

# Caratteristiche uroginecologiche di donne con cistite interstiziale/sindrome della vescica dolorosa

B. Gardella\*, M. D. Daccò\*, D. Porru\*\*\*, A. Chiesa\*, R. E. Nappi\*\*, A. Spinillo\*

\*Clinica Ostetrico-Ginecologica IRCCS Fondazione Policlinico San Matteo, Università degli Studi di Pavia, Pavia

\*\*Centro di Ricerca di Medicina Riproduttiva, Unità di Endocrinologia Ginecologica, Dipartimento di Medicina Interna ed Endocrinologia, IRCCS Fondazione Salvatore Maugeri, Università di Pavia, Pavia

\*\*\*Clinica Urologica IRCCS Fondazione Policlinico San Matteo, Università degli Studi di Pavia, Pavia

La Colposcopia in Italia Anno XXII – N. 4 pagg. 15-18

## Introduzione

La cistite interstiziale/sindrome della vescica dolorosa è una patologia cronica e disabilitante ad eziologia sconosciuta, caratterizzata da frequenza urinaria, urgenza, nicturia senso di peso sovrappubico e dolore pelvico (1,2).

La reale prevalenza della patologia varia da 10 a 500 casi su 100000 donne, in base al rigore dei criteri utilizzati per la diagnosi (3,4). La prevalenza di questi sintomi è più alta di quella che era stata stimata in precedenza e sostanzialmente riguarda la qualità della vita e la sessualità (5).

La malattia ha un impatto negativo in svariati aspetti della qualità della vita come la vitalità, la serenità, la voglia stessa di vivere e la salute mentale (6), in più il dolore pelvico cronico, la sintomatologia urinaria e la vulvodinia associata alla IC/PBS spesso portano ai sintomi della depressione.

Recentemente il termine PBS è stato raccomandato per descrivere i casi con sintomi urinari dolorosi che non possono essere inclusi nella definizione più restrittiva di IC (2-4,8)

La vulvodinia è caratterizzata da dolore vulvare di intensità variabile senza una patologia concomitante clinicamente evidente.

La terminologia è stata sviluppata recentemente dalla Società Internazionale sullo Studio delle Patologie Vulvari e raccomanda la classificazione in sottotipi di vul-

vodinia (generalizzata/localizzata e provocata/spontanea) (10) in particolare svariati studi hanno trovato che la prevalenza di IC/PBS tra le pazienti ginecologiche afferenti cliniche per il dolore pelvico cronico, patologie vulvari o endometriosi è più alto dell'aspettato (11). Secondo uno studio Europeo, la diagnosi di IC/PBS è fatta dal Ginecologo nell'8% dei casi (12) al contrario recenti studi sottolineano l'importanza di considerare precocemente la vescica come generatore di sintomi nella valutazione di una paziente ginecologica con disordini sessuali dolorosi e dolore pelvico (13). D'altra parte le caratteristiche dei disturbi ginecologici di donne con IC/PBS confrontate con una popolazione di controllo di età simile non sono ancora state bene studiate.

Una migliore comprensione dei sintomi genitali è importante perché la funzionalità sessuale è il primo indice della qualità della vita in una donna affetta da IC/PBS da lungo tempo (14).

Questo studio mette in comparazione le caratteristiche cliniche ginecologiche includendo informazioni sulla attività sessuale di pazienti con una diagnosi di IC/PBS rispetto a una popolazione di controllo sana.

## Pazienti e Metodi

I casi sono stati reclutati tra le pazienti afferenti l'ambulatorio per il dolore vescicale della Clinica Urologia, IRCCS Fondazione Policlinico San Matteo, Pavia con un monitoraggio registrato con controlli periodici tra le IC/PBS durante il periodo di 1 anno (Gennaio-Dicembre 2006). Durante questo periodo, di 57 donne con una diagnosi di certezza di IC/PBS, 47 (82,5%) hanno accettato di partecipare allo studio.

La diagnosi di IC/PBS è stata posta sulla base dei Criteri del NIDDK (1). In media i sintomi urinari erano iniziati 4,5 anno prima dell'arruolamento allo studio. Le pazienti di controllo sono state reclutate tra donne senza sintomi urinari passati o presenti, che si rivolgevano all'ambulatorio della Clinica Ginecologica dell'IRCCS Fondazione Policlinico San Matteo, Pavia, per effettuare controllo citologico per il Pap-test. Abbiamo reclutato una paziente di controllo della stessa età ( $\pm 1$  anno) per ogni caso reclutato. Tutte le pazienti hanno firmato un consenso informato per partecipare allo studio e lo studio è stato approvato dal Comitato Etico del nostro Dipartimento. Tutte le pazienti hanno compilato un questionario dettagliato contenente informazioni sociodemografiche, cliniche e sessuali. È stato utilizzato anche l'indice della funzione sessuale femminile (FSFI) (15) uno strumento validato per misurare il punteggio della funzione sessuale con punteggi sul desiderio, lubrificazione, eccitazione, orgasmo, soddisfazione e dolore. Abbiamo condotto l'esame ginecologico senza sapere la condizione clinica della paziente (CI / controlli negativi) e abbiamo incluso il Cotton Swab Test per la vulvodinia localizzata e generalizzata, l'esame vulvoscopico, prelievo citologico per Pap-test e microbiologico culturale. Il Cotton Swab test è stato fatto a ore 2,4,6,8,10 e 12. Nei casi di dolore, è stato chiesto alla paziente di quantificare il dolore con un punteggio da 0 (assenza di dolore) a 10 (dolore grave) sulla scala visuoanalogica del dolore (16,17).

## Risultati

L'età media è di  $38,7 \pm 12$  anni tra i casi e  $38,2 \pm 10,5$  anni tra i controlli con più della metà dei soggetti (26 di 47) dei casi e (25 di 47) tra i controlli più giovani di 40 anni. I sintomi urinari principali riportati dalle donne con IC sono: dolore vescicale in 11 pazienti (23.4%) urgenza e frequenza in 24 (51.1%) e una combinazione di questi sintomi in 12 (25.5%).

29(61.7%) delle 47 IC/PBS hanno già ricevuto qualche forma di trattamento intravesicale od orale.

Le donne con una diagnosi di IC sono risultate più educate e hanno riportato un uso più alto di antidepressivi. Un bruciore vaginale spontaneo è stato riportato nel 65.9% (31 di 47) delle pazienti e in 4.2% (2 di 47) dei controlli. Una diagnosi di certezza di endometriosi è stata posta in tre casi (6,4%) e in nessuno dei controlli. IC/PBS ha un effetto profondo sull'attività sessuale. La dispareunia è stata descritta come insopportabile da 15 pazienti (31.9%) e 2 controlli.

Un'astinenza sessuale volontaria di più di 3 anni causata da dolore insopportabile durante i rapporti è stata riscontrata in 12 donne con IC/PBS e in un controllo. Quando l'analisi è stata ristretta alle pazienti più giovani di 40 anni, 7 di 26 pazienti (26.9%) con IC/PBS e nessuno dei 25 controlli hanno riportato una completa impossibilità ad avere rapporti per il dolore e un'astinenza sessuale volontaria

maggiore di 3 anni. La funzione sessuale era significativamente compromessa nelle donne con IC misurata dal punteggio totale dell'FSFI comparato coi controlli.

Ciascun dominio dell'FSFI era significativamente modificato dalla diagnosi in modo particolare lubrificazione e dolore. La percentuale complessiva di candida vulvo vaginale, vaginosi, infezione da HPV e lesioni squamose intraepiteliali riscontrate al pap test sono simili nei casi e nei controlli.

L'infezione con HPV ad alto rischio 16 o 18 è stata identificata in una paziente (2,1%) e 2 controlli (4.25%).

Riscontri vulvoscopici suggestivi di eritema, o atrofia vulvare sono stati significativamente più frequenti nelle pazienti che nei controlli.

La vulvodinia sia localizzata che provocata è stata riportata nell'85,1% delle pazienti (40 di 47) e 6.4% (3 di 47) dei controlli e fortemente correlata all'inattività sessuale e al dolore.

La misura complessiva del punteggio al Cotton Swab Test del dolore provocato era significativamente più alta nelle donne con IC/PBS che nei controlli.

## Discussione

La diagnosi di IC/PBS può essere difficile perché le pazienti presentano spesso sintomi sovrapposti correlati agli organi gastrointestinali, ginecologici e del pavimento pelvico (1,9). Nelle ultime decadi vi è stato un forte dibattito riguardo ai criteri da utilizzare per la diagnosi di IC/ PBS (1,2).

I criteri clinici e cistoscopici pubblicati da NIDDK nel 1988 per gli studi di ricerca sulla IC sono stati utilizzati come standard per la diagnosi. Recentemente questi sono stati criticati per la loro ristrettezza (8,11). Infatti hanno dimostrato che almeno il 60 % delle pazienti che mostravano clinicamente di soffrire di IC/PBS non incontravano i criteri. Comunque i criteri NIDDK hanno alta specificità e hanno efficacia provata nella analisi comparativa dei risultati. In questo studio abbiamo usato questi criteri per escludere alcuna confusione nell'identificazione delle pazienti con IC/PBS, anche se siamo consapevoli che i nostri risultati non possono essere generalizzati a donne con vescica dolorosa diagnosticata con altri metodi.

Data l'alta prevalenza di donne con PBS diagnosticata solo sulla base dei sintomi tra le pazienti ginecologiche affetti ambulatori per malattie vulvari (9,11) la selezione dei casi riportanti le caratteristiche cliniche più che sulla base di riscontri cistoscopici può avere introdotto dei bias di selezione significativi nello studio. Il vantaggio di avere criteri ristretti consiste nell'aver una popolazione omogenea anche se è possibile che queste donne abbiano una forma più severa di malattia vescicale. Come noto tipicamente è richiesto un lungo periodo prima che la diagnosi di IC

sia fatta in molti paesi e questo è il caso anche nella nostra esperienza, come una conseguenza di numerose visite con diversi specialisti dall'inizio dei sintomi. poche pazienti riportavano la vulvodinia all'osservazione iniziale prima che una diagnosi di IC/PBS fosse successivamente fatta. Comunque un bias di selezione dovuto alla durata del tempo dalla diagnosi è poco probabile, perché la vulvodinia appare essere riportata senza correlazione col tempo d'inizio dei sintomi/dolore vescicale.

I nostri risultati mostrano come, rispetto ai controlli, le pazienti con IC/PBS hanno una prevalenza molto maggiore di vulvodinia spontanea e provocata. Il Cotton swab test ha mostrato che la presenza di vulvodinia sia spontanea che provocata (dolore vulvare o clitorideo), ha una distribuzione eterogenea dei trigger points. L'alto numero di riscontri vulvoskopici come lesioni eritematose vestibolari tra le pazienti con dolore consistono nella classica definizione dei criteri per la vestibolodinia. L'alta percentuale di riscontri vulvoskopici e sintomi clinici di vulvodinia nelle donne con una diagnosi cistoscopica di IC/PBS conferma i risultati di studi epidemiologici precedenti tra pazienti ginecologiche afferenti ambulatori per il dolore vulvare o pelvico (11,5). In studi differenti, la prevalenza di malattia della vescica dolorosa era più alta nelle pazienti afferenti cliniche per il dolore vulvare e pelvico rispetto ai controlli (10,11). La forza della associazione tra i sintomi vulvari e vescicali è variabile. Nello studio di Kennedy nel 12% delle pazienti afferenti la clinica per disturbi vulvari contro il 6% dei controlli è stata diagnosticata sindrome della vescica dolorosa sulla sola base dei sintomi urinari. Parson ha trovato che l'85% delle pazienti ginecologiche che si rivolgono a un ambulatorio per il dolore ha un test al potassio positivo cosa che suggerisce una possibile PBS. Queste differenze possono essere spiegate con una carenza di criteri diagnostici unici per la diagnosi di PBS ma non sono senza implicazioni. La prevalenza di vulvodinia in tutta la popolazione è tra il 2 e il 10%, mentre il dolore pelvico raggiunge almeno il 15% delle persone che si rivolgono a un ginecologo (10,17). Se assumiamo che il 70-80% di queste donne abbia anche una PBS, ne consegue che le conseguenze cliniche, psicologiche ed economiche possono essere significative. Date queste incertezze, sembra più logico valutare la prevalenza di dolore vulvare nelle donne con una diagnosi certa di IC/PBS. I nostri dati mostrano come l'85% delle pazienti con una IC/PBS confermata cistoscopicamente, abbia una vulvodinia; nel 32% delle pazienti, il dolore vulvare era grave abbastanza da impedire i rapporti sessuali. Ovviamente questi risultati non possono essere generalizzati con pazienti con diagnosi di IC/PBS effettuata con altri metodi. La diagnosi di endometriosi nei casi è stata concomitante o antecedente la IC e il suo trattamento non modificava significativamente il decorso della IC.

L'associazione di IC/PBS e riscontri soggettivi e oggettivi nella vulvodinia appare biologicamente plausibile. Al mo-

mento la teoria principale di dolore persistente in assenza di una noxa patogena è la sensibilizzazione centrale spinale che segue un danno nervoso, perché meccanismi spinali e periferici sembra che siano l'origine di dolore persistente anche quando il danno sia localizzato in periferia. Studi su modelli animali hanno mostrato il possibile meccanismo di una sensibilizzazione centrale a livello del nucleo dorsale, che è caratterizzato da una risposta aumentata a una attività nocicettiva persistente. Questo tipo di risposta può derivare da una attività prolungata ed intensificata delle fibre C nocicettive, che sensibilizzano i neuroni sensoriali a una attività delle fibre A beta a bassa risposta (28). Fenton mostra che il dolore pelvico associato a livello limbico può servire come modello per spiegare le caratteristiche dei pazienti con dolore pelvico cronico. L'ipotesi è basata su recenti progressi nella comprensione dei meccanismi del dolore nel sistema nervoso centrale e in particolare nel ruolo delle strutture limbiche. Infatti queste disfunzioni limbiche sono manifeste sia in una aumentata sensibilità al dolore delle fibre nervose afferenti dagli organi pelvici (iperalgia) sia come generatore di dolore (allodinia) (Fenton). D'altra parte l'origine biochimica del dolore può essere il risultato di una risposta infiammatoria data dalla evidenza che l'aumento delle citochine infiammatorie può contribuire alla fisiopatologia della iperalgia mucocutanea.

Ritrovamenti come un aumentato danno vascolare, angiogenesi e iperplasia neurale e altri cambiamenti infiammatori dell'epitelio neurale possono essere mostrati sia nella IC/PBS che nella vulvodinia (9). Svariati autori hanno postulato che la IC/PBS e la vulvodinia non sono entità cliniche separate ma piuttosto sintomi di disordini sistemici del pavimento pelvico o una sindrome di dolore cronico viscerale (13). Per esempio, donne con PBS riportano una iperalgia vescicale in entrambi i siti sovrapubico e vulvare-uretrale, confermando l'idea che sindromi di dolore viscerale abbiano una base fisiopatologica comune (30). È il caso di aggiungere poi che la cistectomia non risolve sempre il problema del dolore viscerale, anche se la funzione sessuale può non cambiare o anche essere migliorata da una chirurgia estensiva vescicale (31). Le difficoltà sessuali sono comuni tra le donne, comunque un problema diventa una disfunzione sessuale solo se questo genera uno stress.

## Conclusioni

I risultati dello studio suggeriscono che una porzione significativa di pazienti con una diagnosi definita di IC/PBS presenta vulvodinia con le implicazioni sessuali negative associate per una attività sessuale appagante. Istituire un approccio multidisciplinare con il coinvolgimento dei ginecologi appare un requisito logico per una strategia terapeutica corretta.

## Bibliografia

- Gillenwater JY, Wein AJ. Summary of the National Institute of Arthritis, Diabetes, Digestive and Kidney Diseases workshop on interstitial cystitis. National Institutes of Health, Bethesda, Maryland, August 28-29. *J Urol* 1988;140:203-6.
- Nickel JC. Interstitial cystitis: characterization and management of an enigmatic urologic syndrome. *Rev Urol* 2001;4:112-21.
- Diokno AC, Homma Y, Sekiguchi Y, Suzuki Y. Interstitial cystitis, gynecologic pelvic pain, prostatitis, and their epidemiology. *Int J Urol* 2003;10;Suppl:S3-6.
- Parsons M, Toozs-Hobson P. The investigation and management of interstitial cystitis. *J Br Menopause Soc* 2005;11:132-9.
- Temml C, Wehrberger C, Riedl C, Ponholzer A, Marszalek M, Madersbacher S. Prevalence and correlates for interstitial cystitis symptoms in women participating in a health screening project. *Eur Urol* 2007 Mar;51(3):803-9.
- Michael YL, Kawachi I, Stampfer MJ, Colditz GA, Curhan GC. Quality of life among women with interstitial cystitis *J Urol* 2000;164:423-7.
- Rothock NE, Lutgendorf SK, Hoffman A, Kreder KJ. Depressive symptoms and quality of life in patients with interstitial cystitis. *J Urol* 2002;167:1763-7.
- Abrams P, Cardozo L, Fall M, Griffiths D, Rosier P, Ulmsten U, et al. The standardisation of terminology of lower urinary tract function: report from the Standardisation Sub-committee of the International Continence Society. *Neurourol Urodyn* 2002;21:167-78.
- Alagiri M, Chottiner S, Ratner V, Slade D, Hanno PM. Interstitial cystitis: unexplained associations with other chronic disease and pain syndromes. *Urology* 1997;49:52-7.
- Bachman G, Rosen R, Pinn V, Utian W, et al: Vulvodynia: a state of the art. Consensus on definitions, diagnosis and management. *J Rep Med* 2006, 51(6): 447-456).
- Parsons CL, Bullen M, Kahn BS, Stanford EJ, Willems JJ. Gynecologic presentation of interstitial cystitis as detected by intravesical potassium sensitivity. *Obstet Gynecol* 2001;98:127-32.
- Stanford EJ, Dell JR, Parsons CL. The emerging presence of interstitial cystitis in gynecologic patients with chronic pelvic pain. *Urology* 2007;69: 53-9.
- Kennedy CM, Nygaard IE, Saftlas A, Burns TL, Torner JC, Galask RP. Vulvar disease: A pelvic floor pain disorder? *Am J Obstet* 2005 Jun 192 (6):1829-34.
- Whitmore K, Siegel JF, Kellog-Spadt S. Interstitial cystitis/painful bladder syndrome as a cause of sexual pain in women: a diagnosis to consider. *J Sex Med* 2007;4:720-7.
- Rosen RC, Brown C, Heiman J, Leiblum S, Meston C, Shabsigh R, Ferguson D, D'Agostino R Jr. The Female Sexual Function Index (FSFI): a multidimensional self-report instrument for the assessment of female sexual function. *J Sex Marital Ther* 2000;26:191-208.
- Nickel JC, Tripp D, Teal V, Probert KJ, Burks D, Foster HE, Hanno P, Mayer R, Payne CK, Peters KM, Kusek JW, Nyberg LM; Interstitial Cystitis Collaborative Trials Group. Sexual function is a determinant of poor quality of life for women with treatment refractory interstitial cystitis. *J Urol* 2007;177:1832-6.
- Jensen MP, Turner JA, Romano JM, Fisher LD. Comparative reliability and validity of chronic pain intensity measures. *Pain*.1999;83:157-62.
- Amsel R, Totten PA, Spiegel CA, Chen KC, Eschenbach D, Holmes KK. Nonspecific vaginitis: Diagnostic criteria and microbial and epidemiologic associations. *Am J Med* 1983;74:14-22.
- Melchers WJ, Bakkens JM, Wang J, et al. Short fragment polymerase chain reaction reverse hybridization line probe assay to detect and genotype a broad spectrum of human papillomavirus types. *Am J Pathol* 1999;155:1473-78.
- Danielsson I, Sjöberg I, Stenlund H et al. Prevalence and incidence of prolonged and severe dyspareunia in women: results from a population study. *Scand J Public Health* 2003;31:113-118.
- Hanno PM, Landis R, Matthews-Crook Y, et al. Diagnosis of interstitial cystitis revisited: lesson learned from the National Institutes of Health International Cystitis Data Base Study. *J Urol* 1999;161:1663-7.
- Sant GR. Etiology, pathogenesis, and diagnosis of interstitial cystitis. *Rev Urol* 2002;4:S9-S15.
- Van Ophoven A, Hertle L. Long-term results of amitriptyline treatment for interstitial cystitis. *J urol* 2005; 174 (5): 1837-40.
- Clayton AH. Female sexual dysfunction related to depression and antidepressant medications. *Curr Womens Health Rep* 2002; 2: 182-7.
- Angulo J, Cuevas P, Cuevas B, Bishoff E, de Tejada IS. Antidepressant-induced inhibition of genital vascular responses is reversed by vardenafil in female rabbits. *J Sex Med* 2006 Nov; 3(6):988-95.
- Kennedy SH. Sexual function during bupropion or paroxetine treatment of major depressive disorder. *Can J Psychiatry* 2006, 51(4): 234-242.
- Baldwin D, Bridgman K, Buis Christel. Resolution of sexual dysfunction during double-blind treatment of major depression with reboxetine or paroxetine. *J Psychopharmacol* 2006; 20 (1): 91-6.
- Tympanidis P, Terenghi G, Dowd P. Increased innervation of the vulval vestibule in patients with vulvodynia. *Br J Dermat* 2003;148:1021-1027.
- Fenton BW. Limbic associated pelvic pain: a hypothesis to explain the diagnostic relationships and features of patients with chronic pelvic pain. *Med Hypoth* 2007; 69 (2): 282-286.
- Fitzgerald MP, Koch D, Senka J. Visceral and cutaneous sensory testing in patients with painful bladder syndrome. *Neurourol Urodyn* 2005;24(7):627-32.
- Elzevier HW, Nieuwkamer B, Pelger R, August A et al. Female sexual function and activity following cystectomy and continent urinary tract diversion for benign indications: a clinical pilot study and review of literature. *J Sex Med* 2007; 4 (2): 406-416.
- Salonia A, Briganti A, Deho F, Zanni G, Rigatti P, Montorsi F. Women's sexual dysfunction: a review of the "surgical landscape". *Eur Urol*. 2006 Jul;50(1):44-52.
- Vardi Y. Female sexual dysfunction after pelvic surgery: is there a place for nerve-sparing surgery? *Eur Urol*. 2006 Jul;50(1):14-6.