste uno studio molto interessante, pubblicato sulla rivista "Journal of Investigative Dermatology", in cui si afferma che l'alfa-MSH funge da agente immunomodulante durante le reazioni infiammatorie e allergiche della pelle. Inoltre, questo ormone MSH induce apoptosi (morte cellulare) dei mastociti. Se 1+1 fa 2, nella Cirs, essendoci molto poco MSH, ci sono molti mastociti circolanti, perché è inibito il segnale che li degrada".

Dunque, mi faccia capire, sta dicendo che, in caso di CIRS sarebbe utile indagare sui livelli di ormone melanotropo nel sangue e magari, nello stesso prelievo, valutare anche Cromogranina e Tripsina, ovvero i mediatori dei mastociti?

"A mio avviso, assolutamente sì".

BIOTON[®]

ENERGIA NATURALE

#perunavitabuona



Bioton è una linea di integratori pensati per chi ama vivere ogni momento con **vitalità e passione**.
Creati con **ingredienti naturali** ad **azione adattogena** per uomini e donne che cercano
il benessere attraverso l'**equilibrio** della propria **energia fisica e mentale**.

SELLA



QUALITÀ FARMACEUTICA



PRODOTTO IN ITALIA



www.sellafarmaceutici.it • www.bioton.it



biotonsella



bioton_integratori #perunavitabuona

Abbiamo parlato di asma, allergie, reazioni anafilattiche, emicrania, sindrome da fatica cronica, eczemi e forme cutanee orticarioidi, sindromi con problemi neurologici quali brain fog, disturbi dell'umore, sindrome colon irritabile, anche i disturbi autoimmuni potrebbero essere collegati?

"Certo, ormai è risaputo e studiato che malattie quali quelle autoimmuni (tiroidite di Hashimoto, lupus eritematoso sistemico, sclerosi multipla, pemfigoide bolloso, artrite reumatoide e altri), sono associate alla sindrome da iperattivazione mastocitaria. Le aggiungo però anche altre malattie, che di solito pochi associano alla MCAS che sono: CISTITE INTERSTIZIALE, esofagite eosinofila, infertilità (i mastociti nell'endometrio possono contribuire alla endometriosi), reflusso gastroesofageo, celiachia, autismo e FIBROMIALGIA.

Per favore mi indicherebbe i parametri e gli esami laboratoristici in caso di sospetta MCAS?

Andrebbero eseguiti i seguenti test di laboratorio:

- Triptasi sierica (valori di triptasi che mostrano un incremento del 20% + 2 ng/ml).
- Cromogranina A sierica (Livelli elevati possono suggerire MCAS, ma devono prima essere escluse: insufficienza cardiaca, insufficienza renale, tumori neuroendocrini e l'uso di inibitori della pompa protonica).
- Istamina plasmatica.
- PGD2 plasmatica (congelata).
- Eparina plasmatica (congelata) - indicatore molto sensibile e specifico di attivazione dei mastociti.

Tuttavia, a causa del suo rapido metabolismo, difficile da misurare in modo affidabile.

- Esame urine per PGD2 (congelato).
- PGF2a.
- N-metilistamina (misurata con test delle urine di 24 ore per tenere conto della variabilità di liberazione della stessa nel corso della giornata).

LE OPZIONI TERAPEUTICHE

Stabilizzatori naturali	Farmaci anti H1/Anti H2	Farmaci inibitori lucotrieni	Stabilizzanti mastociti
Flavonoidi			
Quercetina Acidi grassi Omega-3 Acido alfa-lipoico N-acetilcisteina (NAC) Donatori di metili (SAME, Metilcobalamina, Metil-folato, Riboflavina)	Fenoxifenadina	Montelukast) Zafirlukast	Disodiocromoglicato Chetotifene Idrossiurea
Vitamina B6	Difenilidramina		
	Cetirizina		
	Loratadina Cimetidina Famotidina		

Starei con lei a parlare ancora per ore, caro signor Mastocita. Parlando di terapie, cosa mi dice?

"Esistono terapie che alleviano solamente sintomatologie ed esistono invece altre soluzioni, anche naturali, che attingono come appena detto dalla natura, per presentare degli stabilizzatori naturali dei mastociti (vedi tabella a lato).

Tra gli stabilizzatori naturali dei mastociti, spiccano i flavonoidi. Quattro tipi di flavonoidi sono stati studiati per uso clinico e comprendono: i polifenoli derivati dal tè, la quercetina e i suoi diversi cugini molecolari, i bioflavonoidi degli agrumi e le proantocianidine che si trovano nell'uva e in alcune specie di pini. La quercetina ha molteplici influenze sulla funzione del sistema immunitario, oltre alla sua più comunemente nota attività di stabilizzazione dei mastociti. Uno studio molto interessante, del 2012, di Zuyi Weng "Quercetin Is More Effective than Cromolyn in Blocking Human Mast Cell Cytokine Release and Inhibits Contact Dermatitis and Photosensitivity in Humans", confronta l'efficacia di quercetina e cromoglicato disodico sui mediatori rilasciati da noi mastociti. Si dimostra dallo studio che entrambi, quercetina e cromoglicato, sono in grado di inibire il rilascio di istamina, PDG2 e leucotrieni. Tuttavia, quercetina è più efficace nell'inibire il rilascio di IL-8 e TNF dai mastociti, essa inoltre inibisce l'attivazione di NF-K B. Quercetina è efficace in modo preventivo, mentre il cromoglicato perde rapidamente il suo effetto. In due studi clinici pilota, in aperto, quercetina ha diminuito significativamente la dermatite da contatto e la fotosensibilità, condizioni della pelle che non rispondono al trattamento convenzionale".

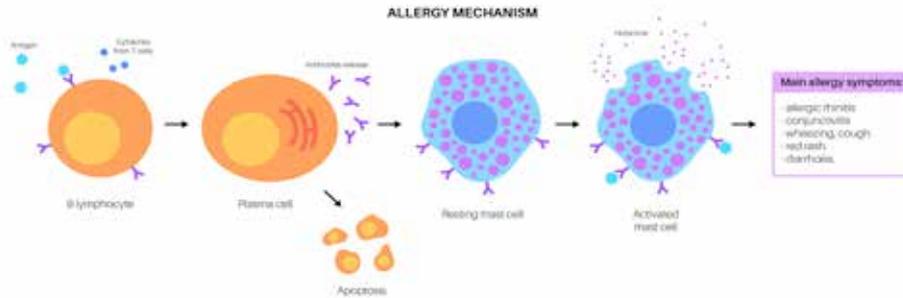
Recentissimamente mi sono imbattuta in uno studio di Folkerts et al, del 2018, dove veniva suggerito che in Paesi occidentali con diete povere di fibre, ci sia un aumento nella prevalenza e manifestazione di allergie e asma. E' stato, infatti, altamente dimostrato che le fibre alimentari influenzano positivamente lo sviluppo di disturbi immunitari, regolando i linfociti B e T e riequilibrano il microbiota.

È interessante comprenderne il legame anche con voi mastociti, che siete i maggiori responsabili della risposta nelle allergie e nell'asma.

"Ora provo a spiegarle cara dottoressa. Noi mastociti, siccome siamo localizzati in prevalenza nell'intestino e nei tessuti vascolarizzati, siamo esposti ad alte concentrazioni di fibre. Gli scienziati, fino ad ora, nello studio di disturbi allergici, eczemi, disturbi da fieno, si sono sempre concentrati sulla risposta dei linfociti B e T, che va benissimo, ma il segreto è invece concentrarsi sulla manifestazione della malattia stessa! La fibra alimentare è formata da carboidrati non digeribili provenienti da polisaccaridi e oligosaccaridi vegetali. Quando raggiungono l'intestino crasso, sono fermentati ad acidi grassi a corta catena dai batteri intestinali. Per questa degradazione è importante il rapporto Firmicutes/Bacteroidetes, laddove i bacterioides riescono a favorire la sintesi di acidi grassi a corta catena partendo dalle fibre, in particolare il butirrato, l'acetato e il propionato".

Ok, fin qui la seguo. Ma cosa c'entrano con i mastociti gli acidi grassi a corta catena e i processi fermentativi intestinali?

"Gli acidi grassi a corta catena riescono ad attivare la trascrizione genica di geni coinvolti sia nel metabolismo che nell'immunità. Dunque, noi mastociti ci troviamo sì nei tessuti vascolarizzati, ma come dicevo prima anche in tessuti in cui il nostro corpo entra in contatto con l'ambiente esterno, ovvero tratto gastrointestinale, vie aeree, e pelle. Le IgE, immunoglobuline E, legandosi alla nostra superficie ci possono attivare. Quando rientreremo in contatto con quello specifico antigene, riconosciuto dalle IgE, inizieremo a degranulare i nostri "Granuli/Pois" in pochi minuti, rilasciando l'istamina, le triptasi e così dicendo. La sequenza di eventi di segnalazione che si susseguono, porta all'attivazione della protein Chinasi C (PKC), MAPK, ERK1 e ERK2. Le chinasi MAPK che attivano la via p38 e la c-Jun sono ben studiate e legano i mastociti alla via dell'infiammazione e dell'apoptosi. In tutto questo intricato labirinto, cosa fanno le fibre?"



Beh, le fibre e gli acidi grassi a corta catena intervengono proprio qui, ovvero riescono a far entrare meno calcio, per cui noi mastociti degranuleremo meno, e inoltre inibiscono la via JNK/p38. Ci sono numerosissimi studi che dimostrano la capacità del butirrato di inibire la degranulazione mastocitaria e il rilascio di istamina e non solo, ma è anche in grado di attivare geni che reprimono a monte la trascrizione genica di TNF e IL-6. (Galli et al, Zhang et al).

Ora vi lancio alcuni suggerimenti che vorrei lasciate "fermentare" dentro di voi. Alcuni funghi medicinali sono ottimi in quanto aumentano la produzione di acidi grassi a catena corta; la quercetina è uno stabilizzatore naturale di noi "mastociti agitati e iperattivi"; e, non so se già lo sapevate, ma il polisaccaride dell'erba medicinale Angelica, riesce a inibire il rilascio di istamina in modo dose dipendente, oltre che interagire con tutte le vie di segnalazione elencate, inibendole".

Mentre lei parlava, ho avuto un flash: i sintomi che lei elencava, sia i disturbi autoimmuni, che la brain fog, stanchezza cronica, insonnia, orticaria, sono sintomi che caratterizzano la SINDROME LONG COVID!

Studio Covid19 da qualche anno ormai, ed è pazzesca l'analogia con la sintomatologia! Non è che la proteina spike possa fungere in qualche modo da antigene/tossina e che possa essere riconosciuta proprio da voi mastociti, iperattivandovi in modo anomalo?! Molto molto tempo fa, sempre qui su Nuovo Collegamento, scrissi un articolo su Covid19 e cute e ciò che mi colpiva era proprio che le manifestazioni orticarioidi e i rush cutanei, compresi geloni (simil Kawasaki) e manifestazioni simil vasculitiche, (alcune farebbero pensare anche a forme autoimmuni come Lupus Eritematosus) soprattutto nei giovani, non rispondevano alle classiche terapie cortisoniche e antistaminiche, come se il rilascio di mediatori fosse davvero davvero enorme!

Mi colpì molto anche che il dottor Gianotti, dermatologo e patologo clinico, avesse identificato il primo paziente Covid già nel settembre del 2019, conservando un referto biotico di una paziente con dermatite atopica, che nel 2019 non era riuscito a classificare, confrontando poi successivamente questo vetrino con le biopsie dei pazienti Covid19 nel 2020, si era reso conto che le caratteristiche erano le stesse! Anche le vie che lei spiegava, sono le stesse che ora molti studi collegano alla fisiopatologia del Covid19, per cui le chiedo un'ulteriore chiacchierata per poter approfondire accuratamente questa possibilità.

"Onorato di poter essere accolto in questa rivista, dove le Informazioni sono sempre nella direzione del continuo aggiornamento, della ricerca di nuovi approcci e nuove strade! Grazie Dottorssa e grazie a Nuovo Collegamento! Nel prossimo numero approfondiremo il ruolo di noi mastociti nei confronti di Spike Protein e Post Covid19! Indagheremo anche il mio ruolo con i miei amici neutrofili e le NETS!".

Bibliografia

- Folkerts Jelle et al. Effect of Dietary Fiber and Metabolites on Mast Cell Activation and Mast Cell-Associated Diseases, *Frontiers in Immunology*, 2018 <https://www.frontiersin.org/article/10.3389/fimmu.2018.01067>
- Anrooij reported that increased mast cell load provided supportive functions for a specific non-airborne exposure. *Mast cell stabilization through tryptase inhibition is a mechanism to consider in providing seasonal support patients.*
- Formica, J.V, Regelson, W. Review of the biology of quercetin and related bioflavonoids. *Food and chemical toxicology.* 1995;33(12):106180. <http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/0278691595000771>. Accessed October 28, 2016.
- <https://mastcell360.com/the-best-post-biotic-butyrates-for-mast-cell-and-histamine-supports/>
- Weng, Zuyi et al. "Quercetin is more effective than cromolyn in blocking human mast cell cytokine release and inhibits contact dermatitis and photosensitivity in humans." *PloS one* vol. 7,3 (2012): e33805. doi:10.1371/journal.pone.0033805

80

1940 | 2020
ANNIVERSARY
CELEBRATION
YEAR

THE STARTING POINT

Siamo il **punto di partenza** per realizzare prodotti che aiutino le persone a **prendersi cura di sé**

La qualità e la continua ricerca di ingredienti innovativi guidano le nostre azioni. Ogni giorno ci impegniamo a garantire **materie prime** in piccoli tagli conformi ai più elevati standard qualitativi, **packaging e strumentazione** per il laboratorio. Condividiamo con i farmacisti la passione per la galenica e li affianchiamo costantemente nello sviluppo di preparazioni personalizzate grazie al nostro servizio di consulenza tecnica e formulativa.



ACEF Spa
Via Umbria, 8/14, 29017
Fiorenzuola D'Arda (PC)
Tel. +39 0523 241911 r.a.

www.acef.it



ACEF Galenica
creiamo nuove opportunità