

Giorn. It. Ost. Gin. Vol. XXIX - n. 5
Maggio 2007

articoli originali

Cistite interstiziale: un nuovo approccio diagnostico e terapeutico

A. MILITELLO, E. LO MAGNO, M. ROMANO, R. GIORDANO, C. NAPOLI, N.C. PLACENTI

RIASSUNTO: Cistite interstiziale: un nuovo approccio diagnostico e terapeutico.

A. MILITELLO, E. LO MAGNO, M. ROMANO, R. GIORDANO, C. NAPOLI, N.C. PLACENTI

La cistite interstiziale è una malattia cronica caratterizzata da dolore vescicale, frequenza e urgenza urinaria. Dato che una definizione univoca non esiste ancora, così come non esistono criteri diagnostici specifici, oggi si parla di sindrome vescicale dolorosa, riservando la diagnosi di cistite interstiziale a una malattia con caratteristiche cistoscopiche e istologiche tipiche.

I pazienti con questo complesso sintomatologico potrebbero avere altre patologie che bisogna escludere attraverso l'esame delle urine, l'endoscopia o altri esami specifici.

Le misure generali e di supporto si sono rivelate di grande importanza, così come l'educazione e l'informazione. La terapia orale con amitriptilina, pentosano polisolfato sodico, antistaminici e analgesici, inclusi i FANS, possono risultare utili. È stata anche provata l'efficacia della somministrazione intravesicale di dimetilsulfossido (DM-SO) e/o dell'eparina. La modulazione neurosacrale rappresenta un'eccitante prospettiva per coloro che non rispondono alla terapia tradizionale; le tecniche chirurgiche continuano ad evolversi e si attendono valutazioni a lungo termine. Le valutazioni sull'efficacia dei trattamenti risultano comunque difficili.

SUMMARY: Interstitial cystitis: a new diagnostic and therapeutic approach.

A. MILITELLO, E. LO MAGNO, M. ROMANO, R. GIORDANO, C. NAPOLI, N.C. PLACENTI

Interstitial cystitis is a chronic disease characterized by bladder pain, frequency and urgency. Because of lack of definition and specific diagnostic criteria terminology today changes towards Painfull Bladder Syndrome (PBS) reserving the diagnosis Interstitial Cystitis (IC) for a disease with typical cystoscopic and histological features yet to be defined.

Patients with this symptom complex should have other pathologies which have to be excluded by examination of the urine, endoscopy or other relevant investigations. General and supportive measures are of great importance as is education and information through the support group network. Oral therapies such as amitriptyline, elmiron, hydroxyzine and analgesics including nonsteroidal anti-inflammatories can be useful. Intravesical dimethyl sulfoxid (DMSO) and/or heparin have proven efficacy. Sacral neuromodulation is an exciting development for those not responsive therapy; the surgical techniques continue to evolve and long-term evaluation is awaited. The evaluation of efficacy of treatment for IC is difficult.

KEY WORDS: Cistite interstiziale - Sindrome vescicale dolorosa - Dolore vescicale - Frequenza/urgenza urinaria.
Interstitial cystitis - Painfull Bladder Syndrome - Bladder pain - Frequency/urgency.

Introduzione

La cistite interstiziale (CI) è una diagnosi clinica primaria basata su sintomi quali dolore vescicale o pelvico e frequenza/urgenza urinaria. La *International Continence Society* (ICS) utilizza il termine di *Painfull*

Bladder Syndrome (PBS), definito come "dolore sovrapubico" di origine vescicale accompagnato da sintomi quali pollachiuria e nicturia, in assenza di altre patologie. La ICS riserva la diagnosi di CI a specifici quadri cistoscopici e istologici senza precisarne le caratteristiche. In questo articolo parleremo di PBS/CI tenendo presente che la CI comprende forme di infiammazione vescicale dimostrabili agli esami strumentali, mentre la PBS si riferisce, in termini generici, al sintomo di dolore localizzato alla regione vescicale. La diagnosi di PBS/CI è spesso basata sull'esclusione di altre patologie vescicali, uretrali, e di patologie a carico di altri or-

Dipartimento di Scienze Microbiologiche
e Scienze Ginecologiche
Sezione di Ginecologia
(Direttore A. Cianci)

© Copyright 2007, CIC Edizioni Internazionali, Roma

gani pelvici. Così come altre malattie senza criteri diagnostici o spiegazioni fisiopatologiche universalmente riconosciuti, sono state proposte innumerevoli teorie che tuttavia non sono riuscite ad aggiungere molto alla definizione e alla comprensione della malattia.

La cistite interstiziale è una malattia vescicale cronica grave responsabile di pollachiuria, nicturia e dolore sovrapubico. La malattia di solito colpisce le donne ed è rara nella razza nera. Le colture urinarie risultano costantemente negative e i sintomi non rispondono alla terapia antibiotica. Le ipotesi attuali comprendono una reazione autoimmunitaria contro antigeni vescicali; una carenza dello strato di glicosaminoglicani presente sulla superficie vescicale che consenta a potenziali "tossine" di penetrare attraverso la mucosa; l'infiltrazione e l'attivazione di mastociti con liberazione di istamina e una lesione locale della parete vescicale ad opera di batteri. La diagnosi è di esclusione (devono essere escluse infezioni, cistite da radiazioni, diverticoli uretrali, infezioni da herpes simplex, neoplasie maligne).

Nel 1988 il *National Institute of Diabetes and Digestive and Kidney Diseases* (NIDDK) propone una definizione che comprende: presenza dei sintomi per 9 mesi, età superiore ai 18 anni, frequenza urinaria maggiore di 7 volte/die e almeno un episodio di nicturia e l'esclusione di condizioni quali calcoli, infezioni nei 3 mesi precedenti, herpes genitale attivo, diverticoli uretrali, cancro dell'apparato genito-urinario, esposizione a sostanze chimiche, radiazioni, cistite farmaco-indotta. Inoltre si ha positività per la diagnosi di CI se si utilizzano parametri cistometrici con *first sensation* di almeno 150 ml, capacità inferiore a 350 ml, assenza di contrazioni non inibite, di glomerulazioni o di ulcera di Hunner alla cistoscopia. Questi criteri non sono tutti richiesti per la diagnosi di CI, ma si possono comunque adottare molti di loro. Essi sono considerati criteri restrittivi specialmente nell'impostazione e nella condotta terapeutica. Attualmente c'è un dibattito aperto sul come modificare questi criteri per l'uso clinico e per la ricerca o, in alternativa, per lo sviluppo di un algoritmo diagnostico. La rilevanza dei dati urodinamici, cistoscopici e istologici è relativa a causa della metodologia con cui questi risultati sono ottenuti, che non è standardizzata, per cui è difficile, se non impossibile, comparare gli studi. La più utile definizione di CI ai fini clinici è comunque quella della già citata NIDDK, che prevede criteri di esclusione e inclusione alla diagnosi.

Sintomi

Anche se, come abbiamo detto, la diagnosi di PBS/CI è clinica ed è basata sui sintomi dolore e frequenza/urgenza, non ci sono definizioni o linee guida per determinare quantitativamente i sintomi e per sta-

bilire la diagnosi. In genere il numero di minzioni è di 7-8 nell'arco delle 24 ore, ma è influenzato dalla quantità di liquidi ingeriti e dalla perspiratio cutanea. Le osservazioni sulla frequenza urinaria notturna e diurna possono essere utili ma necessitano di ulteriori valutazioni. Il sintomo urgenza è difficilmente quantificabile. Il dolore è una componente essenziale del PBS/CI. Comunemente, il dolore è descritto come un'ingravescente algia di provenienza vescicale alleviata dallo svuotamento. Oggi si ammette che il dolore può essere di origine vescicale, uretrale, vaginale o rettale. Il dolore può essere inoltre sovrapubico, uretrale, perineale o una combinazione di questi. Non ci sono criteri per la localizzazione, la gravità o le caratteristiche del dolore ad eccezione del fatto che deve essere cronico e non deve avere altre ovvie cause.

Cistoscopia

La cistoscopia mostra zone di mucosa eritematosa con piccoli vasi irradianti da una cicatrice centrale. Da quando le glomerulazioni sono state descritte come emorragie petecchiali (dopo osservazione previa idrodistensione con 70-80 cm di acqua per 1-3 minuti), questa caratteristica è diventata la principale della CI. Ma non tutte le pazienti con PBS/CI hanno glomerulazioni e non tutte le pazienti con glomerulazioni hanno sintomi di PBS/CI. Neanche la presenza o la gravità delle glomerulazioni sono correlate ai sintomi di PBS/CI, anche se la presenza di ulcera di Hunner è significativamente associata a dolore in varie localizzazioni anatomiche ed urgenza urinaria.

Non esistono chiare definizioni di questa entità. Non sono ancora state spiegate le differenze intra- o interindividuali per i pazienti che appartengono allo stesso stadio della classificazione cistoscopica.

Istologia

Le alterazioni istologiche descritte nella PBS/CI includono varie alterazioni delle caratteristiche dell'epitelio, tra cui mucosa sottorilevata che presenta tessuto di granulazione, aumento dei capillari, edema o infiammazione cronica con infiltrazione sottomucosa di linfociti e/o mastcellule ed emorragie della stessa sottomucosa. È stato anche descritto edema del muscolo detrusore, fibrosi tra i fasci muscolari, infiltrazione di mastcellule e miopatia detrusoriale.

Test del potassio

Il test di sensibilità al potassio (PST) è stato introdotto dal Dr. Lowell Parsons ed è stato valutato da numerosi studi clinici condotti dallo stesso Parsons e da altri Autori. Il test consiste in un esame ambulatoriale di base in cui soluzioni di acqua sterile e di KCl vengono istillate sequenzialmente in vescica e al paziente viene chiesto di stimare il grado, l'urgenza e il dolore

prodotto dall'istillazione. L'acqua è usata come controllo per quei pazienti che hanno un'estrema sensibilità al volume. Si ipotizza che gli ioni potassio siano assorbiti in modo anomalo attraverso l'urotelio nella CI. Il potassio stimolerebbe poi le terminazioni nervose della sottomucosa producendo urgenza urinaria e dolore. Questo potrebbe essere usato per identificare le CI che causano dolore pelvico e per impostare una terapia diretta all'urotelio. Nei pazienti in cui è stata diagnosticata una CI, usando i criteri della NIDDK il test è stato positivo in circa il 75-80% dei pazienti.

I controlli asintomatici spesso non hanno alcuna risposta a questo test. Il test non può essere usato per predire un valore positivo in uno spettro di pazienti con sintomi quali dolore pelvico o pollachiuria.

Il PST sembra essere appropriatamente negativo in molte condizioni urologiche, ma c'è un consistente numero di falsi positivi in condizioni che potrebbero essere confuse con CI quali vescica iperattiva e infezioni urinarie.

Urodinamica

I criteri della NIDDK escludono i pazienti con iperattività detrusoriale al riempimento cistometrico per evitare di creare confusione nei trial clinici. Ciò non vuol dire comunque che l'iperattività detrusoriale non può coesistere con la PBS/CI. Nella cistite interstiziale i dati a nostra disposizione dimostrano che i pazienti con PBS/CI che hanno iperattività detrusoriale sono il 14%. Anche se non è noto se i pazienti che hanno contemporaneamente PBS/CI e iperattività vescicale rispondano meglio agli anticolinergici, rispetto ai pazienti con vescica stabile, è in ogni caso ragionevole effettuare una cistometria di riempimento.

Trattamento

Self-care e modifica delle abitudini alimentari

Le *self-care* sono delle tecniche che il paziente può utilizzare per ridurre la severità dei sintomi. È inoltre fondamentale la modifica delle abitudini alimentari. Queste si sono rivelate utili in alcuni pazienti con CI.

Fisioterapia

La fisioterapia del pavimento pelvico potrebbe essere un'efficace opzione terapeutica. Il biofeedback e i massaggi muscolari soft potrebbero aiutare a far rilassare i muscoli del pavimento pelvico e quindi a ridurre o eliminare le algie.

Trattamento medico

La teoria del deficit nello strato di glicosaminoglicani (GAG) dell'urotelio come patogenesi della PBS/CI ha condotto a terapie sia orali che intravesci-

cali che si prefiggono la riparazione di questo strato. Il pentosano polisolfato sodico, un analogo dell'eparina disponibile come formulazione orale, è stato largamente utilizzato.

In un sottogruppo di pazienti è stato visto che le mastcellule giocano un ruolo importante nella PBS/CI. In questi pazienti si sono rivelati efficaci i farmaci che bloccano gli effetti dell'istamina, tra cui gli H1 bloccanti come la idrossizina cloridrato.

La presenza dei recettori per i leucotrieni nelle cellule del muscolo detrusore, l'aumento dei livelli urinari di leucotrieni E4 nei pazienti con PBS/CI e la mastocitosi del muscolo detrusore suggeriscono il ruolo di questi mediatori proinfiammatori nella CI.

Uno studio con il *montelukast*, antagonista dei recettori dei leucotrieni D4 ha riportato una significativa riduzione del dolore, della pollachiuria e della nicturia, ma sono necessari studi placebo-controllati. La *L-arginina* è stata proposta nella terapia della PBS/CI.

Altri regimi terapeutici per la CI comprendono l'immunoregolatore *suplatast tosilato* (IPD-1151T), il *metotrexate* e la *ciclosporina*. Tutti questi trattamenti mostrano risultati promettenti, ma sono necessarie conferme in studi clinici controllati. Gli *antidepressivi triciclici*, in particolare l'amitriptilina, sono stati largamente utilizzati per il trattamento primario di pazienti con PBS/CI. Altri trattamenti per il dolore neuropatico cronico, come gli anticonvulsivanti e gli oppioidi possono rivelarsi utili. Il *gabapentin*, viene oggi molto utilizzato nel trattamento del dolore neuropatico e nella PBS/CI. Gli *oppioidi* si sono rivelati efficaci in molte forme di dolore moderato e severo. Anche se non dovrebbero essere la prima scelta terapeutica nel trattamento delle sindromi dolorose croniche, potrebbero rivelarsi utili se gli analgesici minori falliscono.

Trattamento intravesicale

Il *dimetilsolfossido* (DMSO) è stato usato da molti anni nel trattamento della CI. Il meccanismo d'azione del DMSO consiste nella sua capacità di venir rilasciato dalla parete vescicale, di indurre il rilascio di sostanza P dall'urotelio e inoltre di stimolare la degranolazione delle mastcellule. Trial clinici, tra cui uno randomizzato e controllato, dimostrano la sua efficacia in pazienti con ulcera di Hunner. L'*eparina*, per un'azione antinfiammatoria, ha anch'essa dato benefici in alcuni trial clinici. Il *bacillo di Calmette-Guérin* (BCG) è comunemente usato nel trattamento del cancro vescicale ricorrente e multifocale. La somministrazione intravesicale di *acido ialuronico* ha dimostrato un'azione protettiva nei confronti della superficie vescicale. Si sono istillati in vescica anche la *lidocaina* con *EMDA*, la *capsaicina* e il *resiniferatoxin*, con risultati a volte positivi.

Trattamento chirurgico

Sono stati proposti diversi tipi di interventi chirurgici nel caso di fallimento dei trattamenti conservativi. La distensione vescicale si usa per la diagnosi.

La resezione della parete vescicale e la laser terapia sono riservate a quei pazienti con grandi lesioni infiammatorie (come l'ulcera di Hunner). La cistoplastica vescicale è stata utilizzata per le forme di PBS/CI refrattarie da molti anni, specialmente nei pazienti con contratture vescicali, con risultati più o meno buoni. Altra possibilità di trattamento consiste nella rimozione delle zone patologiche della vescica tramite cistectomia sopra- o sottotrigonale. Una deviazione urinaria con il confezionamento di un'anastomosi ileale è considerata l'ultima opzione terapeutica e deve essere eseguita solo in quei pazienti con CI in cui gli altri trattamenti sono falliti. La cistectomia dovrebbe essere considerata soltanto in caso di persistenza del dolore vescicale.

Neuromodulazione

Recentemente per la CI sono state proposte tecniche di stimolazione nervosa sacrale unilaterale (S3). Peters et al. hanno dimostrato che i pazienti refrattari alle terapie tradizionali rispondono bene alla neurostimolazione sacrale e mantengono il miglioramento dei sintomi dopo l'impianto permanente di un neurogeneratore. Comiter et al. hanno riportato un miglioramento dei sintomi in pazienti con CI tramite l'applicazione di un *Interstim device*. Inoltre dopo la neuromodulazione è stata osservata una normalizzazione dei fattori antiproliferativi urinari e dei valori di concentrazioni urinarie di *EGF-like*.

Obiettivi dello studio

Lo scopo del nostro studio è quello di proporre un nuovo approccio diagnostico e terapeutico, per una patologia, come la cistite interstiziale, che per molti aspetti ancora oggi è poco chiara. La CI è una malattia che compromette gravemente la qualità di vita a causa della pollachiuria cronica e del dolore vescicale.

L'inquadramento dovrebbe comprendere: un'anamnesi dettagliata, un esame obiettivo atto ad escludere malattie neurologiche e ginecologiche; una cistografia

minzionale per escludere alterazioni uretrali; un test uroflussimetrico per escludere la presenza di vescica neurologica, instabilità vescicale o ostruzione dell'efflusso vescicale e per documentare un'instabilità sensitiva. Possono essere indicati consulti specialistici per escludere malattie degli annessi, endometriosi o malattie intestinali o per utilizzare le moderne strategie di controllo del dolore evitando la farmacodipendenza.

Da quando si è compreso che l'eziologia è multifattoriale, sono stati sviluppati diversi regimi terapeutici multimodali. Nel nostro istituto abbiamo utilizzato diverse combinazioni di farmaci, in base agli orientamenti offertici dalla valutazione clinico-strumentale. I successi riscontrati sono stati frequenti.

Conclusioni

La *Painfull Bladder Syndrome* (PBS/CI) è una condizione non ben definita caratterizzata da dolore pelvico vescicale/uretrale spesso accompagnata da frequenza/urgenza urinaria.

La diagnosi è spesso di esclusione. La valutazione di questi pazienti si avvale dell'urodinamica e della cistoscopia in anestesia generale, con l'esecuzione di biopsie vescicali standard. I possibili trattamenti vanno dall'atteggiamento attendistico agli interventi chirurgici maggiori, con deviazioni urinarie e cistectomia. Le condotte terapeutiche appropriate sono poche, così come i trial controllati ad ampio spettro sulle innumerevoli opzioni terapeutiche. Il trattamento primario consiste nell'educazione dei pazienti, nella modifica della dieta, nella fisioterapia e nell'utilizzo di analgesici moderati. Se il trattamento orale si dimostra inadeguato è consigliabile il pentosano polisolfato, gli antistaminici e analgesici più potenti e/o instillazione intravesicale di DMSO, di acido ialuronico e di eparina. I pazienti che presentano esclusivamente dolore devono essere considerati ai primi stadi. Si esegue una resezione chirurgica se è presente l'ulcera di Hunner. Se il trattamento è ancora inefficace la soluzione finale è la deviazione urinaria, che dovrebbe essere seguita da cistectomia se il dolore è ancora presente. Le forme in stadi avanzati con contrattura vescicale dovrebbero essere trattate con cistoplastica.

Bibliografia

1. GILLENWATER JY, WEIN AJ. In: Proceedings of the Summary of the National Institute of Arthritis, Diabetes, Digestive and Kidney Diseases Workshop on Interstitial Cystitis, National Institutes of Health, Bethesda, MD, 28-29 August, 1987. *J Urol* 1988;140:203-6.
2. SIMON LJ, LANDIS R, ERICKSON DR, NYBERG LM. *The Interstitial Cystitis Data Base Study: concepts and preliminary baseline descriptive statistics*. *Urology* 1997;49(Suppl 5A):64-75.
3. KEAY SK, ZHANG C-O, SHOENFELT J, et al. *Sensitivity and specificity of antiproliferative factor, heparin-binding epidermal growth factor as urine markers for interstitial cystitis*. *Uro-*

- logy 2001;57(6 Suppl 1):9-14.
4. HANNO PM, WEIN AJ. *Interstitial cystitis*. Part. II. Urol Clin North. Am 1994;21:136-41.
 5. KOZIOL JA. *Epidemiology of interstitial cystitis*. Urol Clin North Am 1994;21:7-20.
 6. WHITMORE KE. *Self-care regimens for patients with interstitial cystitis*. Urol Clin North Am 1994;21:121-30.
 7. LUKBAN JC, WHITMORE K, KELLOG-SPADT S, et al. *The effect of manual physical therapy in patients diagnosed with interstitial cystitis high-tone pelvic floor dysfunction and sacroiliac dysfunction*. Urology 2001;57(Suppl 6A):121.
 8. PARSONS CL. *The therapeutic role of sulfated polysaccharides in the urinary bladder*. Urol Clin North Am 1994;21:93-9.
 9. JONES CA, NYBERG L. *Epidemiology of interstitial cystitis*. Urology 1997;49(Suppl 5A):2-9.
 10. CHIANG G, PATRA P, LETOURNEAU R, et al. *Pentosan-polysulfate inhibits mast cell histamine secretion and intracellular calcium levels: an alternative explanation of its beneficial effect in interstitial cystitis*. J Urol 2000;164:2119-25.
 11. HWANG P, AUCLAIR B, BEECHINOR D, DIMENT M, EINARSON TR. *Efficacy of pentosan polysulfate in the treatment in interstitial cystitis: a meta-analysis*. Urology 1997;50:39-43.
 12. NICKEL JC, FORREST J, BARKIN J, PAYNE C, MOSBAUGH P. *Safety and efficacy of up to 900 mg/day polysulfate sodium (Elmiron) in patients with interstitial cystitis*. Urology 2001;57(Suppl 6A):122-3.
 13. HANNO PM, BUEHLER J, WEIN AJ. *Use of amitriptyline in the treatment of interstitial cystitis*. J Urol 1989;141:846-8.
 14. THEOHARIDES TC, SANT GR. *Hydroxyzine therapy for interstitial cystitis*. Urology 1997;49(Suppl 5A):108-10.
 15. SASAKI K, SMITH CP, CHUANG YC, LEE JY, KIM JC, CHANCELLOR MB. *Oral gabapentin (neurontin) treatment of refractory genitourinary tract pain*. Tech Urol 2001;7:47-9.
 16. SANT GR, LAROCK DR. *Standard intravesical therapies for interstitial cystitis*. Urol Clin North Am 1994;21:73-83.
 17. PEREZ-MARRERO R, EMERSON LE, FELTIS JT. *A controlled study of dimethyl sulfoxide in interstitial cystitis*. J Urol 1988;140(1):36-9.
 18. PEREZ-MARRERO R, EMERSON LE, MAHARAJH DO, JUMA S. *Prolongation of response to DMSO by heparin maintenance*. Urology 1993;41(1 Suppl):64-6.
 19. PETERS K, DIOKNO A, STEINERT B, et al. *The efficacy of intravesical tice strain bacillus Calmette-Guerin in the treatment of interstitial cystitis: a double-blind, prospective, placebo controlled trial*. J Urol 1997;157(6):2090-4.
 20. PETERS KM, DIOKNO AC, STEINERT BW, GONZALES JA. *The efficacy of bacillus Calmette-Guerin in the treatment of interstitial cystitis: long-term follow-up*. J Urol 1998;159(5):1483-7.
 21. PEEKER R, HAGHSHENO MA, HOLMANG S, FALL M. *Intravesical bacillus Calmette-Guerin and dimethyl sulfoxide for treatment of classic and nonulcer interstitial cystitis: a prospective, randomized double-blind study*. J Urol 2000;164(6):1912-6.
 22. MORALES A, EMERSON L, NICKEL JC, LUNDIE M. *Intravesical hyaluronic acid in the treatment of refractory interstitial cystitis*. J Urol 1996;156:45-8.
 23. LAZZERI M, BENEFORTI P, SPINELLI M, ZANOLLO A, BARBAGLI G, TURINI D. *Intravesical resiniferatoxin for the treatment of hypersensitive disorder a randomized placebo controlled study*. J Urol 2000;164(3 Part 1):676-9.
 24. MAHER CF, CAREY MP, DWYER PL, SCHLUTER PL. *Percutaneous sacral nerve root neuromodulation for intractable interstitial cystitis*. J Urol 2001;165:884-6.

M. Ceccaroni, F. Fanfani, A. Ercoli, G. Scambia

INNERVAZIONE VISCERALE E SOMATICA DELLA PELVI FEMMINILE

Testo atlante di anatomia chirurgica

Presentazione di
L. Bovicelli e S. Mancuso

Volume brossurato
di 128 pagine
f.to cm 21x29
€ 40,00



per acquisti on line www.gruppocic.com



CIC Edizioni Internazionali