



Caratteristiche uro-ginecologiche di donne con cistite interstiziale/sindrome della vescica dolorosa

Sabrina Graia¹, Maria Diletta Daccò¹, Cinzia Canipari², Barbara Gardella¹, Daniele Porru³, Rossella Elena Nappi⁴, Arsenio Spinillo¹

¹Clinica Ostetrico-Ginecologica, ²S.C. di Oncologia Medica, ³Clinica di Urologia, Università degli Studi di Pavia, Fondazione IRCCS Policlinico San Matteo, Pavia, Italia, e ⁴Centro di Ricerca di Medicina Riproduttiva, Unità di Endocrinologia Ginecologica, Dipartimento di Medicina Interna ed Endocrinologia, Università degli Studi di Pavia, Fondazione IRCCS Salvatore Maugeri, Pavia, Italia

Abstract

Caratteristiche uro-ginecologiche di donne con cistite interstiziale/ sindrome della vescica dolorosa

La prevalenza di cistite interstiziale/sindrome della vescica dolorosa tra le pazienti ginecologiche che presentano dolore vulvare o pelvico è più alta di quanto atteso. La valutazione delle caratteristiche ginecologiche delle pazienti con cistite interstiziale/sindrome della vescica dolorosa può essere importante per delineare una migliore strategia terapeutica. Abbiamo confrontato le caratteristiche clinico/ginecologiche, tra cui la vulvodinia generalizzata e localizzata e l'attività sessuale, di 47 donne con una diagnosi definita di cistite interstiziale/sindrome della vescica dolorosa *versus* 47 controlli negativi. La prevalenza della vulvodinia generalizzata o localizzata era di 85.1% nelle pazienti e di 6.4% nel gruppo di controllo. Il principale punteggio visuale-analogico sulla vulvodinia generalizzata o localizzata valutato con il *Cotton-Swab Test* era 6.1 ± 2.6 nelle donne con cistite interstiziale/sindrome della vescica dolorosa e di 0.6 ± 1.7 nel gruppo di controllo. Il dolore fu definito come insopportabile da 15 donne con cistite interstiziale/sindrome della vescica dolorosa e solo da 2 controlli. L'attività sessuale era significativamente peggiore in donne con cistite interstiziale rispetto ai controlli sulla base del *Female Sexual Function Index*. Le pazienti con una diagnosi definita di cistite interstiziale/sindrome della vescica dolorosa sembrano presentare un rischio maggiore di vulvodinia con le associate implicazioni negative sull'attività sessuale. Un approccio multidisciplinare con il coinvolgimento dei ginecologi sembra essere un requisito logico per una corretta strategia terapeutica per queste pazienti.

Insight into urogynecologic features of women with interstitial cystitis/painful bladder syndrome

The prevalence of interstitial cystitis/painful bladder syndrome (IC/PBS) among gynecologic patients attending vulvar disease or pelvic pain clinics is higher than expected. The evaluation of gynaecologic characteristics in patients with IC/PBS could be important to delineate a better therapeutic strategy. We compared clinical gynecologic characteristic including localized and generalized vulvodinia and sexual activity of 47 women with a definite diagnosis of IC/PBS versus 47 negative controls. The prevalence of both generalized or localized vulvodinia was 85.1% in the patients and 6.4% in the control group. The mean visual

analogue score on generalized or localized vulvodynia evaluated with the Cotton-swab test was 6.1 ± 2.6 among women with IC/PBS and 0.6 ± 1.7 in the control group. Pain during intercourse was described as unbearable by 15 women with IC/PBS and 2 controls. Sexual function was significantly impaired in women with IC as measured by the median total score of the Female Sexual Function Index in comparison with controls. Patients with a definite diagnosis of IC/PBS appear to have high risk of vulvodynia with the associated negative implications for sexual activity. The establishment of a multidisciplinary approach with the involvement of the gynecologist appears to be a logical requisite for a correct treatment strategy for these patients.

Introduzione

La cistite interstiziale/sindrome della vescica dolorosa (IC/PBS) è una patologia cronica e disabilitante ad eziologia sconosciuta, caratterizzata da frequenza urinaria, urgenza, nicturia, senso di peso sovrapubico 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 vulvodinia (generalizzata/localizzata e provocata/spontanea) [10]; in particolare svariati studi hanno trovato che la prevalenza di IC/PBS tra le pazienti ginecologiche afferenti alle 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 disturbi 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 all'ambulatorio della Clinica Urologica, Fondazione IRCCS Policlinico San Matteo, per dolore vescicale, 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 anni 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 della stessa Fondazione per effettuare controllo citologico per il Pap-test. Abbiamo recluta-

to una paziente di controllo della stessa età (± 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 socio-demografiche, 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, il prelievo citologico per Pap-test e l'esame 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 visuo-analogica del dolore [16-17].

Risultati

L'età media è di 38.7 ± 12 anni tra i casi e 38.2 ± 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 di urinare in 24 (51.1%), e una combinazione di questi sintomi in 12 (25.5%). Ventinove (61.7%) delle 47 IC/PBS ha già ricevuto qualche forma di trattamento intravescicale 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% delle pazienti e in 4.2% 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 da 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 in 2 controlli (4.25%).

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

La vulvodinia, sia localizzata che provocata, è stata riportata nell'85.1% dei pazienti e nel 6.4% dei controlli; essa risultava fortemente correlata all'inattività sessuale e al dolore.

La misura complessiva del punteggio al *Cotton Swab Test* del dolore provocato era significativamente più alto 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 c'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 nell'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 afferenti ad 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 significativa 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 è noto, tipicamente è richiesto un lungo periodo prima che la diagnosi di IC sia fatta e questo è il caso anche della 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 *tigger points*. L'alto numero di riscontri vulvoscopici come lesioni eritematose vestibolari tra le pazienti con dolore consistono nella classica definizione dei criteri per la vestibolodinia. L'alta percentuale di riscontri vulvoscopici 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 ad ambulatori per il dolore vulvare o pelvico. [5, 11]. In studi differenti, la prevalenza di malattia della vescica dolorosa era più alta nelle pazienti afferenti a 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 alla 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 ad 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 di 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 abbiano 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 abbiano una vulvodinia; nel 32% delle pazienti il dolore vulvare era grave abbastanza da impedire dei rapporti sessuali. Ovviamente questi risultati non possono essere generalizzati con pazienti con dia-

gnosi 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 della vulvodinia appare biologicamente plausibile. Al momento la teoria principale di dolore persistente in assenza di una *noxa* patogena è la sensibilizzazione centrale spinale che segue un danno nervoso, perché sembra proprio che meccanismi spinali e periferici 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 ad un'attività nocicettiva persistente. Questo tipo di risposta può derivare da una attività prolungata ed intensificata delle fibre C nocicettive, che sensibilizzano i neuroni sensoriali ad un'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 un'aumentata sensibilità al dolore delle fibre nervose afferenti dagli organi pelvici (iperalgia) sia come generatore di dolore (allodinia). 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 muco-cutanea.

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]. Svareti 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 definitiva 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

1. 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: 203-206.
2. Nickel JC. Interstitial cystitis: characterization and management of an enigmatic urologic syndrome. *Rev Urol* 2001; 4: 112-121.
3. Diokno AC, Homma Y, Sekiguchi Y et al. Interstitial cystitis, gynecologic pelvic pain, prostatitis, and their epidemiology. *Int J Urol* 2003; 10: S3-6.
4. Parsons M, Toozs-Hobson P. The investigation and management of interstitial cystitis. *J Br Menopause Soc* 2005; 11: 132-139.
5. Temml C, Wehrberger C, Riedl C et al. Prevalence and correlates for interstitial cystitis symptoms in women participating in a health screening project. *Eur Urol* 2007; 51(3): 803-809.
6. Michael YL, Kawachi I, Stampfer MJ et al. Quality of life among women with interstitial cystitis. *J Urol* 2000; 164: 423-427.

7. Rothock NE, Lutgendorf SK, Hoffman A et al. Depressive symptoms and quality of life in patients with interstitial cystitis. *J Urol* 2002; 167: 1763-1767.
8. Abrams P, Cardozo L, Fall M 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: 167-178.
9. Alagiri M, Chottiner S, Ratner V et al. Interstitial cystitis: unexplained associations with other chronic disease and pain syndromes. *Urology* 1997; 49: 52-57.
10. Bachman G, Rosen R, Pinn V et al: Vulvodynia: a state of the art. Consensus on definitions, diagnosis and management. *J Rep Med* 2006; 51(6): 447-456.
11. Parsons CL, Bullen M, Kahn BS et al. Gynecologic presentation of interstitial cystitis as detected by intravesical potassium sensitivity. *Obstet Gynecol* 2001; 98: 127-132.
12. Stanford EJ, Dell JR, Parsons CL. The emerging presence of interstitial cystitis in gynecologic patients with chronic pelvic pain. *Urology* 2007; 69: 53-59.
13. Kennedy CM, Nygaard IE, Saftlas A et al. Vulvar disease: A pelvic floor pain disorder?. *Am J Obstet* 2005; 192(6): 1829-1834.
14. 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: 720-727.
15. Rosen RC, Brown C, Heiman J et al. 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.
16. Nickel JC, Tripp D, Teal V et al. 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: 1832-1836.
17. Jensen MP, Turner JA, Romano JM et al. Comparative reliability and validity of chronic pain intensity measures. *Pain* 1999; 83: 157-162.
18. Amsel R, Totten PA, Spiegel CA et al. Nonspecific vaginitis: Diagnostic criteria and microbial and epidemiologic associations. *Am J Med* 1983; 74: 14-22.
19. 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: 1473-1478.
20. Danielsson I, Sjoberg 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.
21. 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: 1663-1667.
22. Sant GR. Etiology, pathogenesis, and diagnosis of interstitial cystitis. *Rev Urol* 2002; 4: S9-S15.
23. Van Ophoven A, Hertle L. Long-term results of amitriptyline treatment for interstitial cystitis. *J Urol* 2005; 174(5): 1837-1840.
24. Clayton AH. Female sexual dysfunction related to depression and antidepressant medications. *Curr Womens Health Rep* 2002; 2: 182-187.
25. Angulo J, Cuevas P, Cuevas B et al. Antidepressant-induced inhibition of genital vascular responses is reversed by vardenafil in female rabbits. *J Sex Med* 2006; 3(6): 988-995.
26. Kennedy SH. Sexual function during bupropion or paroxetine treatment of major depressive disorder. *Can J Psychiatry* 2006; 51(4): 234-242.
27. Baldwin D, Bridgman K, Buis C. Resolution of sexual dysfunction during double-blind treatment of major depression with reboxetine or paroxetine. *J Psych* 2006; 20(1): 91-96.
28. Tympanidis P, Terenghi G, Dowd P. Increased innervation of the vulvar vestibule in patients with vulvodynia. *Br J Dermat* 2003; 148: 1021-1027.
29. 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.
30. Fitzgerald MP, Koch D, Senka J. Visceral and cutaneous sensory testing in patients with painful bladder syndrome. *Neurourol Urodyn* 2005; 24(7): 627-632.
31. Elzevier HW, Nieuwkamer B, Pelger R 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.
32. Salonia A, Briganti A, Deho F et al. Women's sexual dysfunction: a review of the "surgical landscape". *Eur Urol* 2006; 50(1): 44-52.
33. Vardi Y. Female sexual dysfunction after pelvic surgery: is there a place for nerve-sparing surgery?. *Eur Urol* 2006; 50(1): 14-16.