

CISTITE INTERSTIZIALE

E

SINDROME DELLA VESCICA DOLOROSA

Libera traduzione e riassunto semplificato a cura di *cistite.info* del libro

“IC/BPS: still “a hole in the air” or a complex general syndrome?”

di Daniele Porru e Mario Cervigni

Lambert Academic Publishing

2012

INDICE

1. Epidemiologia e manifestazione clinica	3
2. Il trattamento per via orale	6
3. Trattamenti intravescicali	8
4. Riabilitazione del pavimento pelvico e terapia fisica	11
5. Nozioni di base sul dolore	14
6. Terapie emergenti e cistectomia	17
7. Ricerca farmacologica: dove siamo e cosa aspettarci	19
8. Vulvodinia vestibolite vulvare eziologia diagnosi e valutazione clinica	22
9. Approccio terapeutico alla vulvodinia	25
10. Le implicazioni sessuali della vulvodinia	29
11. Il futuro	32
12. Il ruolo dell'associazione dei pazienti	34

1 Epidemiologia e manifestazione clinica

(Edoardo Ostardo - Divisione di Urologia dell'Ospedale "S.ta Maria degli Angeli" - Pordenone Italia)

La sindrome del dolore vescicale (BPS) o cistite interstiziale (CI) colpisce dall'1 all'11% della popolazione mondiale.

La mancanza di un metodo standardizzato per identificarne i sintomi può essere responsabile di stime di incidenza così diverse.

Attualmente si tende a distinguere la BPS/CI in due sottogruppi: la classica cistite interstiziale (CI) caratterizzata da infiammazione con glomerulation o lesioni di Hunner e il tipo senza lesioni vescicali (BPS).

Molti autori ritengono che BPS e CI possano essere due diverse malattie.

Le due patologie sono spesso associate a sindromi e patologie quali: sindrome dell'intestino irritabile (IBS), fibromialgia (FM), sindrome da stanchezza cronica (CFS), allergie, vulvodinia, mal di schiena, mal di testa e disturbo temporo-mandibolare (TMD).

La forte associazione tra intestino irritabile e BPS/CI è giustificata dalla sovrapposizione di terminazioni nervose tra la vescica e l'intestino.

I pazienti con BPS/CI e IBS (che possono anche essere affetti da FM e CFS) lamentano più dolore, depressione, stress, disfunzioni sessuali e peggiore qualità di vita rispetto a quelli con BPS/CI come diagnosi singola.

La sovrapposizione di condizioni patologiche nella zona pelvica dovrebbe indurre i medici a prendere in considerazione che la zona pelvica deve essere vista in una visione olistica che prenda in considerazione le altre patologie vescicali o quelle di organi adiacenti.

La caratteristica clinica dominante della BPS/CI è l'ipersensibilità, che provoca:

- disestesia (i vari stimoli destano reazioni diverse dal normale)
- iperestesia (ipersensibilità cutanea ai normali stimoli esterni, causata da un'anormale eccitazione nervosa)
- allodinia (impulso doloroso in seguito a uno stimolo non doloroso).

Il sintomo più rilevante rimane il dolore in zona sovrapubica o pelvica, a volte percepito come un senso di pressione, a volte come un vero e proprio dolore. Aumenta col riempimento vescicale e diminuisce con lo svuotamento. Il Paziente lamenta urgenza minzionale, percepita come dolorosa, a comparsa improvvisa, che non può più essere rinviata. A volte la minzione è dolorosa, con irradiazione a uretra, vagina e perineo. Ci può essere irradiazione lombare inferiore accompagnata da tensione e contrattura muscolare, anche se questo è abbastanza comune anche in caso di cistite acuta. Il flusso urinario è spesso lento, incerto e intermittente; questo provoca un peggioramento del dolore durante la minzione.

Il ciclo mestruale è spesso doloroso e invalidante, il dolore pelvico spesso si può aggravare una settimana prima del ciclo. Il dolore vescicale può diventare più intenso in concomitanza con l'assunzione di alimenti acidi.

Il dolore può cambiare in correlazione con l'assunzione di acqua, con la dieta, con l'attività fisica o la prolungata posizione seduta.

Il diario minzionale di un paziente affetto da PBS/CI rivela mediamente: bassa capacità vescicale (50-55 ml), alta frequenza urinaria (intervalli medi di 30 minuti), nicturia (8-10 minzioni notturne).

All'esame, il dolore è evocato in particolare con la palpazione del fornice vaginale anteriore, corrispondente al trigono e descritto come urgenza dolorosa, diffuso verso l'uretra. Altri settori coinvolti sono i muscoli del diaframma pelvico profondo (muscolo elevatore dell'ano), diaframma uro-genitale (muscoli perineali vicino all'introito vaginale), il perineo e la zona centrale del vestibolo vaginale.

Il decorso clinico è altalenante e ci possono essere lunghi periodi, addirittura mesi, di moderato benessere.

L'obiettivo terapeutico è quello di ottenere un controllo percepibile del dolore, di prevenire il peggioramento del dolore stesso, dell'urgenza e della frequenza. I sintomi urinari devono essere resi compatibili con le ordinarie attività quotidiane e con un normale stile di vita.

Inizialmente la presenza di BPS/CI viene spesso confusa con le infezioni batteriche ricorrenti del tratto urinario, e quindi trattata con antibiotici, trattamento al quale normalmente non risponde (a volte un miglioramento dei sintomi può essere ottenuto con gli antibiotici chinolonici nelle fasi iniziali della malattia).

Le cause della BPS/CI sono tuttora sconosciute. A partire dal 1887 Skene AJC ha descritto a seguito di rilevazioni endoscopiche una condizione di infiammazione marcata e diffusa con lesioni ulcerative della parete vescicale, che successivamente Hunner (da cui presero il nome) nel 1915 descrisse come caratterizzanti la malattia.

Negli anni 1987-1988, l'Istituto Nazionale di artrite, diabete, malattie renali e digestive (NIDDK) stabilì parametri diagnostici per il dolore vescicale associato a urgenza urinaria, frequenza, presenza di lesioni ulcerative o emorragiche delle pareti della vescica.

Successivamente i Parametri clinici e diagnostici definiti dal NIDDK sono stati rivisti, ma la definizione della malattia si basa comunque su un processo di esclusione e diagnosi differenziale.

In caso di presenza di lesioni di Hunner o glomerulation all'indagine endoscopica, la diagnosi di CI (se presente anche dolore vescicale o urgenza urinaria) è automatica. Queste lesioni vengono rilevate tramite cistoscopia in idrodilatazione in cui la vescica viene dilatata in anestesia con una pressione di 80-100 cmH₂O per 1 - 2 min. Le glomerulazioni devono essere diffuse (presenti in almeno 3 quadranti della vescica) e ci devono essere almeno 10 glomerulazioni per quadrante purché non posizionate lungo tutto il percorso del cistoscopio (per escludere falsi positivi dati dal contatto con la strumentazione).

La diagnosi della malattia può essere eseguita anche senza criteri endoscopici patologici, ma solo sulla base di sintomi urinari caratteristici: urgenza urinaria (già a 100ml di riempimento vescicale), frequenza (superiore alle 7 minzioni in 12 ore diurne e superiore alle 2 minzioni notturne), dolore vescicale. Inoltre non deve esserci risposta benefica alla terapia antimuscarinica, antimicrobica, antinfiammatoria o antispastica, non ci devono essere contrazioni involontarie della vescica, la capienza vescicale deve essere inferiore ai 350ml, la sintomatologia deve persistere da almeno 9 mesi e devono essere state escluse patologie dalla sintomatologia simile (cistite da radiazione, cistite tubercolare, cistite batterica o prostatite presente da almeno 3 mesi, vaginite, cistite chimica da ciclofosfamide o altri agenti, diverticolo uretrale, herpes attivo, calcoli urinari, tumori vescicali, uterini, cervicali, vaginali, o uretrali)

Le altre cause che provocano dolore pelvico e che pertanto potrebbero essere confuse con la PBS/CI sono: calcoli, infezioni ricorrenti del tratto urinario, uretrite, dissinergia detrusoriale-sfinterica, malattia infiammatoria intestinale, sindrome dell' intestino irritabile, cancro del colon, malattia diverticolare, costipazione cronica, colite, emorroidi, endometriosi, malattia infiammatoria pelvica, aderenze, salpingite tubercolare, sindrome di congestione pelvica, cisti ovariche, prolasso genitale, dispositivi intrauterini, dolore miofasciale della parete addominale, fibromialgia, difetti posturali, mialgia del pavimento pelvico, sindrome del piriforme, intrappolamento del nervo pudendo, lesione del midollo spinale o della radice nervosa secondaria alla colonna vertebrale/ patologia retroperineale, depressione, disordini della personalità, disturbi del sonno, abusi fisici o sessuali.

2 Il trattamento per via orale

(Prof. Mauro Cervigni, responsabile ginecologia urologica, Ospedale San Carlo, Roma)

La cistite interstiziale è una malattia cronica invalidante e chi ne soffre deve essere seguito scrupolosamente sotto diversi aspetti. Innanzitutto non va sottovalutato il supporto psicologico e la continua informazione del paziente riguardo la malattia, durante tutto l'iter che va dalla diagnosi alla terapia.

Ad oggi non esistono trattamenti che curano universalmente i pazienti, ma esistono risposte molto soggettive alle terapie. E' importante far capire ai pazienti che le terapie possono non dare risultati immediati e che richiedono tempo. La CI è una malattia cronica, ma sono possibili miglioramenti spontanei o remissioni della sintomatologia.

Il paziente viene sottoposto ai trattamenti in maniera graduale e successivamente viene sottoposto ad esami sempre più invasivi ma che non compromettano o peggiorino le condizioni di partenza. E' molto importante inoltre tenere in considerazione le condizioni soggettive di base del paziente per poter scegliere il trattamento più adeguato.

Il paziente affetto da CI deve essere costantemente monitorato per un eventuale cambiamento di trattamento qualora non fosse efficace e deve essere aiutato a capire quali altre componenti potrebbero contribuire al perdurare della sintomatologia.

Per quanto riguarda la dieta, per esempio, è consigliato evitare cibi piccanti, cioccolata, pomodori, caffè, alcool, aceto e determinati tipi di frutta e verdura. Dato che le reazioni agli alimenti sono soggettive è consigliabile tenere un diario in cui annotare quali sono i cibi e le bevande che possono creare bruciori o ulteriori sintomi di CI ed eliminarli dalla dieta.

Per quanto riguarda le terapie orali esistono molteplici principi attivi che aiutano ad alleviare i disturbi della CI: pentosan sodio polisolfato, antidepressivi triciclici, anti-infiammatori, analgesici e antistaminici.

Il Pentosan sodio polisolfato (nome commerciale: ELMIRON) è considerato uno degli elementi più specifici per curare la BPS/CI ed è l'unico farmaco approvato dall'FDA. E' un derivato dei farmaci simili all'eparina con il vantaggio che può essere somministrato per via orale (100mg, 3 volte/die). Attenua significativamente i dolori vescicali ed in generale il senso di disagio dei pazienti affetti da CI. La sua azione principale è quella di ricostruire lo strato della mucosa vescicale danneggiata e quella di inibire la secrezione di istamina da parte dei mastociti. Il miglioramento dei sintomi (dolore, frequenza e urgenza) può manifestarsi a partire dalla quarta settimana di terapia, ma in alcuni casi è comparso dopo 6 mesi. I massimi benefici del Pentosan vengono di norma raggiunti a partire dal 5 mese di trattamento. Gli effetti collaterali più comuni sono quelli legati all'apparato gastrointestinale (diarrea, nausea), quelli dermatologici (alopecia e rash cutaneo) e mal di testa. Più rari: quelli ematologici (anemia, scoagulazione), digestivi (cattiva digestione, esofagite, gastrite), neurologici (vertigini, parestesie, insonnia, mal di testa), urologici (urgenza, infezioni urinarie), fotosensibilità, aumento di peso, dolore muscolare e articolare, sinusite, sudorazione. Inoltre, essendo un farmaco che agisce su tutto il corpo non si conosce bene la quantità che raggiunge la vescica e l'urina. Si suppone che alla mucosa vescicale arrivi un 3% di medicinale attivo, in un lasso di tempo che va dai 3 ai 6 mesi.

L'associazione di Pentosan a Hydroxydina è risultata maggiormente efficace.

L'Hydroxydina (25/50mg/die) è un antistaminico che agisce sui mastociti e va somministrato per almeno 2-3 mesi per avere dei risultati percepibili. Uno dei suoi effetti collaterali è la sonnolenza che tuttavia può essere considerato un buon fattore, soprattutto per i pazienti che soffrono di nicturia (che urinano molto durante la notte).

L'Amitriptilina (dosaggio variabile dai 10 mg fino ai 50 mg in base alle reazioni individuali) è un antidepressivo triciclico che attenua il dolore e l'urgenza minzionale attraverso l'inibizione dei mastociti e la regolarizzazione dell'azione dei neurotrasmettitori che agiscono sul dolore e sullo stimolo minzionale. Gli effetti collaterali possono essere secchezza della bocca, sedazione, aumento di peso e costipazione.

Per il trattamento della CI sono stati presi in considerazione anche gli anticonvulsivanti (ad es. il gabantin, 200mg per 3/die) che attenuano il dolore neuropatico. Le controindicazioni legate agli anticonvulsivi sono sonnolenza, vertigini e disturbi gastrointestinali. Non sono specificamente indicati.

Un altro componente importante è la quercitina bioflavonoide polifenolica, un fitoterapico con effetti antiossidanti, anti-infiammatori, che riducono irritazione e dolore. I sostenitori della quercitina sono molto cauti nell'usarla a causa della forte presenza di vitamina C che acidifica le urine e quindi peggiora la sintomatologia in caso di CI. Esiste inoltre un dibattito sull'uso della quercitina in corso di terapia antibiotica con chinolonici, sebbene la maggioranza degli studiosi ne sostenga l'innocuità. L'assorbimento della quercitina è influenzato dalle condizioni della flora batterica intestinale.

Uno studio condotto su pazienti refrattari ai classici trattamenti ha dimostrato l'utilità della somministrazione concomitante di quercitina, glucosamina solfato, condroitina solfato, rutine, sodio ialuronico e olio di mandorla, sia sulla riparazione dei GAG della superficie vescicale, sia sull'infiammazione della parete vescicale stessa.

Tra gli integratori utili per il trattamento della CI, molto spesso ricorrono i mucopolisaccaridi che vanno a reintegrare la parete vescicale e gli isoflavonoidi che ne riducono l'infiammazione.

La Ciclosporina risultò essere molto efficace per l'attenuazione della frequenza minzionale e la risposta clinica dei pazienti fu molto più alta di quelli trattati con il pentosan polisolfato. Il problema fu che la ciclosporina presentò un'elevata tossicità.

La CI è una malattia complessa e soprattutto molto soggettiva, dunque anche le terapie devono essere scelte ed adattate ad ogni singolo paziente a seconda dei sintomi, della loro gravità e frequenza.

La scelta del trattamento è influenzata dal tipo di sintomo che può riguardare il dolore vescicale-pelvico e/o essere relativo a urgenza-frequenza minzionale.

E' molto raro che un singolo trattamento riesca ad essere efficace sul paziente, ma devono essere tentate diverse strade per modulare le terapie a seconda della sintomatologia del paziente e del miglioramento o meno di quest'ultima.

In presenza di sintomatologia molto forte si devono prevedere trattamenti su più fronti, come il rilassamento del pavimento pelvico, l'organizzazione della dieta, i comportamenti da adottare e l'uso di analgesici. Se con questi accorgimenti, la sintomatologia permane invalidante, bisogna prendere in considerazione la cura farmacologica per via orale con il pentosan. Dopo un ciclo di 6-9 mesi il paziente viene comunque rivalutato e se la terapia non è stata efficace allora si può tentare di somministrare altri tipi di agenti chimici. Il vantaggio di utilizzare un farmaco alla volta può fornire indicazioni circa i suoi effetti sul paziente; questo non sarebbe possibile se si associassero più principi attivi contemporaneamente.

3 Trattamenti intravesicali

(Daniele Porru, Davide barletta, Dimitri Khoussos, Bruno Rovereto Dipartimento di urologia fondazione IRCCS Policlinico San Matteo, Pavia)

Uno degli aspetti più comuni nei pazienti malati di BPS/CI è l'assottigliamento dell'urotelio (lo strato vescicale a contatto con l'urina) che dimostra un equilibrio alterato rispetto ad un soggetto sano.

L'urotelio ha due funzioni principali: raccoglie gli stimoli nervosi alla base dei riflessi dolorosi e minzionali e libera ormoni responsabili della contrazione muscolare e dell'infiammazione.

Nel nostro corpo la parte più superficiale dell'urotelio è protetta da uno strato di molecole idrofile (solubili in acqua) chiamate Glucosaminoglicani (GAG).

Da studi effettuati risulta che un primo passo verso le malattie infiammatorie croniche della vescica è dato proprio dalla perdita di queste molecole dalle pareti vescicali.

La perdita di GAG può essere causata da malattie autoimmuni, infezioni batteriche croniche, esposizione al vaccino antitubercolotico Calmette-Guerin (BCG).

La compromissione dello strato di GAG lascia scoperto lo strato più profondo, ricco di terminazioni nervose e ciò sarà responsabile del dolore, dell'urgenza e della frequenza.

L'obiettivo degli attuali studi sul trattamento delle cistiti croniche e delle cistiti interstiziali è il ripristino dello strato dei GAG.

Tra i vari tipi di GAG troviamo:

- Acido ialuronico (HA)
- condroitinsolfati (CS) e dermatansolfati
- cheratansolfati

L'obiettivo dei trattamenti intravesicali è l'inserimento di un mix di sostanze direttamente in vescica limitando gli effetti collaterali.

Ci sono tuttavia delle problematiche associate a questo tipo di trattamento: gli effetti collaterali delle sostanze introdotte in vescica e la possibilità di infezioni del tratto urinario per via della cateterizzazione necessaria per introdurre il farmaco.

I limiti principali del trattamento in questione possono essere molteplici; lo svuotamento vescicale, per esempio, non permette alla sostanza iniettata di rimanere in vescica molto a lungo, ciò comporta una somministrazione più frequente. A ciò si aggiunge la difficoltà delle sostanze iniettate di permeare l'urotelio che. Per questo motivo come coadiuvante al trattamento in questione vengono utilizzati degli attivatori di permeazione (fisici e chimici), ancora in fase di sperimentazione.

Farmaci per instillazione

EPARINA: Pare che questa sostanza ripristini la funzione di barriera della mucosa epiteliale dell'urotelio dopo lunghi

trattamenti. Gli studi effettuati su vari pazienti dimostrano un'efficacia via via maggiore proporzionalmente alla dose somministrata ma allo stesso tempo, per mantenere costante il miglioramento dei sintomi, il trattamento non può essere interrotto.

PENTOSAN POLIFOSFATO: il trattamento intravesicale con questa sostanza ha avuto risultati positivi e senza particolari effetti collaterali. Nonostante ciò dagli studi si evince che poco dopo il trattamento i sintomi peggiorino per cui, se si decide di intraprendere questo tipo di cura bisogna considerare una somministrazione mensile di mantenimento.

CONDROITINSOLFATO (CS):La terapia con questa sostanza dimostra che l'introduzione intravesicale di GAG riduce la presenza di cellule infiammate in un modello di vescica danneggiata da CI, in caso di cistite da radio e chemio e altre patologie.

ACIDO IALURONICO (HA): si usa come protezione della mucosa ed è un componente dei GAG presenti sulla superficie della vescica. Esplica azione principalmente sul dolore vescicale. Recenti studi dimostrano come HA e CS possano insieme rigenerare i GAG nei pazienti effetti da C.I.

SULFOSSIDO DIMETHYL (DMSO): Sembra agire con proprietà antinfiammatorie, miorilassanti, analgesiche, inibitorie dei mastociti. L'effetto collaterale è un'alitosi simile a quella provocata dall'ingestione dell'aglio per circa 48 ore. I sintomi peggiorano con le prime instillazioni, per migliorare in seguito. Rimane comunque alla base delle terapie intravesicali e può essere combinato con altre sostanze quali eparina e bicarbonato.

RESINIFERATOXINA: Mira a bloccare il dolore vescicale agendo sulla desensibilizzazione delle fibre C. Non ha tuttavia evidenziato molti miglioramenti su un range di pazienti trattati con dosaggi differenti.

BACILLO CALMETTE-GUERIN: è un vaccino utilizzato anche come prevenzione dei tumori recidivanti della vescica. Funziona attivando le citochine che hanno proprietà di immunostimolanti. Gli studi non evidenziano grandi miglioramenti su pazienti affetti da cistite interstiziale di media o grave entità.

COCKTAIL INTRAVESCICALI: Come spiega il nome si tratta di una combinazione di più sostanze. L'unione di lidocaina ed eparina ha funzione sia terapeutica che diagnostica (se con l'instillazione i sintomi spariscono la causa del disturbo è sicuramente vescicale). Pare avere un effetto più rapido rispetto agli altri trattamenti intravesicali. Le sostanze non vengono mixate tra loro ma vengono introdotte separatamente per evitare eventuali reazioni.

Viene utilizzato per controllare il dolore e alleviare i sintomi nei malati di cistite interstiziale con ulcera di Hunner.

EMDA (electro drugmotive administration)

L'EMDA prevede l'utilizzo di piccole scariche di corrente sulla parete vescicale per creare un campo magnetico che facilita il passaggio attraverso l'urotelio delle particelle acquose della soluzione farmacologica instillata.

Un elettrodo viene inserito tramite catetere e un altro rimane esterno e funziona come una calamita che attira il farmaco. Questa soluzione è poco invasiva e gli studi dimostrano che il miglioramento dei sintomi è prolungato rispetto ad altri tipi di trattamenti intravesicali.

Trattamento a iniezione

BOTULINO: Recentemente valutato per il trattamento dei pazienti affetti da cistite interstiziale. Questa potente neurotossina agisce inibendo il rilascio di acetilcolina (un neurotrasmettitore responsabile della contrazione muscolare) rilassando il muscolo in sede di iniezione. Il beneficio del botulino si osserva non solo sulla muscolatura, ma anche sugli stimoli nervosi risolvendo anche le disfunzioni urinarie. Pertanto pare essere una terapia efficace in molteplici situazioni urologiche: C.I, iperplasia prostatica, iperattività del detrusore.

TRIAMCINOLONE: L'iniezione effettuata sotto la mucosa epiteliale è stata recentemente studiata per il trattamento dell'ulcera di Hunner con buoni risultati. In anestesia viene iniettata con ago da endoscopia nel punto centrale della lesione. Ben tollerata, questa sostanza ha dato miglioramenti nel 70% dei pazienti.

4 Riabilitazione del pavimento pelvico e terapia fisica

(Arianna Bortolami, fisioterapista di Padova, fondatrice e responsabile del GIS “Riabilitazione del pavimento pelvico” dell’associazione italiana dei fisioterapisti (AIFI), membro del WCPT)

La condizione dei pazienti con PBS/CI può essere aggravata da disfunzioni dei muscoli del pavimento pelvico che a causa del dolore si contraggono in atteggiamento difensivo. Quando c’è questa disfunzione il muscolo non riesce a rilassarsi, neanche a riposo, perde paradossalmente la sua forza, presenta *trigger points* (aree del muscolo tese, rigide e molto doloranti sia spontaneamente che alla pressione, il cui dolore locale può irradiarsi in aree vicine o collegate) e *tender points* (aree di dolore provocato anch’esso da una pressione, ma meno intenso, più circoscritto, che non si irradia).

Oltre al dolore, l’iperattività del muscolo del pavimento pelvico può provocare sintomi urologici (esitazione, flusso urinario lento, intermittente, a spruzzo, forzatura, sensazione di mancato svuotamento, gocciolamento post minzione), coloproctologici (defecazione bloccata, stipsi, sensazione di mancato svuotamento dopo la defecazione) e sessuali (dispareunia).

La riabilitazione del pavimento pelvico e la terapia fisica rappresentano un’opzione terapeutica minimamente invasiva, con effetti collaterali molto limitati.

Gli obiettivi generali sono la remissione e la gestione del dolore mediante il ripristino di corretti parametri dei muscoli del pavimento pelvico e il ripristino delle funzioni alterate (urinaria, fecale, sessuale).

Questo processo avviene in tre differenti fasi:

- Prima fase: acquisizione e consapevolezza. E’ necessaria una fase preliminare di informazione e spiegazione dell’anatomia e fisiologia dell’area genitale, urinaria e anale e della sua relazione con il pavimento pelvico. Questa prima fase è chiamata acquisizione dell’attività motoria del pavimento pelvico, consapevolezza spesso assente sia a causa di inibizioni culturali, sociali, religiose e personali legate all’area genitale, sia per questioni anatomiche (la zona contrattile è piccola se paragonata ad altre parti del corpo e una contrazione del pavimento pelvico determina un ridotto movimento muscolare non facilmente percepibile, con conseguente difficoltà di contrazione volontaria della muscolatura pelvica), sia a causa della patologia stessa (il dolore in caso di BPS/IC e/o sindrome vulvo-vestibolare -VVS- inibisce una corretta attività muscolare).
- Seconda fase: miglioramento. Il paziente riesce ad eseguire autonomamente l’esercizio motorio imparato.
- Terza fase: automazione. Il paziente, una volta imparate le sessioni fatte in fase di impostazione terapeutica le applica automaticamente evitando l’instaurarsi delle disfunzioni iniziali (sessuali, urinarie, rettali).

La valutazione funzionale ha l’obiettivo di identificare le condizioni del paziente: limitazioni funzionali, invalidità, patologie correlate e il loro impatto sulla qualità di vita. Ciò permette uno schema terapeutico personalizzato, che preveda obiettivi terapeutici a breve, medio e lungo termine e l’identificazione delle tecniche più idonee.

La valutazione funzionale viene fatta partendo dall’anamnesi del Paziente e dall’esame fisico.

L'esame fisico include:

- L'osservazione visiva dell'area genitale. Può identificare aree di rossore, piccole abrasioni; cicatrici (per esempio da episiotomia), un'apertura vaginale ridotta (in caso di ipertono del pavimento pelvico). Chiedendo alla Paziente di contrarre l'area genitale (come se trattenesse l'urina) e di rilassarla (come se spingesse) sarà possibile valutare visivamente l'attività motoria volontaria del pavimento pelvico.
- La valutazione manuale della muscolatura del pavimento pelvico. Il trofismo e il tono muscolare sono valutati tramite manovra intravaginale, esaminando lo spessore dei fasci muscolari dell'elevatore dell'ano e la reazione all'allungamento. Il tono muscolare nelle Pazienti con PBS/CI e SVV è spesso aumentato e ciò limita sia la capacità di contrarre, che quella di rilassare.
- Valutazione della sensibilità e del dolore. Devono essere valutati sia sull'area vulvo-vestibolare (tramite swab test o R-tip test), sia sull'elevatore dell'ano (tramite digitopressione attraverso la vagina).

Dai trigger points il dolore può irradiarsi in altre aree, pertanto è utile anche la valutazione delle giunture sacro-iliache, le anche, la sinfisi pubica, l'area sacro-lombare, l'area sacro coccigea.

Attraverso la mappa del dolore (fronte e retro) il paziente può riportare il punto in cui il dolore è presente. Attraverso il diario del dolore può riportare il suo andamento durante il giorno, in relazione alle attività quotidiane, ai farmaci assunti, ad altre terapie, agli accorgimenti adottati per ridurre il dolore.

Lo stato del pavimento pelvico può anche essere valutato con un'elettromiografia o con pressioni digitali intravaginali.

L'approccio del terapeuta all'area genitale del Paziente può avvenire in 3 differenti modi:

- extra vaginale o extra anale: il terapeuta non tocca e non vede l'area, fornisce consigli sugli esercizi terapeutici
- peri vaginale o peri anale, il terapeuta vede e/o tocca l'area genitale; effettua un allungamento dei tessuti esterni all'area genitale per migliorare l'apprendimento dell'attività del pavimento pelvico e per favorire il rilassamento muscolare
- intra vaginale o intra anale: le manovre sono effettuate nel canale vaginale e/o anale. Normalmente hanno l'obiettivo di valutare i fasci muscolari dell'elevatore dell'ano e di eseguire un allungamento dello stesso gruppo muscolare.

Il Paziente, in caso di BPS/CI è in posizione supina con gli arti inferiori in tripla flessione o in posizione rannicchiata in quanto facilita l'allungamento dei muscoli del pavimento pelvico.

Le tecniche e gli strumenti usati nella fisioterapia e nella riabilitazione del pavimento pelvico sono i seguenti.

- **Esercizio terapeutico** Inizialmente le strategie utilizzate evitano il contatto diretto con la zona dolente e si limitano alla spiegazione del pavimento pelvico e del dolore cronico, ai tentativi di percezione autonoma dei movimenti dei muscoli pelvici, agli esercizi di respirazione, agli esercizi di visualizzazione, all'utilizzo dello specchio per vedere l'area del muscolo pelvico durante la contrazione volontaria e il rilassamento. Appena possibile si procede con l'allungamento del pavimento pelvico e del perineo e viene data attenzione al ruolo della postura nel rilassamento muscolare. Infine, l'automazione permette la ripresa delle funzioni alterate.
- **Terapia manuale** La terapia manuale include la mobilizzazione delle articolazioni e dei tessuti, massaggi, allungamenti, trattamenti di cicatrici. In caso di BPS/CI e VVS con ipertono del pavimento pelvico, la terapia

manuale è indirizzata ai trigger e tender points, per desensibilizzare l'area del dolore. Molto utile il Protocollo Stanford per trattare i trigger points.

- **Auto-trattamento e trattamento a casa** La Paziente effettua a domicilio gli esercizi appresi durante le sessioni di fisioterapia con o senza l'uso di strumentazione (biofeedback, dilatatori vaginali, stimolazione funzionale elettrica, etc.).
- **Biofeedback elettromiografico** E' uno strumento che trasforma, attraverso l'uso di sonde vaginali o anali, l'attività di un muscolo in uno stimolo visivo/sonoro percepibile mediante monitor e/o casse acustiche. Il paziente è quindi facilitato nell'imparare l'attività motoria del pavimento pelvico, a prendere coscienza di eventuali errori e a correggerli.
- **Stimolazione elettrica analgesica** Questa tecnica strumentale comporta l'applicazione di una particolare forma di corrente (TENS, stimolatore transcutaneo elettrico dei nervi) che utilizza il principio del "dolore a cancello" per cui vengono stimulate le vie sensoriali che decorrono accanto alle vie dolorose per ridurre la percezione di queste ultime e dare un sollievo dal dolore. Il posizionamento degli elettrodi può essere sovrapubico, intravaginale o anale.
- **Dilatatori vaginali** Permettono una progressiva dilatazione del canale vaginale e del muscolo elevatore dell'ano che lo circonda. I dilatatori hanno diametro e lunghezza diversi e vengono inseriti nel canale vaginale in maniera progressiva in modo da allungare gradualmente il muscolo e adattare i tessuti circostanti. Sono indicati in caso di dispareunia e vaginismo. Aumentando la dilatazione del canale vaginale durante la penetrazione, si evitano eccessivi stimoli meccanici sulla vescica e si ricostruisce il feedback positivo dell'area perineale (assenza di dolore, presenza di piacere) interrompendo quello negativo (bruciore, dolore, ansia durante la penetrazione, contrazione muscolare).
- **Prodotti topici non medicinali** Indicati in caso di VVS, vengono utilizzati sia per diminuire l'infiammazione, il dolore e la contrazione muscolare, sia per lubrificare il canale vaginale durante la sessione di fisioterapia.

5 Nozioni di base sul dolore

(Lucia Fanfani, Elena masserini, Silvia Guarisco, Nadia Torchio (Servizio di anestesia e terapia intensiva – Fondazione IRCCS, policlinico San Matteo, Pavia) - Massimo Allegri (Dipartimento di scienza clinica, chirurgica, diagnostica e pediatrica, università di Pavia))

Il dolore è una spiacevole esperienza sensoriale ed emotiva che rappresenta un segnale di allarme che ci difende da un danno potenziale o reale, interno o esterno.

Il dolore è un impulso elettrico che va dalla periferia alla corteccia cerebrale attraverso almeno tre neuroni che uniscono rispettivamente: la periferia alla spina dorsale, la spina dorsale al talamo e il talamo alla corteccia.

Lo stimolo doloroso applicato al tessuto periferico (esterno) attiva i nocicettori (terminazioni nervose periferiche, ovvero i recettori della pelle). I nocicettori trasformano il messaggio fisico in un messaggio elettrico che viene trasmesso al midollo spinale da due diversi tipi di fibre afferenti (il messaggio afferente è un messaggio che viaggia dall'esterno verso il cervello per rendere cosciente lo stimolo, contrapposto al messaggio efferente che viaggia in senso opposto per attivare la risposta muscolare):

- fibre delta: (sensazione di dolore acuto e pungente e esacerbazione del dolore).
- Fibre C: attivati da stimoli intensi, alte temperature o stimoli chimici. Il dolore viene descritto come sensazione di bruciore.

Entrambe le fibre, una volta entrate nel midollo spinale, si suddividono in più rami ed entrano in connessione con altri neuroni deputati al collegamento col cervello per rendere cosciente il dolore e per avviare la risposta di riflesso (per esempio contrarre la muscolatura pelvica in caso di dolore alla minzione).

Differenti tipi di dolore

Si possono distinguere tre tipi di dolore:

- dolore nocicettivo: deriva dal danno ad un tessuto non nervoso; è dovuto all'attivazione dei nocicettori ed è mediato dalle fibre C. Può essere trattato con oppioidi.
- Dolore psicogeno: può derivare da squilibri psicologici che inducono la percezione del dolore in assenza di qualsiasi stimolo esterno dannoso.
- Dolore neuropatico: è causato da lesioni o malattie del sistema nervoso e non è attivato da stimoli dolorosi che agiscono sui nocicettori. In base alla posizione delle lesioni questo dolore si classifica come periferico o centrale. Il dolore neuropatico periferico è principalmente causato da un trauma o da un'infezione delle radici più esterne. Il dolore neuropatico centrale è causato principalmente da una lesione a livello del midollo spinale o del cervello.

Il dolore si può classificare anche distinguendo fra dolore acuto e dolore cronico. Tale distinzione può essere di aiuto nel trovare una soluzione ai sintomi.

- Dolore acuto: dolore nocicettivo o neuropatico che indica una lesione attiva che deve essere curata. Rappresenta un corretta risposta del nostro corpo.

- Dolore cronico: può essere nocicettivo o neuropatico e la sensazione è prolungata nonostante lo stimolo dannoso sia stato superato; è causato da modifiche indotte dalla lesione iniziale o dal processo di guarigione.

Il dolore pelvico

La pelvi è la parte inferiore della cavità addominale e comprende: i muscoli pelvici (otturatori interni, piriforme, coccigeo, elevatore dell'ano, muscolo trasversale perineale e sfintere uretrale), il segmento pelvico dell'uretra, il colon, il retto, i genitali interni con i loro vasi sanguigni, il sistema linfatico e la struttura nervosa.

Il dolore pelvico è originato da infiammazione, distensione o tensione della struttura viscerale. Il dolore viscerale è profondo, difficile da localizzare, e può stimolare riflessi autonomi come nausea, vomito o sudorazione.

Il dolore in questa zona può essere dovuto a disordini ginecologici (patologie ovariche, tubariche, uterine, vaginali, dismenorrea, endometriosi, adenomiosi), gastrointestinali (colon irritabile, diverticolite, malattie tumorali), genito-urinari (cistiti e vaginiti), vascolari (congestione pelvica), infettive (herpes e MST), muscolo-scheletrici, ossei, neurologici o psicologici.

Interventi come laparotomia e laparoscopia possono danneggiare i nervi pelvici causando dolore neuropatico, bruciante e tagliente.

Alcuni studi clinici rivelano che donne affette da dolore pelvico con una diagnosi non ben definita spesso hanno problemi psicologici o sono affette da sindrome depressive o sono (state) oggetto di abusi sessuali. Il rischio maggiore in questi casi è che la diagnosi del dolore psicogeno può portare all'incomprensione di un dolore neuropatico sottostante.

Per poter effettuare una corretta diagnosi il medico dovrebbe prendere in considerazione l'anamnesi dettagliata, gli specialisti contattati, gli esami diagnostici, le opzioni terapeutiche provate, gli eventuali successi ottenuti e il grado in cui il dolore pelvico compromette la vita quotidiana.

E' fondamentale identificare la zona da cui il dolore origina (l'addome o la pelvi) ed effettuare un esame fisico dell'area dolorante. L'esaminazione dell'area pelvica avviene tramite percussione e palpazione.

Alcuni esami utili nella diagnosi sono: ecografia della pelvi (per identificare eventuali anomalie addominali/pelviche), risonanza magnetica (tumori nascosti, cancro o endometriosi), TAC (per l'analisi di ossa e tessuti molli), scintigrafia (fratture nascoste), esami di laboratorio (CBC, analisi e coltura delle urine, tampone cervicale e uretrale, pap test, ricerca di sangue occulto nelle feci).

Il trattamento del dolore necessita di un approccio multidisciplinare che preveda opzioni terapeutiche sulla base del tipo specifico di dolore: farmaci (antinfiammatori, oppioidi, antidepressivi, antiepilettici), blocchi nervosi con anestetici locali, terapie fisiche e psicologiche così come approcci di medicina alternativa.

Trattamento della BPS/CI

Le pazienti affette da BPS/CI non hanno solo dolore sovrapubico a vescica piena, ma anche dolore in uretra, vulva, vagina, retto e in zone extragenitali come basso ventre o schiena.

Si ipotizza che la CI possa essere provocata da differenti fattori che agiscono simultaneamente (infezioni, mastocitosi, danni del tratto vescicale e uroteliale, tossicità di alcune componenti delle urine, ostruzioni linfatiche o vascolari, processi infiammatori, cause neurologiche o endocrine), con conseguente difficoltà nel trovare la terapia migliore.

Una teoria potrebbe essere che l'aumentata permeabilità dello strato protettivo dell'epitelio vescicale attivi i mastocisti generando una risposta infiammatoria. Gli agenti infiammatori sensibilizzano i neuroni vescicali, producendo dolore pelvico e vescicale. In questo caso, una terapia antinfiammatoria può aiutare a controllare il dolore nocicettivo. Quando il dolore diviene neuropatico gli anticonvulsivanti o gli antidepressivi possono essere più efficaci nel controllare il dolore neurogeno.

Si ricorre a trattamenti meno conservativi solo se il controllo dei sintomi non è sufficiente per una qualità di vita accettabile.

Le pazienti dovrebbero essere informate sui benefici e sui rischi dei possibili trattamenti alternativi e del fatto che prima di raggiungere un miglioramento percepibile potrebbe essere necessaria la sperimentazione di molteplici opzioni terapeutiche spesso combinate.

Strategie di modificazione comportamentale possono migliorare i sintomi di alcune pazienti affette da CI: alterazione della concentrazione e del volume delle urine sia tramite restrizione dei liquidi o idratazione supplementare, applicazione locale di freddo o calore sulla vescica o sul perineo, esclusione di alcuni cibi irritanti determinati con una dieta ad eliminazione, tecniche applicate per attivare i punti e le aree di ipersensibilità, strategie per controllare le riacutizzazioni della CI (meditazione), rilassamento dei muscoli del pavimento pelvico e esercitazione della vescica con soppressione dell'urgenza.

Il dolore pelvico cronico può essere neuropatico e associato alla sensibilizzazione del sistema nervoso centrale. Alcune classi di medicinali si sono rivelate utili nel trattamento del dolore neuropatico, e possono essere usati da soli o in combinazione (antidepressivi triciclici, anticonvulsivanti). Inoltre le pazienti con questa sindrome possono trarre beneficio da alfa bloccanti meno selettivi come l'alfuzosina.

Pazienti con gravi sintomi che non hanno risposto a trattamenti standard possono trarre benefici da farmaci oppioidi, che devono però rimanere l'ultima scelta.

Le persone con dolore pelvico cronico mostrano una anormale ipersensibilità risultante da infiammazione neurogena e sensibilizzazione centrale che coinvolge le fibre C. La neuromodulazione bilancia gli stimoli neurologici diminuendo le fibre C, provocando una regolazione della funzione di vescica, uretra, muscoli del pavimento pelvico e retto e diminuendo gli stimoli dolorosi.

6 Terapie emergenti e cistectomia

(Daniele Porru, Alberto Parmigiani, Fabio Leva, Bruno Rovereto - Dipartimento di Urologia, fondazione IRCCS Policlinico San matteo, Pavia, Italia)

L'ossigenoterapia iperbarica (OTI)

Innalza il livello di ossigeno disciolto nel sangue sottoposto ad alta pressione. Grazie alla differenza di pressione che si crea tra vasi sanguigni e tessuti, l'ossigeno (O₂) passa dai primi ai secondi, ottenendo in questo modo un'iperossigenazione del tessuto. Tutto ciò ha effetti antinfiammatori e antidolorifici, aumenta l'efficacia degli antibiotici, la formazione di nuovi vasi sanguigni, il miglioramento del sistema immunitario, stimola la secrezione di testosterone (negli uomini) e la cicatrizzazione delle lesioni.

L'OTI è risultata efficace in pazienti con cistite emorragica da ciclofosfamide e da radioterapia. Poiché i reperti patologici della cistite da radioterapia sono simili a quelli da BPS/CI, si è utilizzata l'OTI in pazienti con BPS/CI su cui i trattamenti convenzionali erano stati inefficaci. L'ossigeno, penetrando nei tessuti poveri di ossigeno dell'urotelio danneggiato, accelera la ricrescita del tessuto sano, stimola le difese e promuove la formazione di nuovi vasi sanguigni.

Uno studio per valutare la sicurezza, l'efficacia e la fattibilità dell'OTI sulla cistite interstiziale ha dimostrato una prolungata diminuzione dei sintomi, una buona tolleranza alla terapia e pochi (e lievi) effetti collaterali.

La neuromodulazione sacrale (NMS)

Consiste nell'innesto chirurgico di un elettrodo a livello sacrale per fornire una stimolazione diretta alla radice del nervo sacrale, è stata approvata dall'FDA per ridurre la frequenza, l'urgenza e l'incontinenza da urgenza, refrattarie alle terapie standard. Questa tecnica ha evidenziato risultati contrastanti in pazienti con cistite interstiziale.

Infatti alcuni studi su pazienti con cistite interstiziale hanno evidenziato che la NMS migliora la frequenza diurna, la nicturia e il volume minzionale e riduce il dolore i sintomi della CI, tuttavia in pazienti in terapia farmacologica, la NMS, sebbene diminuisca l'esigenza di farmaci, non la elimina.

La NMS inibisce i processi sensoriali nel midollo spinale agendo sul centro della minzione e normalizza, nei Pazienti con CI, i livelli dei fattori presenti nelle urine, che regolano il ricambio delle cellule uroteliali.

La stimolazione del nervo pudendo è stata valutata in pazienti con cistite interstiziale e comparata con la stimolazione del nervo sacrale. C'è stata una riduzione dei sintomi pari al 59% per la stimolazione del nervo pudendo e del 44% per la stimolazione del nervo sacrale.

L'incidenza di espanto del neuromodulatore è del 28%. Le più comuni indicazioni per la rimozione sono gli scarsi esiti e la stimolazione dolorosa anziché antidolorifica.

I risultati attualmente pubblicati suggeriscono che la SNM potrebbe essere utilizzata come una valida alternativa di trattamento nei pazienti con dolore pelvico cronico resistente. Tuttavia, poiché non c'è ancora chiarezza nel processo diagnostico di BPS/CI e poiché i risultati oggi sono discutibili e gli effetti collaterali sono relativamente comuni, questa terapia dovrebbe essere considerata solo per i pazienti con dolore pelvico resistente, quando tutte le alternative di trattamento conservativo hanno fallito.

Cistectomia

Un paziente su dieci affetto da CI raggiunge uno stadio tale per cui l'intervento chirurgico massivo diventa necessario.

Le tecniche che possono essere adottate sono 3: cistectomia sopra-trigonale, cistectomia radicale (salvando solo il collo della vescica) e cistectomia radicale combinata con la rimozione dell'uretra. Tutte e tre le tecniche richiedono la sostituzione del tessuto di vescica escissa con segmenti di intestino.

Il vantaggio di una procedura che preservi il trigono è che gli orifizi vengono lasciati in loco, preservando il naturale meccanismo anti-reflusso ed evitando le complicazioni associate al reimpianto ureterico.

I risultati a lungo termine della cistectomia sopra-trigonale in pazienti con BPS/CI rivelano una minima morbilità, la scomparsa del dolore e l'incremento della capacità vescicale da 150 ml a 500 ml, la diminuzione sensibile della frequenza diurna. Gli esiti negativi: due pazienti maschi hanno dovuto subire una cateterizzazione intermittente per svuotamento spontaneo incompleto, un paziente ha sviluppato una patologia ricorrente del trigono, e in due casi è stata necessaria una cistectomia secondaria.

La chirurgia ricostruttiva per casi resistenti di BPS/CI è un'*ultima spiaggia* solo per i pazienti con ulcere di Hunner all'ultimo stadio. Un ultimo stadio è caratterizzato da una vescica contratta e fibrotica con bassissima capacità causata dall'infiammazione massiccia, per cui i benefici sono superiori agli ipotetici rischi chirurgici.

La chirurgia maggiore può essere considerata in pazienti attentamente selezionati per i quali tutte le altre terapie hanno fallito nel ridurre i sintomi e migliorare la qualità della vita. L'intervento dovrebbe diminuire frequenza e nicturia, ma i Pazienti devono essere avvisati che, anche dopo un intervento perfettamente riuscito, il dolore può continuare a persistere (specialmente nei casi di BPS/CI non ulcerativi), che talvolta la diminuzione della sintomatologia non raggiunge un livello accettabile e che queste procedure sono irreversibili.

7 Ricerca farmacologica: dove siamo e cosa aspettarci

(Priscilla Capra, Paola perugini, Franca pavanetto - Dipartimento di scienze farmacologiche, Università di Pavia)

La ricerca e lo sviluppo di farmaci efficaci per pazienti affetti da sintomatologie dolorose associate alle disfunzioni del pavimento pelvico (BPS/CI SVV e CPP), rappresenta a tutt'oggi una sfida. La fonte del dolore è spesso difficile da identificare e, di conseguenza, l'approccio medico più diffuso è molto spesso focalizzato al trattamento dei sintomi piuttosto che alla ricerca e comprensione delle cause scatenanti. Al contrario, considerando che più del 70% dei pazienti affetti da cistite interstiziale soffre di disfunzioni del pavimento pelvico, le terapie per l'ipertono di questa struttura muscolare dovrebbero rappresentare la prima linea di trattamento.

Miorilassanti

I miorilassanti sono un gruppo di farmaci utili al trattamento dell'ipertono del pavimento pelvico. Tra questi, il diazepam (Valium®) e la ciclobenzaprina (Flexiban®) sono ben noti ansiolitici il cui utilizzo si è dimostrato utile nel trattamento degli spasmi muscolari.

La loro somministrazione avviene solitamente per via orale ma recenti studi hanno dimostrato che la somministrazione vaginale mediante ovuli (dosi tra i 2 e 10 mg una o più volte al giorno), soprattutto se prolungata e associata ad altre terapie, permette di alleviare i sintomi della cistite interstiziale e delle disfunzioni del pavimento pelvico e di ridurre gli effetti collaterali associati all'uso del diazepam. Questi studi hanno interessato campioni di donne di svariate fasce d'età, più o meno sessualmente attive e affette da varie tipologie di dolore cronico, come BPS/CI e vulvodinia. L'unico effetto collaterale registrato è stato la sonnolenza, più o meno intensa, avvertita da circa un terzo delle donne trattate. Studi successivi sono stati, quindi, finalizzati all'ottimizzazione delle dosi.

Nonostante questi studi rappresentino sperimentazioni cliniche preliminari (a causa del limitato numero di pazienti a costituire i campioni studiati), è stato comunque possibile verificare che la somministrazione vaginale di miorilassanti non è rischiosa per i pazienti, rivelandosi dunque una vantaggiosa alternativa alla somministrazione orale e una valida terapia aggiuntiva per il trattamento delle patologie sopra elencate. Attualmente, però, non esistono protocolli formali per questa pratica ed è quindi consigliabile monitorare gli effetti collaterali, aggiustare il dosaggio al bisogno e valutare periodicamente le concentrazioni del farmaco nel siero sanguigno.

Oppiacei: somministrazione locale

L'uso di oppiacei per la riduzione del dolore è ancora molto diffuso quando altre terapie non funzionano o necessitano di tempi piuttosto lunghi per abbassare il livello del dolore. La somministrazione di oppiacei in caso di CI è attualmente sotto valutazione. Negli USA non è stato approvato. L'uso degli oppiacei, anche in situazioni discontinue o "al bisogno", pone svariati dubbi e punti di riflessione. Sebbene meno di un paziente su 100 sviluppi tossico-dipendenza, i pazienti che usano oppiacei per la gestione del dolore sono comunque soggetti alla dipendenza fisica o alla tolleranza al farmaco. In caso di uso continuativo, infatti, il corpo si adatta alla presenza del farmaco, sviluppando dipendenza fisica,

e quando la somministrazione viene interrotta si manifestano sintomi di astinenza. La riduzione graduale dei dosaggi fino all'interruzione della somministrazione diminuisce notevolmente la comparsa di questi sintomi.

Per tolleranza, invece, si intende il bisogno di dosaggi via via più elevati per ottenere gli stessi effetti. La tolleranza si sviluppa in caso di uso molto prolungato.

Tra gli effetti collaterali associati all'uso di oppiacei sono inclusi costipazione, nausea, vomito, prurito, depressione respiratoria, edema, ritenzione urinaria, e confusione mentale. Considerata la possibilità di tali effetti collaterali, i problemi di tolleranza e dipendenza fisica e il rischio di incorrere in fenomeni di uso inappropriato, i medici devono prescrivere questi farmaci con la dovuta cautela e valutare ogni paziente come caso unico e indipendente.

Oppiacei usati per dolori moderati: codeina, idrocodone, ossicodone;

Oppiacei usati per dolori severi: meperidina, idromorfone, metadone, fentanil;

Oppiacei usati per uso estensivo (a rilascio graduale): morfina a lungo effetto (es: MS Contin®), ossicodone a lungo effetto, metadone, fentanil.

La somministrazione può avvenire oralmente, sotto forma di supposte rettali, cerotti transdermici, iniezioni sottocutanee, intravenose, intramuscolari o epidurali.

Recentemente, molti studi clinici hanno valutato somministrazioni di oppiacei alternative a quella orale portando alla conclusione che la somministrazione rettale o vaginale di queste sostanze, soprattutto la morfina, consente profili di rilascio e assorbimento persino migliori di quelli ottenuti oralmente.

Trattamenti innovativi

Liposomi

I liposomi sono micro-vescicole costituite da un doppio strato di fosfolipidi identici a quelli che costituiscono le membrane cellulari. La costruzione dei liposomi è stata introdotta negli anni '60 come strumento per svariati studi in ambito medico e scientifico. La loro caratteristica è quella di essere completamente biocompatibili e non tossici. I liposomi trovano svariate applicazioni, anche in campo cosmetico. La loro capacità di adagiarsi sulla superficie cellulare creando un film protettivo li rende utili nel favorire la riparazione dei tessuti lesionati, senza che avvenga il processo infiammatorio nel nuovo strato in formazione. Con la creazione di uno strato umido superficiale alla membrana cellulare, i liposomi sono anche in grado di contrastare la perossidazione (e quindi la degenerazione) dei lipidi che costituiscono la membrana. Alcuni studi suggeriscono anche che i liposomi possano interagire con le stesse cellule attraverso processi noti come *assorbimento stabile*, *endocitosi*, *trasferimento lipidico* e *fusione*, che permetterebbero di veicolare direttamente all'interno della cellula sostanze caricate all'interno del liposoma (come il chitosano o i fibroblasti, per esempio).

Altri studi clinici hanno confermato l'efficacia e la non pericolosità dell'impiego dei liposomi in ambito medico, sia nel caso di somministrazione sistemica che intravesicale.

In uno studio del 2009, topi con iperattività vescicale chimicamente indotta sono stati trattati con istillazioni vescicali di liposomi, DMSO (dimetilsolfossido) e PPS (pentosano polisolfato): dei tre gruppi di cavie, quello trattato con i liposomi ha ottenuto maggiori benefici in tempi molto brevi. In uno studio ancora più recente, invece, pazienti affetti da cistite interstiziale sono stati trattati con istillazioni intravesicali di liposomi. Dallo studio si è evinto non solo che

l'instillazione dei liposomi non provoca effetti collaterali, quali peggioramento dei sintomi, incontinenza o infezioni, ma anche che l'instillazione bisettimanale permette di ottenere già ottimi risultati nelle prime 4 settimane, soprattutto se il trattamento inizia durante una fase di dolore acuto. Purtroppo la mancanza di un controllo per l'effetto placebo e la piccola dimensione del campione studiato inficiano l'estendibilità dei risultati di tale studio. Tuttavia, i risultati di questo ed altri studi suggeriscono che i liposomi potrebbero essere una valida opzione nel trattamento delle cistiti interstiziali e delle patologie con sofferenza vescicale grazie ai suoi effetti riparativi ed antiossidanti che migliorano dolore, frequenza ed urgenza.

Pessari vaginali

I pessari sono supporti che possono essere inseriti in vagina come sostegno degli organi pelvici o per veicolare localmente sostanze farmaceutiche di varia natura (vedi i contraccettivi intravaginali). I pessari vaginali possono essere considerati alternative interessanti per il trattamento della BPS/CI poiché possono essere caricati con svariate sostanze attive (pentosano polifosfato, chitosano, acido ialuronico, ecc), che verranno assorbite direttamente dalla parete vaginale (o rettale) o che esplicheranno una funzione local riparativa, antinfiammatoria o antimicrobica. I pessari vaginali, finora, sono stati testati per la veicolazione vaginale di poche sostanze ma sembrano offrire svariati vantaggi, primo fra tutti la possibilità di evitare effetti collaterali gastro-intestinali che alcuni composti inevitabilmente comportano.

8 Vulvodinia vestibolite vulvare eziologia diagnosi e valutazione clinica

(Barbara Gardella, Rossella E. Nappi, Arsenio Spinillo Ostetrica e ginecologia, Fondazione IRCCS, policlinico San Matteo, Pavia)

Terminologia

La vulvodinia è una sindrome multifattoriale caratterizzata da dolore cronico vulvare senza cause identificabili o patologie visibili, con rilevante invalidità femminile.

Questa sindrome, descritta per la prima volta alla fine del secolo scorso, non trova a tutt'oggi classificazione e terminologia ufficialmente riconosciuta ed universale e ciò crea confusione diagnostica e sottostime epidemiologiche.

Nel 1976 la società internazionale per lo studio delle malattie vulvovaginali (ISSVD) la definisce “sindrome della vulva bruciante”. Nel 1985, la rinomina “vulvodinia” e la classifica in due distinti sottogruppi: “vulvodinia disestesica” e “vestibolite vulvare”. Tuttavia, studi recenti non hanno confermato una patogenesi infiammatoria, e il termine “vestibolite” (il suffisso “ite” significa infiammazione) fu rimpiazzato dal termine “vulvodinia” nel 1990. Nel 2003 la ISSVD definisce la vulvodinia un “disturbo o bruciore vulvare, in assenza di patologie visibili o di disfunzioni specifiche clinicamente identificabili.” suddividendola in generalizzata e localizzata:

- Il dolore generalizzato è associato al dolore che non si limita al vestibolo. Le donne, al tocco del vestibolo, avvertono dolore che si irradia al di fuori dell'area toccata. Può presentarsi rossore.
- Il dolore localizzato nella regione vestibolare, viene chiamato vestibulodinia (clitoridodinia se interessa il clitoride). La vestibulodinia (in passato definita vestibolite vulvare) è caratterizzata da bruciore o dolore limitato strettamente al vestibolo, comunemente associato al rapporto sessuale, all'uso di tamponi, di abiti stretti, e all'uso della bicicletta. E' spesso presente un anormale grado di rossore del vestibolo. Spesso riscontrata in donne in premenopausa.

Queste due categorie sono ulteriormente suddivise in dolore provocato, dolore spontaneo e dolore misto (provocato e spontaneo).

La vulvodinia si può anche classificare come primaria (il dolore è presente fin dal primo utilizzo del tampone o rapporto) o secondaria (il dolore viene sviluppato dopo un periodo di rapporti o di uso di tamponi senza dolore).

Epidemiologia

La vulvodinia è una patologia molto comune, ma misconosciuta e quindi diagnosticata e trattata con estremo ritardo. Poiché molti ginecologi non hanno familiarità con questa sindrome e poiché molte pazienti sono imbarazzate nel trattare l'argomento nei dettagli, la maggioranza delle pazienti, consulta molti specialisti prima di avere una diagnosi appropriata.

Si calcola che 14 milioni di donne durante la loro vita abbiano avuto questo tipo di disturbo. Le donne caucasiche ed afro-americane sembrano le più a rischio.

La vulvodinia è frequentemente associata ad altri dolori pelvici cronici, come PBS/CI, endometriosi, fibromialgia e sindrome del colon irritabile.

Eziologia

L'area affetta da vulvodinia è principalmente localizzata sulla parte posteriore del vestibolo vulvare con estensioni variabili verso l'uretra.

L'eziologia è multifattoriale, ma a tutt'oggi le cause sono ipotetiche: candida ricorrenti, infezioni da HPV, l'eccessiva escrezione di ossalati nelle urine, fattori ormonali, immunitari e predisposizione genetica.

Al momento la teoria più accreditata riguardo il dolore vulvare persistente in assenza di stimoli dolorosi è la sensibilizzazione del centro spinale in seguito a danno nervoso, il sistema nervoso centrale e periferico sono quindi considerati la causa d'origine e di mantenimento del dolore vulvare. Gli studi sugli animali hanno dimostrato il possibile ruolo dei corni dorsali del midollo spinale nell'aumento della risposta dolorosa ad uno stimolo persistente. Ciò avviene a causa di una prolungata ed intensa attività nocicettiva delle fibre C, con sensibilizzazione delle fibre AB a bassa soglia. A causa poi del rilascio dei mediatori dell'infiammazione, aumentano le terminazioni nervose, aumentando l'ipersensibilità meccanica che rende doloroso anche lo stimolo non doloroso.

Il sistema nervoso è in grado di adattarsi alle lesioni o ai cambiamenti fisiopatologici (neuro plasticità). La sensibilizzazione è un'errata risposta di adattamento del sistema nervoso alle lesioni, alle malattie, ai traumi e alle infiammazioni. Ogni sindrome dolorosa è accompagnata da infiammazione, infatti l'infiammazione attiva i recettori del dolore, la trasmissione e la modulazione dei segnali dolorosi, la neuro plasticità e la sensibilizzazione centrale. Per tale ragione la vulvodinia inizialmente venne nominata vestibolite vulvare.

Uno studio ha dimostrato che l'alterazione periferica porta ad un significativo aumento di attività a livello della regione frontale ed insulare della corteccia, portando ad una varietà di cambiamenti nel cervello dei soggetti con dolore pelvico cronico. E' recente l'ipotesi che il sistema limbico (responsabile della vigilanza sul dolore) sia causa del dolore pelvico cronico e dell'incremento di sindromi ad esso correlate (LAPP - limbic associated pelvic pain). La disfunzione del sistema limbico porterebbe all'incremento della sensibilità al dolore pelvico e all'esagerata risposta nervosa della muscolatura pelvica.

Un'altra ipotesi vede la vulvodinia non come entità clinica isolata, ma come un sintomo di una complessa sindrome di dolore regionale (CRPS). Ciò spiegherebbe la progressiva crescita dell'attività nella cellule del corno dorsale del midollo spinale dopo ripetuta stimolazione delle fibre C.

Diagnosi

Prima di porre diagnosi di vulvodinia è necessario escludere tutte le patologie (diagnosticabili e trattabili) che potrebbero essere responsabili dello stesso tipo di dolore: infezioni genitali (lieviti, batteri, HPV, MTS ecc), ascessi delle ghiandole di bartolini, malattie dermatologiche (lichen planus/sclerosus, psoriasi, dermatite allergica, dermatite da contatto), processi neoplastici (neoplasia vulvare intraepiteliale, carcinoma squamoso delle cellule vulvari, malattia di Paget), malattie neurologiche (nevralgia post herpes, intrappolamento del nervo pudendo o sua lesione), malattie sistemiche (malattia di Bechet, sindrome di Crohn, sindrome di Sjogren, lupus eritematoso sistemico) o cambiamenti ormonali (atrofia vaginale).

Quindi l'accurata valutazione delle donne con dolore vulvare dovrebbe prevedere:

- colture di candida (specialmente C.albicans) e batteri (specific. Gruppo B streptococco)

- valutazione al microscopio delle secrezioni vaginali per lieviti, ph, incremento di leucociti
- esame del vestibolo vaginale per rossore, erosione, pallore e secchezza
- esame della vulva per rossore anormale, erosioni, croste, ulcerazioni ipopigmentazione
- biopsia di punti specifici della pelle per la valutazione dermatologica
- swab test per evidenziare attraverso la pressione esercitata con un cotton fiocch le aree di dolore (solo sul vestibolo in caso di vestibolite vulvare, su tutta l'area genitale in caso di vulvodinia)
- esame neurologico sensoriale per valutare allodinie e simmetria.
- valutazione della depressione e dell'impatto del dolore sulla qualità di vita.

Una volta escluse tutte le possibili patologie responsabili del dolore vulvare, se la mucosa vulvo-vaginale appare normale si pone diagnosi di vulvodinia.

Per quanto riguarda lo swab test, il cotton fiocch inumidito deve valutare le seguenti zone: grandi labbra, solco interlabiale, perineo, prepuzio, piccole labbra (con particolare attenzione alla linea di Hart), clitoride e vestibolo vulvare (che deve essere toccato delicatamente in 7 punti: davanti e dietro l'uretra, lateralmente all'uretra in entrambi i punti, e sul vestibolo posteriore alle posizioni dell'orologio 4, 6, 8).

L'esame prosegue con l'introduzione vaginale di un solo dito che valuterà gli elevatori dell'ano per evidenziare dolore, ipertono, trigger points, disfunzioni del pavimento pelvico. Verranno poi valutate l'uretra e la vescica (un'ipersensibilità può far sospettare una CI), l'utero, gli annessi e il setto retro vaginale (per escludere masse tumorali, cicatrici, o endometriosi) e i nervi (l'ipersensibilità può segnalare neuropatia del pudendo o un intrappolamento dello stesso).

Un approccio multidisciplinare è indispensabile per una corretta strategia di trattamento delle Pazienti affette da vulvodinia, che devono essere attentamente seguite da un professionista esperto nel campo del dolore pelvico cronico.

9 Approccio terapeutico alla vulvodinia

(Filippo Murina - Referente dell'Ambulatorio di Patologia Vulvare - Ospedale Vittore Buzzi - Università degli Studi di Milano)

Il dolore vulvare localizzato può essere provocato da un'infezione neurogenica che porta alla sensibilizzazione prima dei nocicettori (i recettori periferici del dolore, come visto precedentemente) e poi del midollo spinale. E' possibile, quindi, avere una migliore risposta ricorrendo a una terapia combinata che abbia effetti sia centrali sia periferici.

Riduzione dei trigger e degli stimoli irritanti

La strategia di base consiste nel ridurre al minimo l'irritazione vulvare attraverso specifiche norme comportamentali, come quelle di utilizzare biancheria di cotone ed evitare il contatto vulvare con agenti irritanti, quali profumi, shampoo, bagnoschiuma e lavande. E' possibile utilizzare un emolliente senza conservanti allo scopo di mantenere la pelle idratata e di rafforzare le naturali barriere. E' inoltre buona norma fare uso di assorbenti in cotone e ricorrere alla lubrificazione artificiale durante i rapporti sessuali.

La terapia topica può avere effetti lenitivi, ma in genere non attenua la vulvodinia e vi si deve fare ricorso con cautela per evitare sensibilizzazione e peggioramento dei sintomi. L'uso di corticosteroidi topici sul vestibolo vulvare, ad esempio, è inutile e può provocare eritemi e bruciori. Una terapia consigliata può essere l'applicazione notturna a lungo termine di anestetici come la lidocaina che possono bloccare l'impulso doloroso e favorire la guarigione. La lidocaina può provocare sensibilizzazione sia sulla Paziente che sul partner con conseguenti dermatiti da contatto. Inevitabile l'intorpidimento del pene.

Nelle Pazienti con dolore localizzato si è rivelata utile l'applicazione locale di amitriptilina e Bactofen.

Alcuni studi hanno evidenziato come le pazienti affette da vestibolodinia provocata abbiano spesso alle spalle una storia di infezioni ricorrenti da candida. E' stato riscontrato che la ridotta capacità di controllare l'azione della Candida albicans è causata da un polimorfismo del gene che codifica la lectina legante il mannosio, una proteina antimicrobica del sistema immunitario innato, e lo stesso polimorfismo è stato associato alla vestibolodinia provocata. I lieviti sono considerati un rilevante fattore di innesco della Vulvodinia provocata (PVD) in quanto sono in grado di scatenare la reazione allergica vulvovaginale e attivare la cascata di eventi infiammatori (linfocine, citochine, cellule epiteliali vaginali, mastociti ecc). Può essere dunque necessario un regime soppressivo profilattico a lungo termine.

Blocco dei nocicettivi periferici e inibizione centrale

La terapia per il controllo del dolore include l'utilizzo di alcuni farmaci per via orale, come gli antiepilettici e gli antidepressivi che regolano i neurotrasmettitori responsabili della trasmissione dei messaggi da un nervo all'altro.

Antidepressivi. L'uso di antidepressivi è comune nel trattamento del dolore cronico neuropatico. Nel caso della vulvodinia si ricorre agli antidepressivi triciclici orali come l'amitriptilina, la nortriptilina e la desipramina. Esse agiscono sia inibendo la trasmissione centrale, sia diminuendo la sensibilizzazione periferica. Gli effetti collaterali sistemici ne limitano il dosaggio terapeutico: sedazione, secchezza delle fauci, costipazione e ipotensione. In uno studio

si è evidenziata una maggiore incidenza di infarto del miocardio e morte rispetto al gruppo trattato con placebo (cautela quindi nella prescrizione ai soggetti più anziani e a quelli con fattori di rischio cardiovascolare). Per migliorare la compliance della paziente può essere necessario focalizzare l'attenzione sull'effetto che ha il farmaco sul dolore, piuttosto che sulla depressione. Il 60% delle donne trattate con amitriptilina ha riscontrato una riduzione del dolore pari al 50%. A parità di efficacia le ammine secondarie (come la desipramina) provocano meno effetti collaterali rispetto alle ammine terziarie (come l'amitriptilina). Gli inibitori selettivi della ricaptazione della serotonina (SSRI) si sono dimostrati inefficaci nel trattamento della vulvodinia. Al contrario, gli inibitori selettivi della ricaptazione della serotonina e della noradrenalina (SSNRI), come venlafaxina e duloxetina, hanno avuto effetti positivi.

Anticonvulsivanti. Il Gabapentin è un farmaco antiepilettico strutturalmente correlato al neurotrasmettitore gamma-aminobutirrico (GABA). Si è dimostrato molto efficace nel trattamento del dolore neuropatico, così come nel trattamento della vulvodinia localizzata e/o generalizzata. Alcuni studi retrospettivi hanno evidenziato un'attenuazione del dolore pari anche all'80% in un numero di donne compreso tra il 64% e l'82% del campione. Gli effetti collaterali includono sonnolenza, alterazioni dello stato mentale, vertigini e aumento di peso. Il Pregabalin ha un'azione simile a quella del gabapentin, ma ha una reazione dose/risposta più facilmente controllabile.

Gli anticonvulsivanti possono essere combinati con gli antidepressivi triciclici, permettendo così dosaggi più bassi, riduzione degli effetti collaterali e migliore tolleranza. Per evitare effetti collaterali significativi, la sospensione di questi farmaci deve essere lenta e graduale.

Stimolazione nervosa elettrica transcutanea (TENS)

La TENS è una terapia non invasiva che attenua il dolore attraverso l'elettrostimolazione dei nervi periferici. La TENS inibisce la trasmissione del dolore bloccando i segnali elettrici che portano al cervello l'informazione relativa al dolore (teoria del dolore a cancello) e aumentando il rilascio di sostanze proprie simili alla morfina. I parametri impostati determinano il tipo di fibre nervose che vanno ad essere stimolate, e quindi il meccanismo d'attenuazione del dolore. La paziente può auto-gestire la TENS a domicilio con apparecchi portatili. Vi è una risposta positiva dopo 10 o 15 trattamenti, con un picco dopo le 25, 36 sedute.

Infiltrazioni nei trigger points

Le infiltrazioni inattivano i trigger points attraverso l'introduzione di corticosteroidi più anestetici e tossina botulinica direttamente nella sottomucosa, laddove ha sede l'infiammazione neurogenica,. In tal modo, gli effetti collaterali dei farmaci utilizzati sono meno marcati di quelli presenti con l'applicazione topica.

I corticosteroidi agiscono riducendo l'infiammazione. Gli anestetici modulano il dolore purché a basso dosaggio, in modo da non bloccare del tutto l'impulso nervoso. La tossina botulinica di tipo A rilassa la muscolatura contratta ed è utile sia in caso di vestibolodinia provocata sia nel vaginismo, sia nelle disfunzioni legate all'ipertono del pavimento pelvico.

L'infiltrazione deve essere considerata terapia complementare.

Blocco del nervo pudendo

Il blocco del nervo pudendo può essere utile nel trattamento della vulvodinia generalizzata. Il protocollo più utilizzato prevede l'iniezione nel nervo pudendo di un anestetico locale e talvolta di un corticosteroide. Non vi è consenso sul numero massimo di blocchi nervosi che si possono eseguire, e nonostante sia stato riportato un tasso di risposta di circa il 60%, non sono noti gli effetti di risposta a lungo termine.

Chirurgia

L'escissione chirurgica del vestibolo va considerata solo nelle pazienti con vulvodinia provocata locale (vestibulodinia) e solo dopo il fallimento di tutti gli altri trattamenti. La tecnica chirurgica che dà migliori risultati è la vestibulectomia modificata in cui vengono escisse una porzione del vestibolo a forma di ferro di cavallo e la piega delle piccole labbra, con successivo avanzamento della parete vaginale posteriore. Prima di effettuare una vestibulectomia è essenziale valutare e trattare l'eventuale ipertono muscolare della paziente. Il tasso di successo chirurgico (inteso come forte miglioramento o completa guarigione) va dal 40% al 100%.

Considerata la ricca vascolarizzazione della zona vulvare e perineale, emorragie e formazione di ematomi sono le complicanze più comuni. Il rischio di infezione e la conseguente compromissione della guarigione sono elevati a causa della vicinanza immediata con il retto ricco di batteri.

Tra le complicanze a lungo termine occorre ricordare la possibile comparsa della cisti del Bartolino.

Trattamento della disfunzione del pavimento pelvico

Le pazienti con vulvodinia che avvertono dolore ai rapporti sessuali presentano spesso una disfunzione del muscolo del pavimento pelvico. La soluzione può essere la terapia fisica, ossia esercizi del pavimento pelvico, automassaggio dei tessuti molli esterni e interni, pressione sui trigger point, biofeedback elettromiografico e uso di tutori vaginali. Il successo terapeutico dipende da una serie di fattori, quali la selezione del terapeuta, il grado di partecipazione della paziente e il numero e la durata delle sessioni.

Il tasso di successo va dal 60% all'80%.

Controllo dell'infiammazione neurogenica

Il dolore neurogeno viene alimentato anche da eventi infiammatori ripetuti o prolungati, come infezioni, traumi meccanici, esposizione ripetuta ad allergeni o sostanze irritanti. Tali eventi sostengono l'infiammazione vestibolare tramite aumento dei mastociti attivi. È stato dimostrato che la somministrazione di palmitoiletanolamide (PEA) riduce l'attivazione dei mastociti. È stata valutata la somministrazione di PEA anche in pazienti trattate con la terapia TENS e si è osservato come questa possa rappresentare un valore aggiunto soprattutto quando l'insorgenza della vestibulodinia è più recente o in presenza di ricadute.

Il trattamento della sfera psicosessuale della sindrome

Al trattamento dei processi biologici del dolore vulvare, occorre affiancare il trattamento della disfunzione psicosessuale e relazionale associata. È essenziale considerare l'impatto psicologico che può avere il dolore cronico. Le

pazienti affette da vulvodinia convivono spesso con sentimenti di disperazione, depressione e ansia. Compito del medico è verificare l'esistenza di eventuali fattori predisponenti o scatenanti la vulvodinia, inclusi abusi fisici o psicologici, ed esperienze di vita negative (divorzio dei genitori, interruzione di gravidanza, infanzia difficile).

10 Le implicazioni sessuali della vulvodinia

(Rossella E. Nappi, Anna Daniela /acobone, Barbara Gardella, Arsenio Spinillo. - Department of Obstetrics and Gynaecology, Fondazione /RCCS Policlinico San Matteo, University of Pavia, Italy)

Introduzione

Le difficoltà sessuali (basso desiderio sessuale, scarsa lubrificazione, dispareunia, disfunzioni dell'orgasmo e assenza di soddisfazione) sono significativamente modulate da età, ciclo della vita riproduttiva, salute fisica e mentale, salute del partner e fattori personali ed interpersonali.

Negli ultimi anni si evidenzia un aumento delle disfunzioni sessuali femminili (FSD).

Classificazione delle disfunzioni sessuali femminili

Le FSD sono state suddivise nelle seguenti categorie:

- disordini del desiderio/interesse sessuale (l'interesse, i pensieri e le fantasie sessuali sono assenti o diminuiti in maniera patologica)
- disordine soggettivo dell'eccitazione sessuale (l'eccitazione sessuale mentale dietro stimolazione è assente o ridotta, pur mantenendo la lubrificazione vaginale e altri segni di risposta fisica)
- disordine dell'eccitazione genitale (assente o compromessa eccitazione fisica: minimo aumento vulvare o lubrificazione vaginale in seguito a stimolazione e ridotta sensibilità genitale pur in presenza di eccitazione sessuale mentale)
- disordini sessuali e dell'eccitazione combinati (assenza o marcata riduzione soggettiva e genitale dell'eccitazione sessuale)
- persistente disordine dell'eccitazione sessuale (continuo e intenso eccitamento sessuale decontestualizzato. L'eccitazione non è alleviata dall'orgasmo e la sensazione permane per ore o giorni)
- disordini dell'orgasmo (nonostante la forte eccitazione sessuale, l'orgasmo è assente, ridotto in intensità o considerevolmente rallentato)
- vaginismo (difficoltà nell'introduzione in vagina di un pene, dita o ogni oggetto, nonostante il desiderio)
- dispareunia (dolore alla penetrazione o durante il rapporto).

Essendo l'eziologia delle FSD multifattoriale, anche il trattamento deve essere multidisciplinare.

I fattori che influenzano le FSD sono principalmente tre:

- sviluppo psicosessuale passato, inclusi traumi ad abusi
- contesto di vita attuale, inclusa la qualità e la durata della relazione
- anamnesi medica, incluse malattie, cure e interventi chirurgici.

Un FSD può essere solo un sintomo di un sottostante disturbo o può originare da una situazione non sempre dipendente unicamente dalla donna.

Dolore sessuale (dispareunia)

La dispareunia è definita come dolore durante o dopo il rapporto sessuale. Le cause possono essere sia organiche che psico-relazionali. La loro identificazione ne consente diagnosi e trattamento.

La dispareunia può essere la conseguenza di vaginismo, inadeguata ricettività vaginale (scarse eccitazione, vasocongestione e lubrificazione), atrofia urogenitale ormonale e vulvodinia/vestibulodinia. Eziologie meno comuni sono: endometriosi, congestione pelvica, aderenze, infezioni, disturbi uretrali, cistiti ricorrenti e cistite interstiziale.

In seguito al dolore sessuale è piuttosto comune assistere al declino dell'eccitazione mentale, alla riduzione della capacità orgasmica e alla soddisfazione sessuale che a sua volta influenzerà negativamente la motivazione sessuale, l'attività e la relazione di coppia. E' importante quindi interrompere il circolo vizioso per evitare questi eventi negativi a cascata.

La diagnosi di dispareunia viene posta attraverso un accurato esame pelvico per identificare segni e sintomi di alterazioni genitali, di trigger point introitali e profondi, di condizione di ipertono o ipotono del pavimento pelvico e di ogni altro problema uro-ginecologico (infezioni urinarie ricorrenti, incontinenza urinaria, paura di perdita di urina durante l'orgasmo, muscolatura pelvica, ecc.) forse responsabili dei sintomi sessuali.

Il dolore sessuale può manifestarsi nella fase iniziale della penetrazione, durante l'intero atto, solo dopo il rapporto o solo in certe posizioni. Può essere percepito come dolore ben definito e localizzato o un generale malessere. Il dolore può essere superficiale (all'entrata vaginale) o profondo (dentro il canale vaginale o in fondo). Infine, il dolore può essere descritto come sensazione di tagli, bruciore, o continuo. La vulvodinia è abitualmente associata al dolore all'ingresso. Attraverso il tocco della vulva con un cotton fioc (swab test) si può riprodurre il dolore da dispareunia. Con l'introduzione in vagina di un dito o di uno speculum è possibile notare lo spasmo involontario da vaginismo.

La paura anticipatoria del dolore non fa che potenziare il circolo vizioso.

Ansia, precedenti traumi sessuali (abuso, primo rapporto doloroso), problemi di coppia, depressione, stress e affaticamento fisico, possono generare o incrementare la dispareunia, così come gli stimoli nocivi ripetuti, che trasformano il dolore da nocicettivo a neuropatico dando luogo alla sindrome del dolore cronico con conseguente potenziamento dell'insuccesso sessuale.

Il ruolo del pavimento pelvico nei disordini del dolore sessuale

Quando è presente dispareunia i muscoli pelvici superficiali e quelli profondi si contraggono come reazione protettiva nei confronti della penetrazione, contemporaneamente diminuisce l'apertura vaginale ed aumenta la pressione esercitata sul vestibolo vulvare. Ciò incrementa il dolore.

Le donne con vestibulodinia manifestano un'amplificata reattività al dolore dei muscoli superficiali del pavimento pelvico, bassa flessibilità, compromessa capacità di rilassamento post contrazione e ipertono muscolare del pavimento pelvico (anche in assenza di rapporti sessuali) e aumentata sensibilità dolorosa alla pressione vestibolare. Queste caratteristiche non saranno più presenti dopo la terapia fisica.

Gli obiettivi della terapia fisica sono:

- aumentare la consapevolezza e la percezione del pavimento pelvico

- migliorare le capacità di contrazione e rilassamento del pavimento pelvico
- diminuire il tono muscolare del pavimento pelvico, rilevare i trigger points ed incrementare l'afflusso sanguigno ai muscoli
- incrementare l'elasticità dei muscoli superficiali del pavimento pelvico e dei tessuti circostanti l'introito vaginale
- diminuire allodinia e iperalgesia del vestibolo vulvare
- acquisire serenità verso la penetrazione vaginale
- incrementare il controllo e la rilassatezza di entrambi gli strati muscolari del pavimento pelvico alla penetrazione vaginale
- gestire e prevenire i dolori vulvari o la dispareunia ricorrente.

Gli interventi di riabilitazione del pavimento pelvico riducono l'intensità del dolore vulvare associato a vestibulodinia nel 52-79% delle donne.

Tali terapie contribuiscono ad aumentare la funzione sessuale e a migliorare l'autostima della donna e la sua relazione con il partner.

Vulvodinia e BPS/CI

Le donne con BPS/CI hanno più disfunzioni sessuali rispetto alle donne senza BPS/CI. Il 75% dei casi ha riportato che i rapporti sessuali esacerbano i sintomi urinari e dolorosi.

Sono diversi i questionari che valutano i differenti aspetti della funzione sessuale femminile, ma solo il Female Sexual Function Index (FSFI) valuta anche la sfera del dolore, oltre a desiderio, eccitazione, lubrificazione, orgasmo, e soddisfazione. In base a questi test è emerso che molte donne con CI sperimentano non solo dolore pelvico ma anche dispareunia, sofferenza sessuale, perdita del desiderio sessuale, disturbi dell'eccitazione e difficoltà orgasmiche.

La dispareunia è presente nel 49/90% delle Pazienti affette da CI e almeno il 50% delle donne evita rapporti con il proprio partner. Vulvodinia spontanea o provocata è presente nella vasta maggioranza delle pazienti con CI con conseguente significativa compromissione dell'attività sessuale. In queste donne sono spesso presenti i tipici segni di assenza di trofismo, che suggeriscono il coinvolgimento di meccanismi estrogeno dipendenti nella salute genitale e nella compresenza di CI e vulvodinia. Oltre alle cause ormonali anche le infezioni possono contribuire ad aumentare il dolore sessuale.

Alcuni trattamenti tipici della CI (antidepressivi e oppioidi) possono esacerbare le disfunzioni sessuali generando disturbi dell'eccitazione.

Di conseguenza, il collegamento tra CI e FSD è strettissimo e i vari specialisti devono interagire per diagnosticare e trattare entrambe le condizioni.

11 Il futuro

(Daniele Porru, Divisione di Urologia, Fondazione IRCCS Policlinico San Matteo, Pavia)

La sindrome BPS/CI è molto più comune di quanto le statistiche epidemiologiche riportino. Si stima che potrebbe interessare il 2,7% della popolazione adulta femminile.

Novantanni fa la CI era descritta come una distinta patologia caratterizzata da ulcere visibili cistoscopicamente, associate a urgenza, frequenza e dolore pelvico. Oggi la CI viene considerata una sindrome, ovvero una condizione eterogenea che si sviluppa da varie cause che in questo caso interessano la vescica, il pavimento pelvico, il patrimonio genetico, il sistema immunitario e neurologico, con sintomi che variano tra dolore vescicale, disturbi e dolore al pavimento pelvico, spesso combinati. Si associano sovente altre problematiche e sindromi croniche che ne possono essere cause e/o conseguenze: fibromialgia, sindrome dell'intestino irritabile, vulvodinia, emicranie frequenti, allergie alimentari o farmacologiche, infezioni urinarie ricorrenti, abusi fisici.

La BPS/CI insomma non è più ritenuta una patologia vescicale, ma un insieme di manifestazioni sintomatiche dolorose ad eziologia multifattoriale, significative dal punto di vista clinico.

Gli studi sul dolore cronico dimostrano che il sistema nervoso centrale sembra giocare un ruolo dominante nella PBS/CI. Infatti al contrario del dolore acuto e periferico che risponde a trattamenti antinfiammatori/antidolorifici, il dolore centrale risponde ai farmaci che agiscono sul sistema nervoso (oppioidi, inibitori della serotonina – norepinefrina e anticonvulsivanti).

Una recente ricerca ha rilevato altre modalità di trasmissione del segnale dalla vescica al cervello che vanno al di là dell'attivazione di fibre nervose e prende in considerazione l'interazione tra l'urotelio e i numerosi mediatori rilasciati dal rivestimento, come l'ATP e l'ossido nitrico. Comprendere meglio i meccanismi con cui la vescica invia segnali può portare a trattamenti più efficaci.

Lo stress incrementa l'infiammazione vescicale in quanto modifica la permeabilità dei vasi sanguigni della vescica. I Pazienti traggono molto beneficio dalle tecniche di controllo dello stress e questo è un dato importante per il futuro terapeutico della CI.

Lo strato epiteliale vescicale è sempre stato considerato una barriera protettiva delle strutture sottostanti più sensibili e delicate, ma le cellule uroteliali sembrano avere anche un ruolo attivo nella neuro modulazione e neurotrasmissione degli stimoli vescicali al sistema nervoso centrale. Studi più approfonditi sul funzionamento nervoso dell'urotelio potranno integrare le terapie della PBS/CI.

Passi in avanti nell'uso di cellule staminali del midollo osseo del paziente stesso potrebbero aprire nuove opportunità terapeutiche, in particolare nella rigenerazione della vescica.

Approccio interdisciplinare

Un approccio interdisciplinare allo studio del dolore pelvico cronico (MAPP) è partito nel 2008 negli Stati Uniti per affrontare meglio tutti gli aspetti di questa sindrome.

Epidemiologia della malattia/Fenotipi

Quest'area di ricerca esamina come e perché i pazienti sviluppino la malattia e come quest'ultima si modifichi negli anni, tenendo presente anche fattori genetici, comportamentali, ambientali.

Il MAPP sta studiando le differenze genetiche, comportamentali e biologiche tra chi ha problemi pelvici e chi non li ha. Inoltre sta sviluppando una definizione univoca per i disturbi del dolore pelvico e urologico cronico e sta cercando di stabilire il cammino univoco per la diagnosi della PBS/ CI.

Neuroimmagin/ Neurobiologia

Gli esami che valutano la struttura e la funzione del sistema nervoso (TAC, risonanza magnetica e tomografia ad emissione di positroni) possono aiutare la diagnosi e la definizione di alcune condizioni di dolore. Nel caso di dolore pelvico una risonanza magnetica funzionale può confermare i sintomi.

Questo gruppo di studio sta cercando di identificare le possibili cause neurologiche dei disturbi da dolore pelvico e urologico cronico e le differenze neurologiche tra pazienti con sintomatologie pelviche diverse o associate ad altri disturbi.

Biomarkers/bioindicatori

Questo gruppo di studio cerca di identificare i bioindicatori utili a descrivere le cause e i sintomi della sindrome da dolore pelvico e come possano mutare nel corso della malattia. I bioindicatori sono specifici parametri di misura che permettono di quantificare l'esposizione di una sostanza estranea e le conseguenze su una specifica area corporea. Sembra esserci una relazione tale tra gli organi pelvici per cui ognuno ha influenza sugli altri. Alcuni studi sugli animali hanno dimostrato che la stimolazione di un singolo nervo spinale può influire sia sulla vescica che sull'intestino. La stimolazione dell'intestino quindi può causare infiammazione vescicale e conseguente dolore pelvico vescicale. La speranza di questo gruppo di studio è di allargare il contesto di ricerca sulla CI, sulla BPS, sulla sindrome del dolore pelvico cronico e , sulla prostatite cronica.

Sarà necessario del tempo per stabilire come questi approcci possano migliorare i sintomi e la qualità di vita dei pazienti affetti da questi disturbi.

Concludendo, grazie all'approfondimento dei fattori patogeni che portano ad una tale complessa condizione clinica, siamo ottimisti sul futuro dei pazienti affetti da PBS/CI.

12 Il ruolo dell'associazione dei pazienti

(Loredana Nasta - AICI, Roma)

Problemi dei pazienti

BPS/CI è una malattia enigmatica e misteriosa. Nessun esame o tests fisici portano ad una affidabile diagnosi, a dispetto dei sintomi come forte dolore pelvico, pressione e sensazione di bruciore sovrapubico, cause di profondo sconforto e ansia nei pazienti. Molti esperti in BPS/CI credono che solo lo sviluppo di un'appropriata e dettagliata diagnosi permetta di risolvere il puzzle BPS e raccomandano un appropriato, specifico approccio multi modale.

A causa dei sintomi simili ad altre malattie urologiche o ginecologiche, BPS/CI spesso è trattata con antibiotici per lunghi anni (testardaggine terapeutica, specialmente quando le urine dei pazienti sono sterili e la terapia è inefficace). Una corretta diagnosi di solito arriva dopo anni, dopo svariate visite specialistiche e dopo numerosi diagnosi di psicosomatizzazione. Questo spesso scatena insicurezza e gravi sensi di colpa verso i membri della propria famiglia e del partner. In effetti una diagnosi corretta e veloce è difficile e tale ritardo diagnostico implica un peggioramento del quadro clinico con co- morbilità come Fibromialgia, Sindrome della fatica cronica, Sindrome del colon irritabile e molto altro. Inoltre una terapia medica intrapresa troppo tardi è spesso destinata a fallire.

Il concetto di condizione “rara” rende le competenze di esperti frammentarie e imprecise e le conoscenze scientifiche molto limitate. Di conseguenza, anche per questo i pazienti ricevono tardi la loro diagnosi. Il trattamento farmacologico è molto costoso e non immediatamente disponibile per la carenza di farmaci specifici e la scarsa ricerca in questo campo, dovuto al basso numero di pazienti, fa desistere le industrie farmaceutiche dall'investire in questo settore poco remunerativo rispetto ad altre patologie più diffuse che assicurano maggiori vendite. Benchè il sistema sanitario nazionale riconosca un principio di equa opportunità nei confronti dei pazienti affetti da malattie “rare”, necessitano continui finanziamenti economici.

Associazioni e loro problemi

Il Ministro della salute include BPS/CI alla voce n. 300 della lista di malattie rare, su un totale di 8000 malattie rare; i malati hanno diritto a servizi sanitari completamente gratuiti, dopo un sospetto diagnostico, per monitorare e curare la malattia e prevenirne il peggioramento. Questo approccio legislativo è significativo per la BPS/CI in Italia non solo perché fornisce assistenza (e permette anche a chi non ha un reddito elevato di curarsi), ma anche perché i Pazienti si vedono finalmente riconosciuta una patologia fisica reale davanti alla famiglia, agli amici, ai colleghi, ai medici che li hanno sempre considerati soggetti psicosomatizzanti.

Le associazioni di pazienti hanno giocato un ruolo chiave per l'ottenimento di questi risultati, sia a livello nazionale, sia in Europa. Il punto di vista dei pazienti, le prospettive e la percezione della malattia sono stati fondamentali per guidare le politiche sanitarie verso l'adozione degli approcci migliori. L'AICI è stata la prima (nel 1998) a lanciare una campagna di sensibilizzazione indirizzata alle istituzioni e ai gruppi politici. L'Italia è il solo paese che ha ottenuto con successo questo traguardo legislativo.

L'aver dato fiducia al paziente è diventato uno strumento utile per analizzare, confrontare e verificare diversi aspetti dei sistemi sanitari incaricati di redigere le linee guide per la clinica pratica.

I migliori approcci considerano l'enorme impatto causato da questa malattia sul corpo, sulla psiche, sulla personalità, sullo stato d'animo e la multidisciplinarietà terapeutica, che considera la fisioterapia e la terapia di coppia (psicologica e sessuale) al di sopra del trattamento farmacologico.

Si è tentato di individuare un centro di riferimento in ogni Regione, ma non è stato possibile a causa di gravi carenze sanitarie, alla scarsa ricerca e alla carenza di medici "esperti". Esiste quindi una crescente esigenza di creare un centro di esperti in grado di gestire questi casi complessi.

Il Consiglio Europeo ha chiesto agli Stati membri di sottoscrivere un Piano Nazionale per le malattie rare entro il 2013, in accordo con le associazioni di pazienti.

In Italia, un progetto di piano di salute fondato dal Ministro del Lavoro, Salute e Politica Sociale chiede ad ogni Regione di identificare un protocollo di cura e terapia diagnostica indicante i bisogni di salute dei pazienti sofferenti di questa particolare patologia e gli strumenti di gestione clinica impiegati da coloro che forniscono servizi sanitari, al fine di definire la migliore e più aggiornata sequenza di azioni indirizzata a questi pazienti.

In questo progetto i pazienti sono al centro di un sistema estremamente importante per loro e, in alcuni casi, addirittura promosso da loro. Non più destinatari passivi ma attivi, soggetti cooperativi in grado di aiutare riportando la loro personale esperienza. .

L'obiettivo è quello di concentrarsi sulle complesse esigenze sanitarie di salute dei pazienti rari, sottolineando le loro caratteristiche uniche, promuovendo un servizio accessibile, riducendo la variabilità clinica, diffondendo la medicina basata sull'evidenza, attuando un Registro Nazionale, fornendo assistenza costante in tutta la nazione ed eliminando le disparità regionali.

Problematiche di trattamento

Le associazioni come l'AICI aiutano i pazienti a far riferimento ai "Centri di Eccellenza", così da rendere le competenze disponibili anche al di fuori della propria regione.

Poiché la definizione di BPS/CI non è coerente, i dati epidemiologici sono in conflitto e variano tra 10 e 510 casi ogni 100.000 abitanti.

Il basso e incerto numero di casistica, implica una potenziale "mancanza di evidenza" per le malattie rare. Questo potrebbe portare ad una discriminazione a danno dei pazienti affetti da una malattia rara, con specifico riferimento alle nuove tipologie di trattamento ora disponibili, che, data la natura della BPS/IC e dei suoi aspetti clinico-istologici, spesso includono prodotti naturali, supplementi erboristici, apparecchiature mediche, terapie fisiche, che non sono normalmente rimborsabili dal Sistema Sanitario Nazionale.

L'AICI ha fatto ogni possibile sforzo affinché il sistema sanitario capisca che un trattamento non deve essere necessariamente farmacologico; un trattamento può anche mirare a migliorare la qualità di vita del paziente. Solo capendo questa nozione possiamo sperare di migliorare i risultati permettendo ai cittadini di essere in grado di fare la loro parte in una società civile.

Conclusioni

Uno studio condotto da AICI in collaborazione con il Ministero delle Politiche Sociali e Benessere, insieme con Orphanet, supportato finanziariamente da Farmindustria, ha cercato di individuare i costi sociali e l'impatto di BPS/CI in 4 aree:

- **medica**, attraverso l'esame delle caratteristiche cliniche e delle misure adottate per far fronte a questa condizione;
- **servizi socio sanitari**, con valutazione dei più importanti aspetti relazionali e della qualità di vita;
- **economica**, considerando i costi sia diretti, sia indiretti relativi a questa patologia;
- **psicologica**, esplorando gli aspetti esistenziali e la conseguente esperienza pratica.

Un questionario online è stato compilato da 300 pazienti con una diagnosi sicura di BPS/CI.

Di questi, 87.7% erano donne e solo il 12.3% erano uomini.

Il 6% delle persone che hanno risposto percepisce la propria malattia come una grave / molto grave condizione. Queste persone hanno esposto quali problemi BPS/IC causano. I pazienti sono generalmente adulti e hanno già formato una famiglia. Per comprendere e far fronte alla malattia, i pazienti dichiarano che essi vedono l'AICI come una forma di supporto fondamentale. Il 70% dei soggetti vedono deteriorata la vita della propria famiglia a causa dei devastanti effetti della malattia sulla sessualità e nella vita di coppia. Ancora, il sondaggio ha dimostrato che solo il 21% dei partecipanti ha ricevuto una diagnosi corretta la prima volta; il rimanente 79% è stato maldiagnosticato una o più volte (alcuni hanno avuto diagnosi errate almeno 10 volte o più, inclusi quelli che sono stati sottoposti a radicali e inutili procedure chirurgiche). Le diagnosi errate risalgono a dieci anni prima o più. Il 6% dei pazienti soffre di malattie secondarie correlate alla BPS/CI, causate probabilmente da una ritardata diagnosi. Questi ritardi sono responsabili di molti costi medici e di viaggio. Nel 70% dei casi, tali costi superano i 1.000 euro. I dati sembrano confermare che negli anni recenti la conoscenza della PBS/CI si è maggiormente diffusa fra i medici.

Per capire e affrontare la malattia, queste persone contano sul fondamentale supporto dell'AICI e, in misura minore, su informazioni on-line.



Il sito <http://cistite.info> nasce nel 2009 per contribuire alla diffusione di informazioni relative alle infezioni delle vie urinarie e alle patologie ad esse correlate. Nel sito è presente un forum di discussione in cui attualmente più di 2000 iscritti (in prevalenza donne) si confrontano e reperiscono informazioni in merito. L'utente tipico iscritto al forum è una donna che da anni soffre di una presunta (sia dal dal suo medico che dalla Paziente stessa) cistite batterica refrattaria alle terapie protocollari e quindi ingravescente. La scarsa conoscenza di sindromi quali vulvodinia, PBS/CI, CPPS e contratture pelviche porta a sovradiagnosticare a questi Pazienti solo le patologie note e cioè una cistite batterica, e a trattarla come tale, non di rado anche contro l'evidenza di urino colture negative (“Saranno nascosti” o “Intrappolati nell'urotelio”, o “Si sarà sbagliato il laboratorio analisi”). La maggior parte di queste Pazienti in realtà soffre di una o più sindromi tra quelle suddette e discusse in questo libro, motivo per cui le terapie standard sono inefficaci. Il mancato riconoscimento comporta un peggioramento proporzionale al ritardo diagnostico. Il sito/forum <http://cistite.info> si pone l'obiettivo di agire da “centro di smistamento”: accoglie queste Pazienti disperate e ancora ignare delle loro reali problematiche, le informa sull'esistenza di queste sindromi e, una volta che si siano riconosciute in una di esse, le invia a strutture, centri, medici specialisti e associazioni competenti per poter finalmente iniziare un percorso di cura adeguato e potenzialmente efficace.

Si ringraziano le utenti del forum che hanno collaborato alla realizzazione di questo compendio: Stefania69, Flami, Sosweetbabe88, Cles, SofiaF, Patrina, Viv, Frizzina, Lubna, Laura69, Ilaria72, Msbaux, Annablue1309.

Rosanna Piancone