

Infiammazione e dolore vescicale

Daniele Grassi

Urologo - Centro di Urologia Funzionale, Urologia Femminile
Hesperia Hospital, Modena

Premessa

Il dolore vescicale dovuto ad infiammazione neurogenica cronica, che viene avvertito durante il riempimento della vescica, ed alcuni Sintomi del Basso Apparato Urinario (**Lower Urinary Tract Symptoms – LUTS**) sono caratteristici delle condizioni denominate “Sindrome del dolore vescicale / Sindrome della vescica dolorosa – Bladder Pain Syndrome (BPS) / Painful Bladder Syndrome (PBS)”, e della “Cistite Interstiziale – Interstitial Cystitis (IC)”.

Per la diagnosi di tali condizioni, devono essere escluse tutte le altre malattie che possano dare una sintomatologia simile, et in primis le infezioni urinarie. Per quanto riguarda le condizioni denominate BPS/PBS, la diagnosi può essere basata unicamente su criteri di esclusione: esame microscopico e colturale dell’urina negativo per infezioni batteriche e micotiche, citologie urinarie negative per cellule uroteliali neoplastiche, diagnostica per immagini, e un’eventuale diagnostica endoscopica dell’apparato urinario negative per altre patologie (Fall et Al, 2010).

Per quanto riguarda, invece, la “Cistite Interstiziale – Interstitial Cystitis (IC)”, la diagnosi è basata sulla esecuzione di una cistoscopia in anestesia con biopsie vescicali, durante la quale viene effettuata una duplice manovra di distensione/svuotamento vescicale per la ricerca di particolari petecchie emorragiche della mucosa vescicale denominate “glomerulations”, che potrebbero comparire al secondo svuotamento. Nell’esame istologico delle biopsie vescicali si effettua una conta mastocitaria che, se risulta > 28 mast-cells / mm², è indicativa di “Cistite Interstiziale – Interstitial Cystitis (IC) (Hanno et Al, 2011).

Obiettivo della presentazione

Fornire gli strumenti per un approccio ragionato all’interpretazione dei sintomi urinari e la spiegazione dei meccanismi patologici e disfunzionali che sono alla base della sindrome dolorosa vescicale.

Risultati

A) Fisiopatologia della sindrome della vescica dolorosa

Sintomi del Basso Apparato Urinario – Lower Urinary Tract Symptoms (LUTS)

Sono prevalenti i **LUTS della fase di riempimento**. In particolare, il sintomo maggiormente indicativo di una condizione di BPS/PBS/IC è rappresentato dalla **comparsa di peso, dolore, bruciore vescicale, e/o uretrale, e/o vaginale, che tende ad aumentare al progressivo riempimento vescicale**, per cui la paziente decide di assecondare precocemente lo stimolo minzionale e di anticipare la minzione, per cercare sollievo a tale discomfort.

Si tratta di vere e proprie modifiche comportamentali, quale quella di limitare e programmare i propri spostamenti in base alla disponibilità di servizi igienici (“toilette mapping”), con forte impatto sulla Qualità della Vita (QoL). Questo sintomo fa riferimento al vocabolo Inglese “Urge”.

Non si tratta, quindi, di urgenza minzionale propriamente detta, intesa come “sensazione di urgente ed improcrastinabile bisogno di urinare, con timore di i possibili fughe involontarie di urina”. Quest’ultimo sintomo fa riferimento al vocabolo inglese “Urgency”, ed alla condizione denominata Sindrome della Vescica Iperattiva – Overactive Bladder Syndrome (OAB). (Abrams et Al, 2010).

Un’attenta anamnesi risulta quindi indispensabile per porre la diagnosi presuntiva di BPS/PBS/IC, come appare evidente leggendo le frasi riferite da Barbara, una paziente di 41 anni con BPS/PBS/IC, che premette di soffrire di “cistite cronica”, anche se con urinocolture negative (Box 1).

Box 1 – “Cosa Dicono le Donne”

Barbara, 41 anni: “Soffro di cistite cronica da molti anni, anche se le urinocolture risultano sempre negative. Sento in continuazione lo stimolo ad urinare e vado in bagno molto spesso. Quando sono in giro devo sempre sapere dove c’è un bagno. Nei viaggi in macchina, ogni sobbalzo mi si ripercuote nella vescica e mi fa male. Mi sembra sempre di avere un pallone, un mattone, un peso alla vescica. Quando mi capita di dovere trattenere la minzione, perché non posso andare in bagno, il peso diventa un bruciore insopportabile che sento alla vescica, e anche alla vagina. Riesco a trattenerla, non mi scappa, ma mi fa tanto male, per cui vado in bagno tutte le volte che posso! Ho dolore nei rapporti, che poi mi scatenano la cistite”.

Patogenesi

La possibile origine infettiva della BPS/PBS/IC è stata lungamente cercata. La presenza di batteri nelle urine deve essere esclusa mediante urinocoltura proprio per soddisfare il criterio diagnostico. Esistono, tuttavia, alcune correlazioni tra la BPS/PBS/IC e la presenza di batteri a livello del basso apparato urinario.

Innanzitutto un dato epidemiologico: i soggetti che nell’infanzia hanno sofferto di infezioni urinarie ricorrenti, con frequente uso di antibiotici, e/o che durante l’adolescenza hanno presentato disfunzioni minzionali, hanno una probabilità di sviluppare una condizione di BPS/PBS/IC nella vita adulta significativamente maggiore rispetto alla popolazione di controllo (Peters et Al, 2009).

In uno studio caso/controllo condotto su 314 donne con diagnosi recente di BPS/PBS/IC, è stato evidenziato che fino al 36% delle pazienti aveva avuto una pregressa, recente, storia di infezioni urinarie; gli autori concludevano, infatti, ipotizzando una possibile connessione tra una pregressa storia di infezioni urinarie ricorrenti, e l’insorgenza di una condizione di BPS/PBS/IC (Warren et Al, 2008).

In uno studio prospettico in cui 100 pazienti con diagnosi di BPS/PBS/IC sono state seguite per 2 anni, si è notato che il 31% di queste aveva il frequente riscontro di urinocolture positive per batteri uropatogeni, anche se il decorso clinico della malattia in queste pazienti non era diverso da quello di altre pazienti con urinocoltura negativa, e l’uso di antibiotici mirati non migliorava i sintomi (Nickel et Al, 2010).

Il fatto di avere urinocolture negative, e di non avere beneficio con l’uso di antibiotici, hanno sempre costituito il cardine su cui basare la convinzione che la BPS/PBS/IC non potesse avere un’origine infettiva batterica. La sorprendente e inquietante scoperta di **meccanismi di “mascheramento e occultamento” dei batteri** viene tuttavia a riproporre, con rinnovata attualità, la domanda se alla base della BPS/PBS/IN non possa invece esserci una possibile origine infettiva batterica nascosta.

La perdita della capsula batterica e la creazione di forme batteriche prive di parete cellulare, denominate *Cell Wall Deficient*, rendono ragione sia dell'impossibilità di evidenziare tali forme su colture, sia dell'inefficacia degli antibiotici la cui azione battericida è legata all'interazione con la capsula batterica. **E' stata dimostrata all'interno di cellule uroteliali provenienti da biopsie vescicali la presenza di materiale genetico 16S rRNA appartenente a batteri Gram-negativi come quelli comunemente riscontrati nelle infezioni urinarie.** Tale materiale genetico, presente nel 29% delle biopsie provenienti da pazienti con BPS/PBS/IC, non era presente in alcuna delle biopsie vescicali del gruppo di controllo (Domingue et Al, 1995, 1996).

L'ipotesi che ci possano essere batteri "nascosti" all'interno delle cellule è stata suffragata dalla scoperta dell'invasione diretta delle cellule uroteliali superficiali della vescica da parte di *Escherichia coli* uropatogeni (UPEC), in grado di formare dei nidi inglobati in un biofilm (Anderson et Al, 2003).

L'origine delle infezioni urinarie ricorrenti (*Recurrent Urinary Tract Infections R-UTI's*) è stata messa in relazione alla presenza di colonie di **Escherichia coli uropatogeni (UPEC)**, indovate all'interno di vacuoli intracellulari, da cui potrebbero essere successivamente mobilizzati a creare una nuova infezione (Eto et Al, 2006).

Gli *Escherichia coli* uropatogeni (UPEC) dotati di pili di tipo 1 sono in grado di superare la barriera costituita dalla mucosa della vescica, invadere le cellule uroteliali, e formare delle colonie batteriche denominate intracellular bacterial communities (IBCs). Tali colonie sarebbero poi in grado di assumere diversi stati di attività: dalla formazione di reservoirs silenti detti quiescent intracellular reservoir (QIR), alla creazione di batteriuria sintomatica asymptomatic bacteriuria (ASB/ABU), fino alla creazione di cistite cronica (Hannan et Al, 2012).

Alla base della BPS/PBS/IC c'è **un iniziale insulto alla vescica che innesca una cascata di reazioni infiammatorie, endocrine, e neurogene.** Un iniziale deficit da consumo dello strato di glicosaminoglicani (GAG's) che costituiscono il rivestimento della parete uroteliale della vescica, denominato "coating", può esporre i sottostanti strati uroteliali all'azione irritante dei soluti urinari (Johansson e Fall, 1990; Anderström et Al, 1989).

A seguito del **danneggiamento della barriera uroteliale**, si possono verificare ulteriori eventi a cascata, con **effetto pro-infiammatorio**: up-regolazione dei recettori B1 per la bradichinina e CB1 per i cannabinoidi (Sánchez-Freire et Al, 2011), aumento dei livelli iNOS (*inducible nitric oxide synthetase*), down-regolazione delle proteine di regolazione delle *tight junctions* (Logadottir et Al, 2004).

In seguito al danneggiamento del coating si può verificare la percolazione tra le cellule uroteliali della parete vescicale di sostanze ad azione infiammatoria, che portano all'attivazione dei mastociti (mast cells). Queste cellule, attraverso fenomeni di "moltiplicazione" del loro numero, di "migrazione" in sede viciniera alle terminazioni nervose e vascolari, e di "iper-degranolazione", **liberano nell'interstizio dell'urotelio una grande quantità di mediatori chimici ad attività pro-infiammatoria**: citochine, ammine vasoattive, enzimi proteolitici, bradichinina, neuropeptidi, Nerve Growth Factor (NGF), triptasi, istamina, serotonina. (Sant et Al, 2007)

L'iperattivazione mastocitaria può portare alla infiammazione neurogenica (*neurogenic inflammation*), caratterizzata dal reclutamento e stimolazione di quote

crescenti delle piccole fibre nervose nocicettive vescicali, le fibre C (Häbler et Al, 1990).

L'eccitazione di tale fibre C in periferia (vescica, nervi pelvici) genera una condizione di **ipereccitabilità centrale midollare**, con tendenza all'auto-mantenimento, denominata "fenomeno dello *wind up*", che si traduce in italiano con "caricare avvolgendo", come avviene, per esempio con la molla di un orologio (Ness e Gebhart, 1990)

Anche a livello centrale midollare, **l'infiammazione neurogenica è mediata da cellule ad azione mastocita-simile, le cellule della microglia**. Infiammazione neurogenica periferica e centrale realizzano il fenomeno denominato "**neural-axial central sensitization**", caratterizzato da tre modalità di alterazione della lettura corticale delle afferenze. Nell'allodinia, stimoli sensitivi non dolorosi vengono invece percepiti come dolorosi; nella iperalgesia, lievi stimoli dolorosi vengono avvertiti come molto dolorosi; nella disestesia, infine, deboli stimoli propriocettivi generano sensazioni sgradevoli (Meyer et Al, 1994).

Un esempio di tali alterazioni sensoriali a livello vescicale è rappresentato proprio dal sintomo principale della BPS/PBS/IC: il dolore vescicale correlato al riempimento dell'organo. Un modesto quantitativo di urina in vescica (es. 150 ml), che in condizioni normali sarebbe letto dalla corteccia cerebrale come "una normale sensazione di iniziale riempimento vescicale", in questa condizione provoca la comparsa di dolore, peso e discomfort alla vescica, con intensificazione al progressivo riempimento vescicale.

Va notato come il dolore presente nella BPS/PBS/IC non sia un dolore nocicettivo acuto, ma un dolore cronico, che ha perso quello scopo di protezione dell'organismo, che il dolore acuto invece possiede. **Il dolore vescicale, da sintomo, diviene malattia esso stesso** (Tripp et Al, 2012).

Nei pazienti che soffrono di BPS/PBS/IC si trovano associate altre comorbidità, con una prevalenza significativamente superiore a quella presente nella popolazione che non soffre di BPS/PBS/IC. **Tali condizioni dolorose, denominate sindromi funzionali somatiche - Functional Somatic Syndromes (FSS's), si riscontrano sia a livello distrettuale pelvico, sia come sindromi sistemiche** (Warren et Al, 2011).

Tra le comorbidità pelviche risultano frequentemente associate la Vestibulite Vulvare (Vulvar Vestibulitis, Vestibular Pain Syndrome) e la Vulvodinia (Dysaesthetic Vulvodinia, Vulvar Pain Syndrome). Tra le comorbidità sistemiche spesso si trovano la Fibromialgia – Fibromyalgia (FM) e la Sindrome dell'Intestino Irritabile – Irritable Bowel Syndrome (IBS) (Reed et Al, 2012; Warren et Al, 2011).

Anche i disordini funzionali del sistema nervoso centrale ed autonomico sono spesso associati alla BPS/PBS/IC: disturbi del sonno, sia dell'addormentamento, sia con risvegli notturni, sensazione di mancato riposo al risveglio, emicrania, Sindrome da Stanchezza Cronica – Chronic Fatigue Syndrome (CFS) (Chelimsky et Al, 2012).

Risultati

B) Trattamento della sindrome della vescica dolorosa

Il trattamento è "plurimodale", e può essere indirizzato a vari livelli della cascata di eventi che si realizzano nella BPS/PBS/IC (Shin e Howard, 2011)

Trattamenti orali

Nel trattamento della iperattivazione mastocitaria si utilizza la Palmitoylethanolamide – PEA, somministrata per os, alla dose di 200-1200 mg al giorno, sia nella formulazione di PEA micronizzata, sia ultra-micronizzata. Si tratta di una sostanza endogena, praticamente priva di effetti indesiderati, che, grazie alla sua azione di regolazione e normalizzazione dell'iperattivazione mastocitaria, possiede il razionale per potere essere considerata una terapia "causale" e non solo "sintomatica" (Cobellis et Al, 2011; Calabrò et Al, 2010; Indraccolo et Al, 2010).

L'Amitriptilina, un antidepressivo triciclico, dotato anche di azione ansiolitica, consente di alleviare il dolore neurogenico, in virtù delle sue azioni di blocco dei recettori per l'acetilcolina, inibizione del re-uptake di serotonina e noradrenalina, blocco dei recettori H1 (Hanno et Al, 1989). Il dosaggio varia da 10 a 100 mg al giorno. Gli effetti indesiderati comprendono secchezza delle fauci, sonnolenza, aumento ponderale (Foster et Al, 2010).

La Idroxizina – Hydroxyzine è un antagonista dei recettori istaminergici H1 che blocca l'attivazione dei mastociti da parte dei neuroni. I possibili effetti indesiderati comprendono sonnolenza e debolezza generalizzata (Theoharides et Al, 1997).

Il Polipentosano polisolfato - Pentosan polysulphate sodium viene utilizzato alla dose di 300-400 mg al giorno, con lo scopo di favorire la ricostituzione dello strato di GAG's della vescica (Davis et Al, 2008).

Nel trattamento del dolore neurogenico si utilizzano farmaci in grado di realizzare una "neuromodulazione farmacologica", quali il Gabapentin ed il Pregabalin. Il Gabapentin è un farmaco anti-epilettico che viene utilizzato con un ampio range di dosaggio, da 300 a 3600 mg al giorno suddivisi in tre somministrazioni (Sasaki et Al, 2001)

Il Pregabalin è un modulatore dei canali del calcio, che viene utilizzato al dosaggio di 150-600 mg suddiviso in tre somministrazioni. E' approvato dall'agenzia statunitense FDA (Federal Drug Administration) per il trattamento della neuropatia diabetica periferica e della nevralgia post-herpetica (Hansen, 2000).

La Quercetina – Quercetin è un bioflavonoide che viene utilizzato come integratore alimentare alla dose giornaliera di 250-500 mg (Katske et Al, 2001).

Trattamenti intravesicali

Il trattamento intravesicale nasce con il proposito di portare alte concentrazioni di principio attivo direttamente a contatto con la mucosa vescicale, in assenza di possibili effetti indesiderati sistemici. I possibili svantaggi sono rappresentati dalla necessità di ripetute cateterizzazioni che possono risultare dolorose, dai possibili rischi di infezione e dai costi.

Sono state utilizzate sostanze ad azione anti-infiammatoria/anti-dolorifica. Il Dimetil-solfossido - Dimethyl sulphoxide (DMSO) è un solvente chimico idrosolubile che possiede azioni analgesiche, anti-infiammatorie, miorelassanti; durante il trattamento conferisce un caratteristico odore di aglio alle secrezioni corporee (Perez-Marrero et Al, 1988).

La Resiniferatossina - Resiniferatoxin (RTX) è un analogo ultrapotente della capsaicina, estratta dal peperoncino rosso, che può ridurre del 50% sia il dolore vesci-

cale, sia la frequenza/urgenza minzionale; la sua instillazione può risultare dolorosa (Lazzeri et Al, 2000; Peng et Al, 2007).

Di grande interesse è l'instillazione in vescica di sostanze favorevoli al ripristino della fisiologica funzione di barriera esercitata dai GAG's della parete vescicale. Tale forma di trattamento, indicato come "GAG's Therapy", viene oggi considerato il fondamento della terapia (Madersbacher et Al, 2012).

Le sostanze utilizzate comprendono: l'Eparina (Kuo, 2001), il Sodio pentosan polisolfato - Pentosan polysulphate sodium, il Condroitinsolfato e l'Acido Jaluronico.

Con il Condroitinsolfato - Chondroitin sulphate è stato riportato un miglioramento dei sintomi nel 73% dei pazienti trattati (Sorensen, 2003).

L'Acido Jaluronico - Hyaluronic acid (hyaluronan) è un proteoglicano naturale che viene utilizzato per ripristinare i GAG's di rivestimento dell'urotelio vescicale. Vengono adottati diversi regimi di trattamento: una instillazione di 40 mg di Ac. Jaluronico alla settimana per 4 settimane, seguite poi da 1 instillazione al mese per 5 mesi, per un totale di 9 instillazioni, oppure una instillazione di 40 mg di Ac. Jaluronico ogni 2 settimane, per un totale di 12 instillazioni. Non sono state dimostrate differenze significative nelle due modalità di trattamento. (Lai et Al, 2012).

Condroitinsolfato, e Acido Jaluronico possono essere usati anche in combinazione con un significativo miglioramento dei sintomi (Cervigni et Al, 2012). Anche a lungo termine, il 50% dei pazienti mantiene i vantaggi della terapia iniziale (Engelhardt, 2011).

Trattamenti operativi

La distensione vescicale in anestesia rappresenta una procedura utile nella diagnosi endoscopica di Cistite Interstiziale – Interstitial Cystitis (IC), mentre non è dimostrata la sua efficacia nella cura (Abrams et Al, 2010).

La resezione trans-uretrale, e i trattamenti di coagulazione e laser - Transurethral resection (TUR) coagulation and laser sono limitati al trattamento delle lesioni vescicali denominate ulcere di Hunner, presenti negli stadi più avanzati della IC (Peeker et Al, 2000).

La iniezione endovesicale di tossina botulinica - Botulinum toxin A (BTX-A) svolge un'azione antinocicettiva sulle vie nervose afferenti di provenienza dalla vescica, con effetti sia sui sintomi, sia sulle evidenze strumentali dell'urodinamica. Si utilizzano da 100 a 200 U di BTX-A, iniettate in sede sottomucosa in 20-30 siti: circa il 70% dei pazienti trattati presenta un miglioramento soggettivo dei sintomi (riduzione della frequenza minzionale diurna e notturna, e del dolore vescicale), e oggettivo all'urodinamica (aumento del volume al primo stimolo minzionale ed alla capacità massima cistometrica) (Smith et Al, 2004)

Gli effetti ottenuti con il trattamento con BTX-A tendono a rimanere stabili nel tempo, in un periodo di follow-up da 1 a 2 anni (Giannantoni et Al, 2010)

Il trattamento in camera iperbarica - Hyperbaric oxygen (HBO) mediante 30 sedute di 100% HBO ha portato a una significativa riduzione dei sintomi nel 70% dei pazienti trattati, dimostrando di essere un trattamento sicuro, anche se dagli alti costi, limitata disponibilità, e che richiede molto tempo (van Ophoven et Al, 2004).

La neuromodulazione-neuromodulation può essere effettuata sia come neuromodulazione sacrale - sacral nerve stimulation (SNS), sia come stimolazione del nervo pudendo - pudendal nerve stimulation (PNS), con miglioramento dei sintomi soggettivi variabile dal 44 al 59% (Peters et Al, 2007).

L'impianto definitivo del neuromodulatore sacrale viene in genere proposto nei casi che hanno un miglioramento maggiore del 50%; in questi casi al follow-up a 5 anni, la percentuale di riposta favorevole era del 72% (Gajewski et Al, 2011).

Trattamenti non farmacologici

Un trattamento di modifiche comportamentali basato sul progressivo allungamento volontario dell'intervallo tra due minzioni successive ha registrato una riduzione del 50% del numero delle minzioni nel 70% dei pazienti (Parsons e Koprowski, 1991).

Pur in assenza di specifiche evidenze scientifiche al riguardo, le modifiche alimentari, spesso a carattere restrittivo, sono molto comuni tra le pazienti che soffrono di BPS/PBS/IC. Esiste una pubblicazione, la "IC-Network Patient Handbook" che fornisce accurate istruzioni su come identificare i cibi che, individualmente, possano peggiorare i sintomi (Osborne et Al, 1999).

Le evidenze scientifiche riguardanti il trattamento con agopuntura risentono delle difficoltà generalizzate di realizzare studi scientifici con criteri occidentali di standardizzazione di trattamento, vista la natura intrinsecamente ed inevitabilmente personalizzata della Medicina Tradizionale Cinese. Sono, tuttavia, riportati alcuni dati che mostrano una significativa efficacia dell'agopuntura nel trattamento sia dei sintomi urinari soggettivi, sia dei dati strumentali oggettivi all'urodinamica (Zheng et Al, 1998).

Con la fisioterapia basata sulla manipolazione trans-vaginale della muscolatura del complesso dell'elevatore dell'ano (massaggi di Thiele), ed eseguita nei pazienti con riscontro di ipertono muscolare pelvico, è stato riportato un miglioramento dei sintomi soggettivi (Oyama et Al, 2004). La stimolazione elettrica intravaginale - Intravaginal electrical stimulation si è dimostrata efficace nel controllare il sintomo dispareunia associato a BPS/PBS/IC (de Oliveira Bernardes e Bahamondes, 2005)

Prevenzione

L'obiettivo più ambizioso è rappresentato dalla possibilità di fare prevenzione.

La **prevenzione primaria** consiste nel poter identificare i soggetti sani che sono a rischio di sviluppare una condizione di BPS/PBS/IC, e ridurre la loro esposizione ai fattori etiologici specifici, fornendo loro, tra l'altro, consigli comportamentali, alimentari, igienici. A questo proposito, vanno tenute in considerazione quelle patologie benigne, come l'endometriosi pelvica e le cistiti batteriche ricorrenti, che assai spesso si ritrovano nella storia pregressa di pazienti con BPS/PBS/IC.

Fare prevenzione secondaria della BPS/PBS/IC significa diagnosticare la malattia in una fase precoce, aumentando così le possibilità di una più rapida guarigione. La battaglia da combattere è quella volta ad abbattere il "muro dei sette anni", che sono quelli che, mediamente, trascorrono dall'inizio dei sintomi al momento in cui viene fatta la diagnosi di BPS/PBS/IC.

Questo risultato va conquistato diffondendo le conoscenze su questa condizione

e aumentando il livello di attenzione nei suoi confronti, per facilitarne la diagnosi più precoce possibile.

Conclusioni

La sindrome della vescica dolorosa/IC è una patologia complessa e invalidante, in cui la cronicizzazione dello stato infiammatorio vescicale si associa a dolore vescicale cronico, alterazioni progressive della citoarchitettura della vescica e sostituzione progressiva del parenchima sano ed elastico con un tessuto cicatriziale progressivamente rigido che compromette le funzioni vescicali, oltre a determinare un dolore che dalla vescica può estendersi agli organi vicini.

Questa sindrome richiede rigore diagnostico e approccio terapeutico multidisciplinare, specialmente quando si vogliono affrontare in parallelo le molteplici comorbidità.

In positivo, proprio l'approccio multidisciplinare, basato su una rigorosa lettura fisiopatologica del ruolo dell'infiammazione vescicale, sembra offrire gli esiti migliori, tanto più quanto la diagnosi è precoce.

Bibliografia

- Abrams P, Andersson KE, Birder L, Brubaker L, Cardozo L, Chapple C, Cottenden A, Davila W, de Ridder D, Dmochowski R, Drake M, Dubeau C, Fry C, Hanno P, Smith JH, Herschorn S, Hosker G, Kelleher C, Koelbl H, Khoury S, Madoff R, Milsom I, Moore K, Newman D, Nitti V, Norton C, Nygaard I, Payne C, Smith A, Staskin D, Tekgul S, Thuroff J, Tubaro A, Vodusek D, Wein A, Wyndaele JJ. Members of Committees; Fourth International Consultation on Incontinence
Anderson GG, Palermo JJ, Schilling JD, Roth R, Heuser J, Hultgren SJ. Intracellular bacterial biofilm-like pods in urinary tract infections. *Science*. 2003 Jul 4; 301 (5629): 105-7
- Anderström CR, Fall M, Johansson SL. Scanning electron microscopic findings in interstitial cystitis. *Br J Urol* 1989 Mar; 63 (3): 270-5
- Calabrò RS, Gervasi G, Marino S, Mondo PN, Bramanti P. Misdiagnosed chronic pelvic pain: pudendal neuralgia responding to a novel use of palmitoylethanolamide. *Pain Med*. 2010 May; 11 (5): 781-4. Epub 2010 Mar 22
- Cervigni M, Natale F, Nasta L, Mako A. Intravesical hyaluronic acid and chondroitin sulphate for bladder pain syndrome/interstitial cystitis: long-term treatment results. *Int Urogynecol J*. 2012 Sep; 23 (9): 1187-92. Epub 2012 May 9
- Chelimsky G, Heller E, Buffington CA, Rackley R, Zhang D, Chelimsky T. Co-morbidities of interstitial cystitis. *Front Neurosci*. 2012; 6: 114. Epub 2012 Aug 10
- Cobellis L, Castaldi MA, Giordano V, Trabucco E, De Franciscis P, Torella M, Colacurci N. Effectiveness of the association micronized N-Palmitoylethanolamine (PEA)-transpolydatin in the treatment of chronic pelvic pain related to endometriosis after laparoscopic assessment: a pilot study. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol*. 2011 Sep; 158 (1): 82-6. Epub 2011 May 23
- Davis EL, El Khoudary SR, Talbott EO, et al. Safety and efficacy of the use of intravesical and oral pentosan polysulfate sodium for interstitial cystitis: a randomized double-blind clinical trial. *J Urol*. 2008 Jan; 179 (1): 177-85
- de Oliveira Bernardes N, Bahamondes L. Intravaginal electrical stimulation for the treatment of chronic pelvic pain. *J Reprod Med* 2005 Apr; 50 (4): 267-72
- Domingue GJ, Ghoniem GM, Bost KL, et al. Dormant microbes in interstitial cystitis. Erratum in: *J Urol* 1996; 155:298. *J Urol* 1995 Apr; 153 (4): 1321-6
- Engelhardt PF, Morakis N, Daha LK, et al. Long-term results of intravesical hyaluronan therapy in bladder pain syndrome/interstitial cystitis. *Int Urogynecol J Pelvic Floor Dysfunct*. 2011 Apr; 22 (4): 401-5
- Eto DS, Sundsbak JL, Mulvey MA. Actin-gated intracellular growth and resurgence of uropathogenic *Escherichia coli*. *Cell Microbiol*. 2006 Apr; 8 (4):704-17
- Fall M, Baranowski AP, Elneil S, Engeler D, Hughes J, Messelink EJ, Oberpenning F, de C Williams AC; European Association of Urology. EAU guidelines on chronic pelvic pain. *Eur Urol*. 2010 Jan; 57 (1): 35-48. Epub 2009 Aug 31. Review
- Foster HE Jr, Hanno PM, Nickel JC, et al. Interstitial Cystitis Collaborative Research Network. Effect of amitriptyline on symptoms in treatment naïve patients with interstitial cystitis/painful bladder syndrome. *J Urol*. 2010 May; 183 (5): 1853-8
- Fourth International Consultation on Incontinence Recommendations of the International Scientific Committee: Evaluation and treatment of urinary incontinence, pelvic organ prolapse, and fecal incontinence. *Neurourol Urodyn*. 2010; 29 (1): 213-40. Review
- Gajewski JB, Al-Zahrani AA. The long-term efficacy of sacral neuromodulation in the management

of intractable cases of bladder pain syndrome: 14 years of experience in one centre. *BJU Int.* 2011 Apr; 107 (8): 1258-6

Giannantoni A, Mearini E, Del Zingaro M, et al. Two-year efficacy and safety of botulinum toxin intravesical injections in patients affected by refractory painful bladder syndrome. *Curr Drug Deliv.* 2010 Jan; 7 (1): 1-4

Häbler HJ, Jänig W, Koltzenburg M. Activation of unmyelinated afferent fibres by mechanical stimuli and inflammation of the urinary bladder in the cat. *J Physiol* 1990; 425: 545-562

Hanno PM, Buehler J, Wein AJ. Use of amitriptyline in the treatment of interstitial cystitis. *J Urol* 1989 Apr; 141 (4): 846-8

Hanno PM, Burks DA, Clemens JQ, Dmochowski RR, Erickson D, Fitzgerald MP, Forrest JB, Gordon B, Gray M, Mayer RD, Newman D, Nyberg L Jr, Payne CK, Wesselmann U, Faraday MM; Interstitial Cystitis Guidelines Panel of the American Urological Association Education and Research, Inc. AUA guideline for the diagnosis and treatment of interstitial cystitis/bladder pain syndrome. *J Urol.* 2011 Jun; 185 (6): 2162-70. Epub 2011 Apr 16

Hannan TJ, Totsika M, Mansfield KJ, Moore KH, Schembri MA, Hultgren SJ. Host-pathogen checkpoints and population bottlenecks in persistent and intracellular uropathogenic *Escherichia coli* bladder infection. *FEMS Microbiol Rev.* 2012 May; 36 (3): 616-48

Hansen HC. Interstitial cystitis and the potential role of gabapentin. *South Med J* 2000 Feb; 93 (2): 238-42

Indraccolo U, Barbieri F. Effect of palmitoylethanolamide-polydatin combination on chronic pelvic pain associated with endometriosis: preliminary observations. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol.* 2010 May; 150 (1): 76-9. Epub 2010 Feb 21

Johansson SL, Fall M. Clinical features and spectrum of light microscopic changes in interstitial cystitis. *J Urol* 1990 Jun; 143 (6): 1118-24

Katske F, Shoskes DA, Sender M, et al. Treatment of interstitial cystitis with a quercetin supplement. *Tech Urol* 2001 Mar; 7 (1): 44-6

Kuo HC. Urodynamic results of intravesical heparin therapy for women with frequency urgency syndrome and interstitial cystitis. *J Formos Med Assoc* 2001 May; 100 (5): 309-14

Lai MC, Kuo YC, Kuo HC. Intravesical hyaluronic acid for interstitial cystitis/painful bladder syndrome: A comparative randomized assessment of different regimens. *Int J Urol.* 2012 Aug 26. doi: 10.1111/j.1442-2042.2012.03135.x. [Epub ahead of print]

Lazzeri M, Beneforti P, Spinelli M, et al. Intravesical resiniferatoxin for the treatment of hypersensitivity disorder: a randomized placebo controlled study. *J Urol* 2000 Sep; 164 (3 Pt 1): 676-9

Logadottir YR, Ehren I, Fall M, et al. Intravesical nitric oxide production discriminates between classic and nonulcer interstitial cystitis. *J Urol* 2004 Mar; 171 (3): 1148-50; discussion 50-1

Madersbacher H, van Ophoven A, van Kerrebroeck PE. GAG layer replenishment therapy for chronic forms of cystitis with intravesical glycosaminoglycans-A review. *Neurourol Urodyn.* 2012 Jul 10. doi: 10.1002/nau.22256. [Epub ahead of print]

Meyer RA, Campbell JN, Raja SN. Peripheral neural mechanisms of nociception In: Wall PD, Melzack R, eds. *Textbook of Pain*. 3rd edn. Edinburgh: Churchill Livingstone, 1994

Ness TJ, Gebhart GF. Visceral pain: A review of experimental studies. *Pain* 1990; 41 (2): 167-234

Nickel JC, Shoskes DA, Irvine-Bird K. Prevalence and impact of bacteriuria and/or urinary tract infection in interstitial cystitis/painful bladder syndrome. *Urology.* 2010 Oct; 76 (4): 799-803

Osborne JH, Manhattan D, Laumann B. IC and Diet. In: Osborne JH, ed. *The Interstitial Cystitis Network Patient Handbook*. Chapter 5. Santa Rosa, CA, USA: The Interstitial Cystitis Network, 1999; pp. 43-62 [access date February 2011]

Oyama IA, Rejba A, Lukban JC, et al. Modified Thiele massage as therapeutic intervention for female patients with interstitial cystitis and high-tone pelvic floor dysfunction. *Urology* 2004 Nov; 64 (5): 862-5

Parsons CL, Koprowski PF. Interstitial cystitis: successful management by increasing urinary voiding intervals. *Urology* 1991 Mar; 37 (3): 207-12

Peeker R, Aldenborg F, Fall M. Complete transurethral resection of ulcers in classic interstitial cystitis. *Int Urogynecol J Pelvic Floor Dysfunct* 2000; 11 (5): 290-5

Peng CH, Kuo HC. Multiple intravesical instillations of low-dose resiniferatoxin in the treatment of refractory interstitial cystitis. *Urol Int* 2007; 78 (1): 78-81

Perez-Marrero R, Emerson LE, Feltis JT. A controlled study of dimethyl sulfoxide in interstitial cystitis. *J Urol* 1988 Jul; 140 (1): 36-9

Peters KM, Feber KM, Bennett RC. A prospective, single-blind, randomized crossover trial of sacral vs pudendal nerve stimulation for interstitial cystitis. *BJU Int.* 2007 Oct; 100 (4): 835-9

Peters KM, Killinger KA, Ibrahim IA. Childhood symptoms and events in women with interstitial cystitis/painful bladder syndrome. *Urology.* 2009 Feb; 73 (2): 2 58-62

Reed BD, Harlow SD, Sen A, Edwards RM, Chen D, Haefner HK. Relationship between vulvodynia and chronic comorbid pain conditions. *Obstet Gynecol.* 2012 Jul; 120 (1): 145-51

Sánchez-Freire V, Blanchard MG, Burkhard FC, et al. Acid-Sensing Channels in Human Bladder: Expression, Function and Alterations During Bladder Pain Syndrome. *J Urol.* 2011 Oct; 186 (4): 1509-16

Sant GR, Kempuraj D, Marchand JE, Theoharides TC. The mast cell in interstitial cystitis: role in pathophysiology and pathogenesis. *Urology.* 2007 Apr; 69 (4 Suppl): 34-40

Sasaki K, Smith CP, Chuang YC, et al. Oral gabapentin (neurontin) treatment of refractory genitourinary tract pain. *Tech Urol* 2001 Mar; 7 (1): 47-9

Shin JH, Howard FM. Management of chronic pelvic pain. *Curr Pain Headache Rep* 2011 Oct; 15 (5): 377-85

Smith CP, Radziszewski P, Borkowski A, et al. Botulinum toxin A has antinociceptive effects in treating interstitial cystitis. *Urology* 2004 Nov; 64 (5): 871-5; discussion 875

Sorensen RB. Chondroitin sulphate in the treatment of interstitial cystitis and chronic inflammatory

disease of the urinary bladder. *Eur Urol* 2003; Suppl 2: 16-8

Theoharides TC, Sant GR. Hydroxyzine therapy for interstitial cystitis. *Urology* 1997 May; 49 (5A Suppl): 108-10

Tripp DA, Nickel JC, Wong J, et al. Mapping of pain phenotypes in female patients with bladder pain syndrome/interstitial cystitis and controls. *Eur Urol* 2012 May 18 (epub ahead of print)

van Ophoven A, Rossbach G, Oberpenning F, et al. Hyperbaric oxygen for the treatment of interstitial cystitis: long-term results of a prospective pilot study. *Eur Urol* 2004 Jul; 46 (1): 108-13

Warren JW, Brown V, Jacobs S, et al. Urinary Tract Infection and Inflammation at Onset of Interstitial Cystitis/Painful bladder Syndrome. *Urology*. 2008 Jun; 71 (6): 1085-90

Warren JW, Wesselmann U, Morozov V, et al. Numbers and types of non bladder syndromes as risk factors for interstitial cystitis/painful bladder syndrome. *Urology*. 2011 Feb; 77 (2): 313-9

Zheng H, Wang S, Shang J, Chen G, Huang C, Hong H, Chen S. Study on acupuncture and moxibustion therapy for female urethral syndrome. *J Tradit Chin Med*. 1998 Jun; 18 (2): 122-7



**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

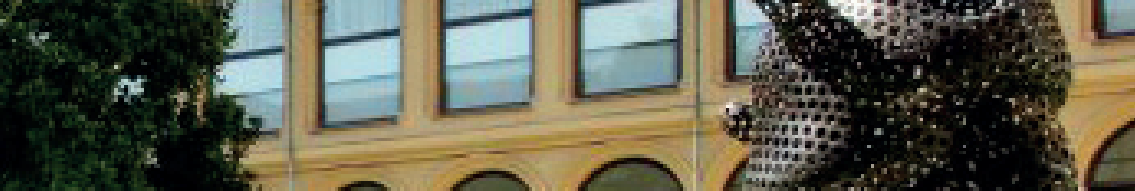
Atti del Congresso





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*