

Dolore vulvare e dolore vescicale

Daniele Grassi

Urologo, Centro di Urologia Funzionale integrata con la Medicina Tradizionale Cinese ed Agopuntura - Hesperia Hospital di Modena, Centri Medici GynePro Bologna

Definizione

La sindrome del dolore vescicale e la cistite interstiziale comprendono uno spettro eterogeneo di disfunzioni, in cui l'infiammazione costituisce un'importante caratteristica solo in una sottopopolazione di pazienti. Al fine di meglio definire tali disfunzioni in tutti i pazienti con dolore vescicale, sono state proposte le denominazioni di "sindrome della vescica dolorosa" (*Painful Bladder Syndrome - PBS*) e di "sindrome del dolore vescicale" (*Bladder Pain Syndrome - BPS*) (Abrams P et al, 2002; vandeMerwe JP et al, 2008).

Ne deriva che con la denominazione di "**cistite Interstiziale**" (*Interstitial Cystitis - IC*) ci si riferisce a una particolare condizione di infiammazione cronica della vescica con aumento della conta dei mastociti nei preparati istologici, mentre con i termini "**sindrome della vescica dolorosa**" e "**sindrome del dolore vescicale**" ci si riferisce a quelle condizioni cliniche caratterizzate dalla presenza di **dolore percepito nella regione vescicale**.

Patogenesi

Vi sono diverse ipotesi riguardo alle cause della BPS/IC, che comprendono: infezioni, infiammazione, meccanismi auto-immuni, difetti dello strato dei glicosaminoglicani (GAG's) con azione protettiva sulla mucosa, ipossia, e meccanismi centrali a carico del sistema nervoso centrale - SNC (Twiss et al, 2007).

Epidemiologia

Nonostante esista una variabilità nei diversi studi sulla prevalenza stimata della BPS/IC, si tende a concordare per **una prevalenza del 17-20%** nella popolazione generale. Si registra **un aumento della prevalenza legato al sesso femminile** e per le donne che abbiano **un parente di primo grado affetto da BPS/IC** (Davis et al, 2015; Stephens-Shields et al, 2016).

Diagnosi

L'anamnesi funzionale è mirata con specifiche domande ai sintomi del basso apparato urinario (*Lower Urinary Tract Symptoms - LUTS*) quali il

“dolore sovrapubico al riempimento vescicale”, che costituisce il sintomo caratteristico di questa condizione. Viene descritto come un dolore in regione sovrapubica, di intensità variabile in relazione al grado di riempimento vescicale, che aumenta progressivamente con il procedere del riempimento vescicale. La paziente decide di anticipare la minzione per cercare sollievo al dolore vescicale: il risultato è un **elevato numero di minzioni giornaliere** (*frequency*) sia diurne, sia notturne. Non si tratta, tuttavia, di urgenza minzionale propriamente detta (*urgency*), intesa come insopprimibile stimolo minzionale, ma di una decisione volontaria di **mingere a scopo antalgico** (*urge to void*).

Il dolore può essere irradiato agli inguini, alla vulva, alla vagina, al retto, al sacro. **Durante la minzione la paziente non avverte bruciore uretrale o vescicale.** Al termine della minzione l'intensità del dolore si riduce, a volte fino alla completa scomparsa, salvo poi ricomparire dopo breve tempo, seguendo il nuovo riempimento vescicale (Fall et al, 1987).

L'esame del sedimento urinario, l'esame colturale delle urine, l'imaging ecografico servono per escludere altre patologie a carico dell'apparato urinario. La cistoscopia, eseguita in anestesia, consente di eseguire l'idrodistensione (osservazione dell'eventuale comparsa sulla mucosa vescicale di “*glomerulations*” e petecchie emorragiche) e le biopsie vescicali. L'esame istologico dovrà essere effettuato con tecniche idonee ad effettuare **la conta dei mastociti presenti a livello dell'interstizio vescicale** (MacDiarmid et al, 2007). La diagnosi di cistite interstiziale può essere supportata dall'uso del test della permeabilità al potassio (Kahn et al, 2010).

Trattamento

Terapie mediche

Vengono considerati trattamenti standard: Polipentosan polisolfato di sodio (PPS), con livello di evidenza 1a, grado di raccomandazione A, e Amitriptilina, con livello di evidenza 1b, grado di raccomandazione A. Gli analgesici hanno livello di evidenza 2b, grado di raccomandazione C, e trovano indicazione per un uso temporaneo, in attesa di ulteriori trattamenti (Homma et al, 2016). Empiricamente vengono utilizzati per os anche composti contenenti acido ialuronico, condroitinsolfato, curcumina, quercetina (Torella et al, 2016).

Trattamenti intravescicali, chirurgici e alternativi

Instillazioni endovesicali di: polipentosan polisolfato (Livello di evidenza, 1b, grado di raccomandazione A), di acido ialuronico (evid. 2B, racc. B), di condroitinsolfato (evid. 2B, racc. B), di dimetilsulfossido (evid. 1B, racc. A), idrodistensione vescicale (evid. 3, racc. C), EMDA: electromotive drug administration, ovvero somministrazione di farmaci elettro-indotta (evid. 3, racc. B), fisiokinesiterapia e riabilitazione funzionale (evid. 3, racc. B) (Dawson e Jamison, 2007; Lym et al, 2016; Fall et al, 2010).

Relazioni tra dolore vescicale e dolore vulvare

La persistenza di infiammazione a livello tissutale periferico induce un cambiamento nelle caratteristiche del dolore, che **da acuto e “nocicettivo” diviene cronico e poi “neuropatico”**. Mentre nel primo caso il sintomo dolore ha una finalità di allerta sul fenomeno infiammatorio, nel secondo caso il dolore neuropatico, espressione dell'**infiammazione neurogenica**, perde questa funzione e diviene **malattia “per se”** (Graziottin et al, 2015).

L'infiammazione neurogenica periferica è associata a un'**alterata funzione mastocitaria**, mentre l'**infiammazione neurogenica centrale** è sostenuta dalle **alterazioni della microglia midollare**.

La convergenza di afferenze pelviche può portare al fenomeno della “sensibilizzazione crociata degli organi pelvici” (*pelvic organ cross-sensitization*). Le afferenze provenienti dai maggiori organi della pelvi, come vescica, uretra, vagina, vulva, colon-retto, sono condotte ai gangli delle radici posteriori dei tratti toraco-lombare e lombo-sacrale attraverso i nervi ipogastrici, splancnici, pelvici e pudendi. Una persistente stimolazione dolorosa afferente con **andamento prodromico** (dalla periferia al centro) proveniente da una area infiammata di un organo pelvico può comportare la creazione di uno stimolo **antidromico** (dal centro alla periferia) con co-sensibilizzazione di un altro organo pelvico di per sé non sede di infiammazione. Ne consegue che l'infiammazione neurogenica e la sensibilizzazione neurogenica possono, per via antidromica, causare alterazioni funzionali a carico di un organo originariamente non interessato da fenomeni infiammatori (Ustinova et al, 2010).

Il fenomeno della **pelvic organ cross-sensitization** è alla base delle **comorbidità** che spesso vengono osservate nella clinica, come associazioni di due o più delle seguenti disfunzioni: dispareunia, vaginismo, endometriosi, vestibolodinia provocata, vulvodinia, sindrome del dolore vescicale, dolore uretrale, cistite interstiziale.

Conclusioni

La presenza di multiple comorbidità, derivanti da meccanismi patogenetici comuni (alterazione dell'attività mastocitaria, infiammazione neurogenica periferica e centrale, fenomeno della *pelvic organ cross-sensitization*) richiede che lo specialista che segue queste pazienti sviluppi un approccio multidisciplinare, attraverso la stretta collaborazione con specialisti di altre discipline, e competenze transdisciplinari, acquisendo quella peculiare sensibilità diagnostica che è propria di ciascuna specialità medica.

Bibliografia

- Abrams P, Cardozo L, Fall M, et al. The standardisation of terminology of lower urinary tract function: report from the Standardisation Subcommittee of the International Continence Society. *Am J Obstet Gynecol* 2002;187:116–26.
- Davis NF, Gnanappiragasam S, Thornhill JA. Interstitial cystitis/painful bladder syndrome: the influence of modern diagnostic criteria on epidemiology and on Internet search activity by the public. *Transl Androl Urol*. 2015 Oct;4(5):506–11
- Dawson TE, Jamison J. Intravesical treatments for painful bladder syndrome/ interstitial cystitis. *Cochrane Database Syst Rev*. 2007 Oct 17;(4):CD006113.
- Fall M, Johansson SL, Aldenborg F. Chronic interstitial cystitis: a heterogeneous syndrome. *J Urol* 1987;137:35–8.
- Fall M, Baranowski AP, Elneil S, Engeler D, Hughes J, Messelink EJ, Oberpenning F, C. de C. Williams A. EAU Guidelines on Chronic Pelvic Pain. *Eur Urol* 57 (2010) 35–48
- Graziottin A, Gambini D, Bertolasi L. Genital and sexual pain in women. *Handb Clin Neurol*. 2015;130:395–412
- Homma Y, Ueda T, Tomoe H, Lin AT, Kuo HC, Lee MH, Oh SJ, Kim JC, Lee KS9. Clinical guidelines for interstitial cystitis and hypersensitive bladder updated in 2015. *Int J Urol*. 2016 Jul;23(7):542–9
- Kahn BS, Tatro C, Parsons CL, Willems JJ. Prevalence of interstitial cystitis in vulvodynia patients detected by bladder potassium sensitivity. *J. Sex Med.* 2010 Feb;7(2 Pt 2):996–1002.
- Lim YN, Dwyer P, Murray C, Karmakar D, Rosamilia A, Thomas E. Long-term outcomes of intravesical dimethyl sulfoxide/heparin/hydrocortisone therapy for interstitial cystitis/bladder pain syndrome. *Int Urogynecol J*. 2016 Dec 16
- MacDiarmid S, Sand P. Diagnosis of Interstitial Cystitis/ Painful Bladder Syndrome in Patients With Overactive Bladder Symptoms. *Rev Urol*. 2007 Winter; 9(1): 9–16
- Stephens-Shields AJ, Clemens JQ, Jemielita T, Farrar J, Sutcliffe S, Hou X, Landis JR; MAPP Research Network. Symptom Variability and Early Symptom Regression in the MAPP Study: A Prospective Study of Urological Chronic Pelvic Pain Syndrome. *J Urol*. 2016 Nov;196(5):1450–1455
- Torella M, Del Deo F, Grimaldi A, Iervolino SA, Pezzella M, Tammaro C, Gallo P, Rappa C, De Franciscis P, Colacurci N. Efficacy of an orally administered combination of hyaluronic acid, chondroitin sulfate, curcumin and quercetin for the prevention of recurrent urinary tract infections in postmenopausal women. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol*. 2016 Dec;207:125–128
- Twiss CO, Kilpatrick L, Triaca V, et al. Evidence for central hyperexcitability in patients with interstitial cystitis. *J Urol* 2007; 177:49.
- VandeMerwe JP, Nordling J, Bouchelouche P, et al. Diagnostic criteria, classification, and nomenclature for painful bladder syndrome/inter- stitial cystitis: an ESSIC proposal. *Eur Urol* 2008;53:60–7.
- Ustinova EE, Fraser MO, Pezzone MA. Cross-Talk and Sensitization of Bladder Afferent Nerves. *Neurourol Urodyn*. 2010; 29(1): 77–81

Alessandra Graziottin e Filippo Murina
(a cura di)

**ATTI E
APPROFONDIMENTI DI FARMACOLOGIA**



Il dolore vulvare dall'A alla Z: dall'infanzia alla post-menopausa

Milano - 7 APRILE 2017

 **Fondazione
Alessandra Graziottin** onlus
PER LA CURA DEL DOLORE NELLA DONNA

www.fondazionegraziottin.org

PROGRAMMA

8.15 – 8.45 Registrazione

8.45 – 9.00 Introduzione e saluti

9.00 – 9.30 Opening lecture

Il dolore vulvare dall'infanzia alla post-menopausa

Alessandra Graziottin (Milano)

Introduce: Filippo Murina (Milano)

9.30 11.50

Mastociti, infiammazione e comorbidità nel dolore vulvare. Specialisti a confronto

Moderatori: Maria Adele Giamberardino (Chieti), Filippo Murina (Milano)

**9.30 – 9.50 Mastociti, infiammazione e comorbidità
nel dolore viscerale**

Maria Adele Giamberardino (Chieti)

9.50 – 10.10 Dolore vulvare e dolore gastrointestinale

Vincenzo Stanghellini (Bologna)

10.10 – 10.30 Dolore vulvare e dolore vescicale

Daniele Grassi (Modena)

10.30 – 10.50 Dolore vulvare e dolore pelvico cronico

Alessandra Graziottin (Milano)

**10.50 – 11.10 Il progetto VU-NET: indagine epidemiologica
multicentrica sul dolore vulvare in Italia**

Dania Gambini (Milano)

Coordinatori Nazionali: Alessandra Graziottin (Milano),

Filippo Murina (Milano)

11.10 – 11.30 Discussione

11.30 – 11.50 Coffee Break

11.50 14.00

Semeiologia del dolore vulvare e diagnosi clinica - Parte 1

Moderatori: Metella Dei (Firenze), Vincenzo Stanghellini (Bologna)

11.50 – 12.10 Nell'infanzia e nell'adolescenza

Metella Dei (Firenze)

12.10 – 12.30 Nelle mutilazioni genitali

Jasmine Abdulcadir (Svizzera)

12.30 – 12.50 Nelle comorbidità dermatologiche

Filippo Murina (Milano)

12.50 – 13.00 Discussione

13.00 – 14.00 Lunch

14.00 15.30

Semeiologia del dolore vulvare e diagnosi clinica - Parte 2

Moderatori: Claudio Crescini (Treviglio), Emmanuele Jannini (Roma)

- 14.00 -14.20 Nel dolore sessuale: dispareunia e vaginismo**
Alessandra Graziottin (Milano)
- 14.20 -14.40 Nel post parto e in puerperio**
Raffaele Felice (Milano)
- 14.40 -15.00 In post-menopausa, dopo tumori e cause iatrogene**
Filippo Murina (Milano)
- 15.00 -15.20 Impatto del dolore vulvare e della dispareunia sulla sessualità maschile**
Emmanuele Jannini (Roma)
- 15.20-15.30 Discussione**

15.30 18.15

Principi e protocolli di terapia del dolore vulvare nell'arco della vita

Moderatori: Alessandra Graziottin (Milano), Ezio Vincenti (Padova)

- 15.30 -15.50 Dolore vulvare e dolore pelvico cronico: contracccezione e strategie terapeutiche**
Alessandra Graziottin (Milano)
- 15.50 -16.10 Fisioterapia nel dolore vulvare**
Arianna Bortolami (Padova)
- 16.10 -16.30 Laser e chirurgia nella terapia del dolore vulvare**
Filippo Murina (Milano)
- 16.30 -16.50 Psicoterapia nel dolore vulvare**
Chiara Micheletti (Milano)
- 16.50 -17.10 Terapia antalgica nel dolore vulvare**
Ezio Vincenti (Padova)
- 17.10 -17.30 Stili di vita e terapia farmacologica del dolore vulvare - Linee Guida**
Alessandra Graziottin (Milano), Filippo Murina (Milano)
- 17.30 -17.45 Discussione**
- 17.45 -18.00 Conclusioni e take home message**
- 18.00 -18.15 Test ECM e chiusura dei lavori**

INDICE

Prefazione e ringraziamenti	pag. 05
Il dolore vulvare nell'infanzia	pag. 08
Mastociti, infiammazione e comorbidità nel dolore viscerale	pag. 12
Dolore vulvare e dolore intestinale	pag. 19
Dolore vulvare e dolore vescicale	pag. 24
Dolore vulvare e dolore pelvico cronico	pag. 28
Vu-NET: il primo progetto italiano per lo studio, la ricerca e la formazione medica sul dolore vulvare	pag. 39
Semiologia del dolore vulvare nell'infanzia e nell'adolescenza	pag. 44
Semiologia del dolore vulvare e diagnosi clinica nelle mutilazioni genitali femminili	pag. 47
Semiologia del dolore vulvare e diagnosi clinica nelle comorbidità dermatologiche	pag. 51
Il dolore sessuale: semeiologia di vaginismo e dispareunia	pag. 56
Semiologia del dolore vulvare e diagnosi clinica nel post parto e in puerperio	pag. 64
Semiologia del dolore vulvare e diagnosi clinica in post menopausa, dopo tumori e cause iatrogene	pag. 70
Impatto del dolore vulvare e della dispareunia sulla sessualità maschile	pag. 74
Dolore vulvare e dolore pelvico cronico: ruolo della contraccettione ormonale con estradiolo valerato e dienogest	pag. 77
Fisioterapia nel dolore vulvare	pag. 85
Laser e chirurgia nella terapia del dolore vulvare	pag. 92
La psicoterapia nel dolore vulvare	pag. 97
Terapia antalgica nel dolore vulvare	pag. 100
Terapia multimodale del dolore vulvare: stili di vita e terapie farmacologiche, riabilitative, antalgiche e chirurgiche	pag. 108