

## Role of inflammation in bladder function and interstitial cystitis

Prof.ssa Alessandra Graziottin

Direttore del Centro di Ginecologia e Sessuologia Medica

H. San Raffaele Resnati, Milano

Grover S, Srivastava A, Lee R, Tewari AK, Te AE.

**Role of inflammation in bladder function and interstitial cystitis**

Ther Adv Urol. 2011 Feb; 3 (1): 19-33

La **cistite interstiziale**, denominata anche sindrome della vescica dolorosa (Painful Bladder Syndrome, PBS) è una condizione di infiammazione cronica della parete vescicale, caratterizzata da dolore pelvico, pressione e senso di disagio, persistente e urgente bisogno di urinare. La definizione clinica prevede che questi sintomi siano presenti da almeno 6 settimane, ma la patologia, in realtà, è **l'ultima fase di un processo infiammatorio** che può essere iniziato anche cinque o sei anni prima.

L'infiammazione riconosce **tre principali fattori predisponenti**: patologie intestinali come la stipsi ostruttiva e la sindrome dell'intestino irritabile, l'ipertono del muscolo elevatore dell'ano e la carenza estrogenica. **Fattori precipitanti** possono invece essere il trauma meccanico determinato dal rapporto sessuale, specialmente in presenza di una carenza estrogenica tale da causare secchezza vaginale, e le infezioni provocate da germi di provenienza fecale, come l'Escherichia Coli e l'Enterococcus foecalis.

Il denominatore comune di queste diverse condizioni cliniche è che **l'infiammazione è mediata dai mastociti**, cellule del sistema immunitario che, degranulandosi, liberano nei tessuti circostanti:

- **i mediatori dell'infiammazione** (bradichinina, fattori vasoattivi, istamina, sostanza P), che causano dilatazione vasale, rossore, edema, calore, e quindi dolore e bruciore locale;
- **serotonina**, importante neuromediatore fra il mastocita e le fibre nervose;
- **sostanze neurotrofiche**, come il fattore di crescita dei nervi (Nerve Growth Factor, NGF), che moltiplicano le terminazioni nervose del dolore, rendendo più intense le sensazioni algiche stesse e creando le premesse per il viraggio del dolore da nocicettivo (segna di danno in corso) a neuropatico (malattia a sé).

Se le cause dell'infiammazione non vengono rimosse tempestivamente, **l'infiammazione stessa si cronicizza** e finisce per ledere in modo persistente le cellule della parete vescicale (urotelio) e della parete del colon (quando l'origine dell'infiammazione sia intestinale). Questo rende le mucose permeabili e, con il concorso del torrente circolatorio, consente **il passaggio dei germi intestinali alla vescica** (traslocazione batterica), generando da ultimo la cistite interstiziale.

Per evitare tutto ciò, è indispensabile agire sui fattori predisponenti ("agonisti") dell'infiammazione, riducendo in parallelo l'iperattivazione mastocitaria, con farmaci "antagonisti" come l'amitriptilina e la quer cetina, e/o farmaci che modulino i recettori cannabinoidi del mastocita.

Questo quadro viene ribadito anche dal recente lavoro di **Sonal Grover e collaboratori**, del Dipartimento di Urologia del Weill Cornell Medical College, Presbyterian Hospital di New York, che sottolineano come:

- tutte le più autorevoli ricerche confermano **il ruolo centrale dell'infiammazione** nella patogenesi della cistite interstiziale;
- la terapia della cistite interstiziale debba essere **multimodale**, proprio per aggredire i diversi fattori predisponenti e precipitanti che la determinano e spezzare il circolo vizioso della cronicizzazione;
- **l'intervento chirurgico** sia riservato solo ai casi refrattari alle altre cure, e alle pazienti che sviluppano patologie irreversibili come la fibrosi.

Il fatto che, in passato, l'infiammazione non fosse riconosciuta come fattore critico della cistite interstiziale era determinato dal fatto che **le tecniche di colorazione** in uso (colorazione di Giemsa, blu di toluidina) non riuscivano a identificare il mastocita. Oggi, con le colorazioni immunoistochimiche, basate su anticorpi che individuano alcune delle sostanze contenute nel mastocita, si è potuto dimostrare che, nei tessuti colpiti dalla cistite interstiziale, si verificano **tre fondamentali eventi infiammatori**:

- aumento del numero di mastociti;
- aumento del numero di mastociti degranulati, ossia attivi;
- aumenta della vicinanza fisica fra mastociti e fibre del dolore, con esacerbazione delle sensazioni algiche.