



UNIVERSITÀ POLITECNICA DELLE MARCHE
Facoltà di Medicina e Chirurgia

Corso di Laurea in:
MEDICINA E CHIRURGIA

Tesi di Laurea:

***Efficacia della terapia con Chondroitin Solfato
orale ed endovescicale in pazienti con Cistite
Interstiziale. Proposta di protocollo di studio***

Laureando:
Rossi Davide

Relatore:
Prof. Andrea B. Galosi

Anno Accademico 2019 - 2020

Capitolo 1 - Introduzione

<i>1.1 Anatomia della vescica</i>	1
<i>1.2 Cistite interstiziale (BPS/IC)</i>	6
<i>1.2.1 Definizione attuale</i>	8
<i>1.2.2 Epidemiologia</i>	8
<i>1.2.3 Ipotesi eziologiche</i>	11
<i>1.2.4 Fattori di rischio</i>	15
<i>1.2.5 Diagnosi</i>	17
<i>1.2.6 Trattamento</i>	23
<i>1.2.6.1 Prima linea di trattamento</i>	24
<i>1.2.6.2 Seconda linea di trattamento</i>	28
<i>1.2.6.3 Terza linea di trattamento</i>	29
<i>1.2.6.4 Quarta linea di trattamento</i>	30
<i>1.2.6.5 Quinta linea di trattamento</i>	30

Capitolo 2 – Proposta di studio clinico

<i>2.1 Scopo dello studio</i>	32
<i>2.2 Condroitin Solfato (CS)</i>	32
<i>2.3 Pazienti</i>	34
<i>2.3.1 Caratteristiche dei pazienti in II linea di trattamento</i>	35
<i>2.3.2 Caratteristiche dei pazienti in III linea di trattamento</i>	40
<i>2.4 Disegno del Trial clinico con Condroitin Solfato (CS)</i>	44
<i>2.4.1 Analisi delle urine</i>	46
<i>2.4.2 Analisi ematiche</i>	47
<i>2.4.3 Analisi qualità della vita</i>	47

Capitolo 3 – Risultati attesi	
3.1 <i>Analisi della letteratura</i>	48
Capitolo 4 – Conclusione	53
Capitolo 5 - Bibliografia	55
Ringraziamenti	61

Capitolo 1

1. Introduzione

1.1 Anatomia della vescica

La vescica è costituita dall'interno all'esterno dalle tonache mucosa, sottomucosa, muscolare, avventizia e sierosa.

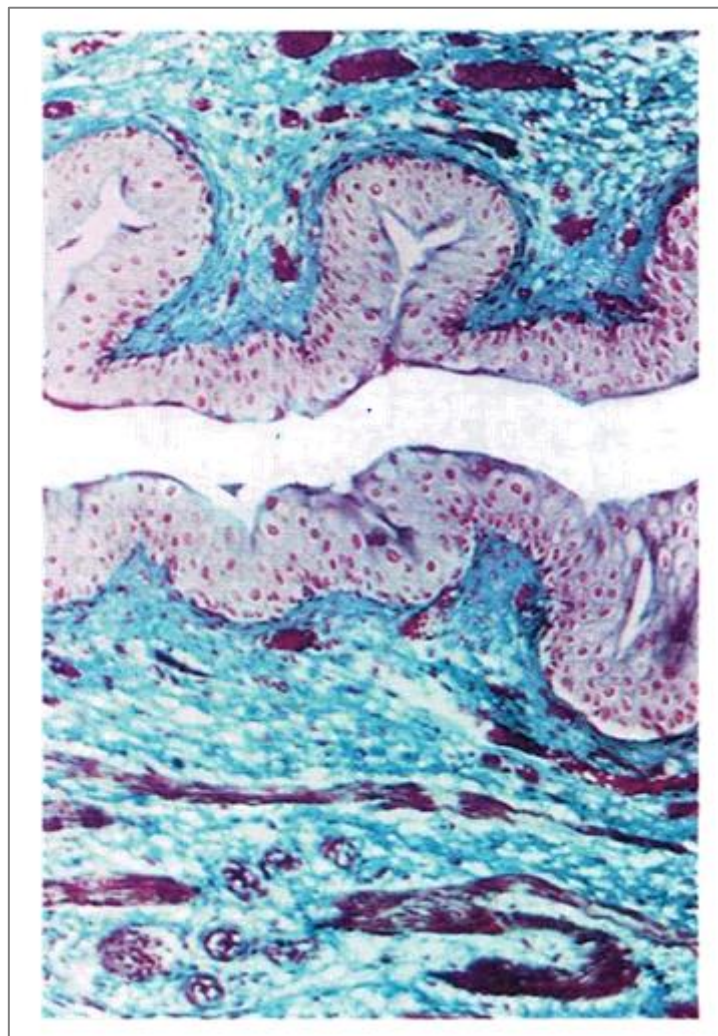


Figura 1.1 Struttura della vescica urinaria fissata in stato di contrazione. Sotto la tonaca mucosa si osservano i fascetti muscolari, in rosso, degli strati più interni del muscolo detrusore [1]

La tonaca mucosa, relativamente liscia nella vescica distesa, si solleva in numerose pieghe nella vescica vuota, a eccezione della zona corrispondente al trigono vescicale dove si mantiene sempre liscia, aderendo strettamente agli strati sottostanti. Questo aspetto anatomico è legato alla assenza della sottomucosa. Quindi nel trigono la mucosa aderisce strettamente alla muscolare, mentre nel resto dell'organo lo strato connettivo subepiteliale, chiamato sottomucosa, consente la separazione dei due strati e quindi giustifica le pieghe che si osservano a vescica vuota.

L'epitelio di rivestimento è del tipo di transizione (urotelio); esso in corrispondenza dei rispettivi meati, continua senza modificarsi con quello che riveste la superficie interna degli ureteri e del primo tratto dell'uretra.

L'urotelio è composto da 3 strati cellulari:

- strato basale, composto da cellule cubiche/cilindriche, intimamente a contatto con la lamina basale. Queste quando l'epitelio si contrae si appiattiscono e creano uno strato congiunto con le sovrastanti cellule clavate.
- strato intermedio, formato da 1 a 4 strati di cellule con forma clavata.
- strato luminale, costituito da cellule specializzate chiamate ombrelliformi proprio per la forma che assumono. Sono cellule globose, spesso binucleate, molto grandi. La membrana che guarda verso il lume è di forma convessa (cellule ad ombrello). Queste hanno sulla superficie apicale dei microvilli, sulla basale delle nicchie mentre nella superficie laterale hanno giunzioni specializzate.

La funzione fisiologica dell'Urotelio è quella di essere una barriera impermeabile ai soluti ipertonici e acidi, evitando in particolare il riassorbimento delle sostanze acide (anioni) eliminati nelle urine. Altra funzione importante dell'urotelio è l'adattamento rapido ai differenti volumi vescicali, consentendo anche un feedback neurovegetativo in associazione ai recettori muscolari nel detrusore.

La membrana plasmatica delle cellule superficiali è molto spessa e presenta delle placche, cioè aggregazione di proteine transmembrana chiamate uroplachine; ciò rende l'epitelio impermeabile all'urina.

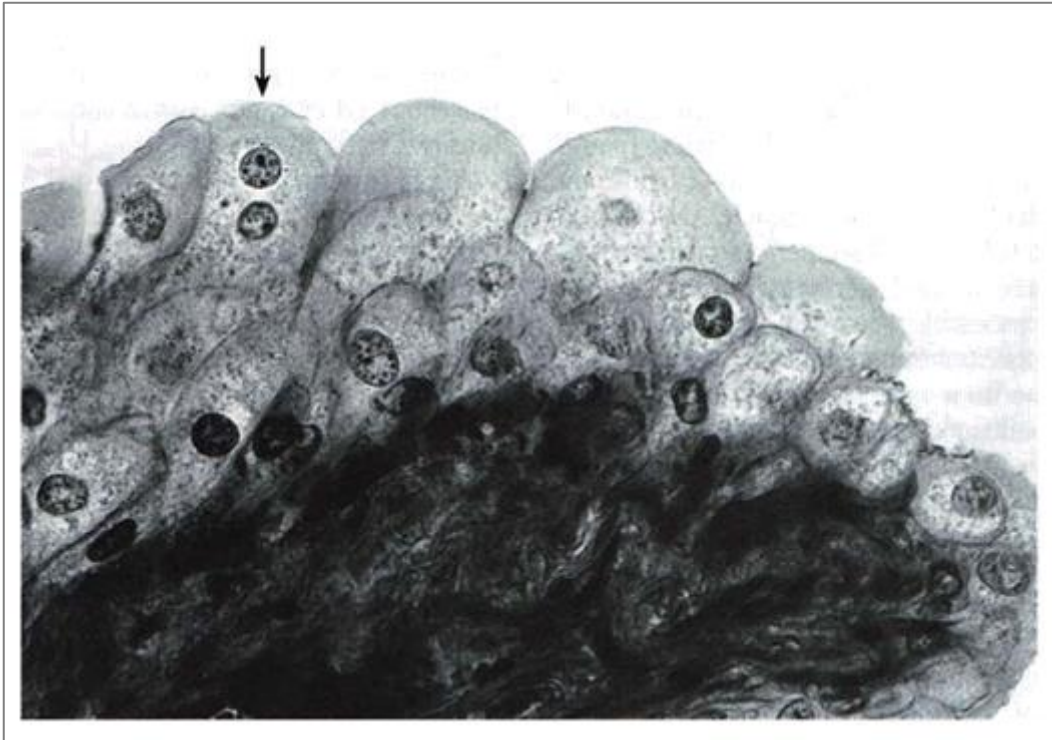


Figura 1.2 Epitelio di transizione della vescica urinaria. Si osserva la forma delle cellule a ombrello, binucleate che costituiscono lo strato superficiale del rivestimento epiteliale e i rapporti che queste assumono con gli strati più profondi. [1]

La tonaca muscolare è formata da fasci intrecciati a rete di miocellule circondati da abbondante stroma connettivale ricco di fibre elastiche; è assai sviluppata e costituisce nel suo insieme il cosiddetto muscolo detrusore della vescica, la cui contrazione determina la minzione. La tonaca muscolare consiste di tre strati sovrapposti non distinti e privi di uno spessore uniforme.

La tonaca avventizia è formata da connettivo fibroso denso, mentre la tonaca sierosa è data dal rivestimento peritoneale ed è limitata soltanto ad alcune zone (apice e parte del corpo).

Le caratteristiche morfologiche della mucosa possono essere studiate nel vivente attraverso la cistoscopia.

La mucosa vescicale in condizioni normali appare di colorito giallo roseo.

Nell'adulto la superficie assume, anche nello stato di distensione, un aspetto reticolato per la presenza di sottili pieghe variamente anastomizzate.

La superficie interna in corrispondenza della base presenta un'area di forma triangolare costantemente liscia anche quando la vescica è vuota: il trigono vescicale (di Lieutaud). [1]

In corrispondenza degli angoli del trigono vescicale sono situati tre orifizi: uno anteriore, il meato uretrale interno e due posterolaterali che rappresentano gli orifizi ureterali, corrispondenti allo sbocco degli ureteri.

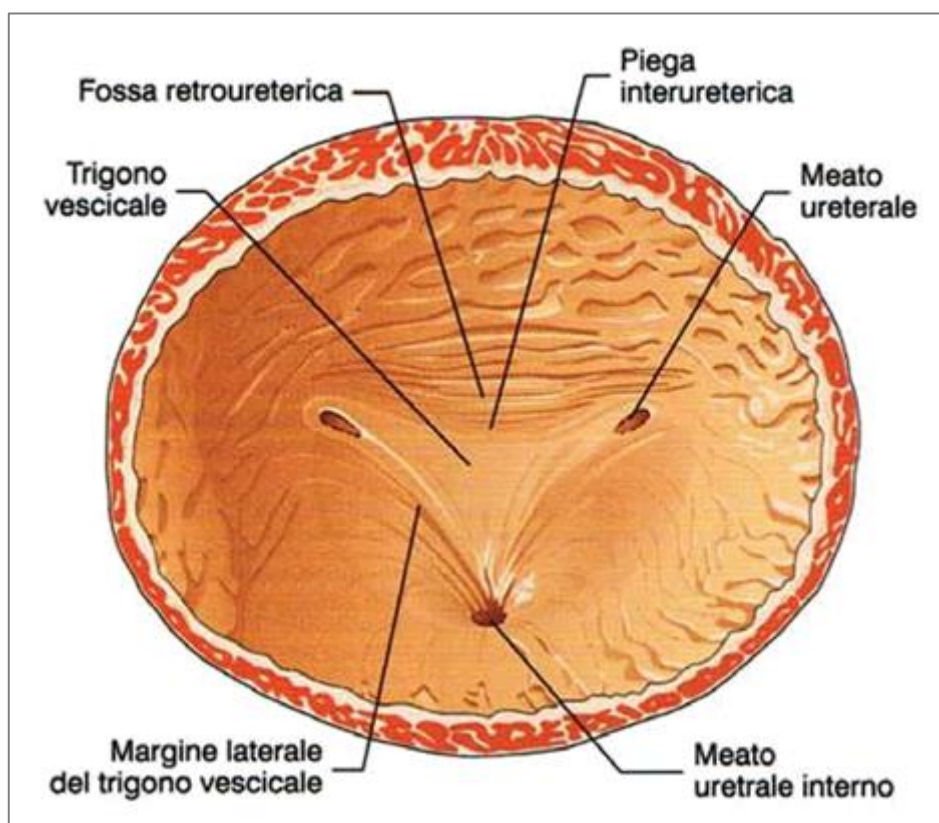


Figura 1.3 Configurazione interna della vescica nella regione del trigono, delimitata dai due orifizi ureterali e dal meato ureterale interno. I rilievi sui quali si dispone la mucosa vescicale, sono dati dai fasci più interni della tonaca muscolare. [1]

Il meato uretrale interno (denominato anche collo vescicale) rappresenta il punto più declive della vescica; nella donna esso appare di forma circolare, mentre nel maschio adulto si presenta come una fessura semilunare a convessità anteriore; il labbro posteriore di tale

fessura dopo i cinquant'anni può presentarsi sollevato o deformato dalla ipertrofia prostatica benigna.

La posizione del meato uretrale interno, quindi, è diversa nei due sessi: nella donna il collo vescicale è immediatamente al di sopra del pavimento pelvico, in relazione con la fascia endopelvica, con i legamenti pubovesicali e con i fasci muscolari più mediali del muscolo elevatore dell'ano.

Questa particolare situazione anatomica può modificarsi in conseguenza dei parti e dell'età avanzata determinando una ridotta efficienza dei dispositivi sfinteriali della vescica.

Nel maschio la presenza della prostata mantiene il collo vescicale distante dal pavimento pelvico circa 3cm, all'altezza di un piano trasversale passante per il punto medio della sinfisi pubica; il rapporto molto stretto della prima parte dell'uretra con la prostata garantisce al meato uretrale interno dei dispositivi sfinteriali particolarmente efficienti.

Gli orifici ureterali si mostrano come sottili fessure dirette obliquamente in basso, in dentro e in avanti; essi sono situati da ciascun lato su un rilievo allungato (piega ureterica) che corrisponde alla porzione intramurale degli ureteri.

Le pieghe ureteriche proseguono medialmente oltre lo sbocco degli ureteri congiungendosi e determinando un rilievo continuo (piega interureterica) che rappresenta la base del trigono vescicale.

La porzione della base vescicale situata dietro al trigono e quindi dietro la suddetta piega ureterica presenta una depressione ellittica a maggiore asse trasversale denominata fosse retroureterica.

Tale fossa risulta maggiormente sviluppata nell'anziano, specialmente qualora esista un'ipertrofia prostatica che sollevi il trigono vescicale.

Nelle condizioni in cui lo svuotamento vescicale è cronicamente difficoltoso (per ipertrofia prostatica o stenosi uretrale) si crea nel tempo una ipertrofia del muscolo detrusore che serve a aumentare le pressioni di svuotamento vescicale. Questa ipertrofia del detrusore produce

un particolare aspetto nella conformazione interna della vescica denominato vescica a colonne (vescica da lotta).

Tale aspetto è caratterizzato dalla presenza di voluminosi rilievi della mucosa determinati dall'ipertrofia della tonaca muscolare sottostante.

Talora la mucosa può erniare tra i fasci muscolari per costituire dei psuedo-diverticoli (piccole tasche di mucosa incluse nella parete vescicale) e veri propri diverticoli (estroflessioni della mucosa che si estendono nella pelvi e hanno un colletto di congiunzione con la vescica).

Le difficoltà croniche nello svuotamento vescicale determinano con il tempo una sovradistensione vescicale, ovvero una ritenzione urinaria cronica.

La ritenzione urinaria cronica (definita dal residuo urinario post-minzionale superiore a 250-300ml), può essere a bassa pressione oppure ad alta pressione.

La ritenzione urinaria ad alta pressione determina una progressiva dilatazione delle alte vie escrettrici con dilatazione di uretere e pelvi renale (idro-ureteronefrosi) fino a interferire con la funzionalità renale. Si provoca una insufficienza renale di tipo post-renale che crea danni anche irreversibili in relazione al tempo di insorgenza e trattamento.

1.2 Cistite Interstiziale (BPS/IC)

La Cistite Interstiziale (IC) è una malattia infiammatoria cronica che colpisce la vescica con evoluzione lentamente progressiva che può portare alla perdita della funzione dell'organo riducendone la capacità. La CI si differenzia dalla sindrome del dolore vescicale (Bladder Pain Syndrome - BPS) per caratteristiche istologiche e prognostiche. Inoltre la legislazione italiana riconosce la CI come malattia rara. La BPS è clinicamente simile alla CI, ma ha un andamento variabile nel tempo, può regredire o progredire a CI, ma non è tutelata come malattia rara.

L'eziologia della CI non è ancora ampiamente compresa, sebbene esistano diversi meccanismi postulati.

La patologia è caratterizzata principalmente da dolore pelvico cronico, senso di tensione o di pressione a livello sovrapubico e dolore di origine vescicale correlato alla fase di riempimento del viscere e associato a sintomi quali: urgenza minzionale, nicturia e stranguria. [2].

Può verificarsi in tutte le fasce d'età, ma è più frequente nella fascia di età compresa tra i 20 e i 50 anni e nel sesso femminile.

Rappresenta una malattia fortemente invalidante poiché, in alcuni casi, la sintomatologia può essere così severa da rendere la persona affetta inabile alla vita relazionale, familiare o lavorativa. Fortemente compromessa risulta in molti casi la sfera psicologica con riduzione dell'autostima e della sicurezza oltre alla sfera sessuale.

La qualità della vita può diventare molto scadente, il rischio di depressione, perdita del sonno, ansia, stress, disfunzioni sessuali, attacchi di panico e difficoltà ad avere dei rapporti sociali normali diviene molto elevato.

I soli criteri clinici essendo fortemente variabili non ci permettono di effettuare una diagnosi di certezza tra CI e BPS, ma dovranno accompagnarsi ad esami laboratoristici e strumentali

È necessario considerare che le conoscenze sulla malattia sono in rapida evoluzione pertanto, le strategie diagnostiche terapeutiche attualmente in atto richiederanno periodiche revisioni per garantire ai pazienti i più aggiornati standard di approccio diagnostico e di gestione clinica.

L'approccio diagnostico e terapeutico, quindi, rappresentano ancora oggi motivo di studio e ricerca.

1.2.1 Definizione attuale

L'International Continence Society (ICS), l'American Urological Association (AUA), la Society of Urodynamics and Female Urology (SUFU) e la European Society for the Study of Interstitial Cystitis (ESSIC), così come altre autorevoli società internazionali, definiscono la CI/BPS come “una spiacevole sensazione di dolore, pressione o disagio legata alla vescica e associata a sintomi del basso tratto urinario presente da almeno 6 settimane, in assenza di infezioni o di cause identificabili, caratterizzata da urgenza e frequenza minzionale, accompagnata da intenso dolore pelvico spesso localizzato alla vescica o all'uretra e da difficoltà di svuotamento vescicale”.

Nei casi più lievi i sintomi possono non essere presenti contemporaneamente e la sintomatologia può essere sfumata.

Tale definizione, però, esprime esclusivamente un concetto clinico, ossia si limita a descrivere un corteo di sintomi che caratterizzano una condizione clinica.

Poiché numerose patologie note possono manifestare gli stessi sintomi sopracitati, per porre la diagnosi di IC/BPS, è implicito l'obbligo di escludere, attraverso un opportuno iter diagnostico strumentale, le cosiddette “malattie confondenti”.

1.2.2 Epidemiologia

A causa di criteri diagnostici non chiari ed uniformi, molte sono le controversie circa la prevalenza di tale patologia.

Gli studi epidemiologici per determinare la prevalenza della BPS/IC nella popolazione sono stati abbastanza complessi per via di molti problemi: diverse modalità di approccio metodologico applicate agli studi condotti, criteri di inclusione discordanti, assenza di un

valido marker per la diagnosi, eziologia incerta, tutti fattori che rendono estremamente variabile le percentuali di incidenza e prevalenza tra gli studi analizzati.

Inoltre, esistendo patologie del tratto urinario inferiore con sintomatologia sovrapponibile che rende l'identificazione della Cistite interstiziale ancora più complessa, è necessario porre un'accurata diagnosi differenziale.

Le stime di prevalenza per IC variano significativamente, da 10 casi / 100.000 segnalati in Finlandia nel 1975, (sulla base della revisione dei registri ospedalieri), a 30 / 100.000 negli Stati Uniti nel 1987, (basato su un sondaggio inviato per posta di urologi certificati a bordo), a 510 casi / 100.000 negli Stati Uniti nel 1989 (basato sull'auto-report dei partecipanti al National Health Interview Survey del 1989). Non è chiaro fino a che punto queste stime rappresentino vere differenze di prevalenza, piuttosto che riflettere i diversi metodi utilizzati per definire un caso IC [3]. Per tali motivi le stime dei diversi studi sono talvolta completamente differenti.

Il primo studio analizzato, nonché ad oggi il più rappresentativo, è stato condotto da Oravisto nel 1975 sulla popolazione di Helsinki (circa 970.000 abitanti)

La prevalenza della malattia nei membri femminili di questa popolazione era di 18,1 casi per 100.000 donne di tutte le età.

La prevalenza di entrambi i sessi insieme era di 10,6 casi per 100.000.

L'incidenza annuale di nuovi casi femminili è stata dell'1,2 per 100.000 donne e si stima che possa continuare ad aumentare.

Un altro studio risalente al 1987 condotto negli Stati Uniti dimostrò che vi erano dai 43.500 ai 90.000 casi diagnosticati di CI (il doppio della Finlandia) e fino ad oltre 400.000 casi non diagnosticati con età media di insorgenza della malattia di circa 40 anni.

Studi più recenti effettuati da Curhan hanno dimostrato che l'incidenza della CI è di gran lunga più elevata rispetto a quanto si credeva: nuove proiezioni indicano una prevalenza di 700.000 persone negli Stati Uniti, ed un'incidenza del 50% più alta di quanto valutato in precedenza e 3 volte maggiore di quello riportato in Europa [4].

In Italia si assiste ad una attuale prevalenza di 1.6 casi su 100.000 abitanti [Rapporto Istisan 2019 – Istituto Superiore di Sanità].

Un così forte aumento dell'incidenza della malattia è associato, probabilmente, ai più fini criteri diagnostici e clinici sviluppati negli anni per il riconoscimento della malattia.

La patologia insorge in media intorno ai 30-40 anni, anche se sempre più frequenti sono le diagnosi in età e giovanile o adolescenziale frutto della maggiore attenzione e dei maggiori mezzi diagnostici e clinici con la quale la si sospetta e la si indaga.

La CI è definita una malattia rara, secondo la definizione adottata nell'Unione Europea che definisce Rara una patologia che colpisce < 5 persone su 10.000 abitanti della Comunità Europea. Pertanto, i pazienti affetti da CI godono di esenzione fiscale per le terapie e l'iter diagnostico/strumentale (codice RJ0030).

La patologia insorge solitamente in maniera subacuta per poi svilupparsi completamente nel giro di mesi o anni. Pur essendo una malattia cronica a carattere evolutivo, non necessariamente si assiste a un peggioramento progressivo. Esiste una variabilità sintomatologica che spazia da casi in cui la patologia si manifesta con sintomi modesti a quelli in cui il corteo sintomatologico è tale da incidere significativamente sulla qualità di vita.

1.2.3 Ipotesi eziologiche

Si pensa che la BPS/IC abbia un'eziologia multifattoriale in cui troviamo un'abbondanza di teorie a riguardo della sua patogenesi, ma nessuna di queste è confermata con convinzione.

Tra le ipotesi più accreditate nella patogenesi di tale patologia troviamo:

- *Attivazione mastocitaria:*

I mastociti esercitano una potente azione di stimolazione del processo infiammatorio attraverso la liberazione di mediatori neoformati (principalmente istamina, proteasi, idrolasi acide e proteoglicani) contenuti all'interno di granuli.

La loro concentrazione è di 7000 - 20.000 cellule per mm³ di tessuto e tali cellule sono capaci di produrre e liberare citochine, quali le interleuchine IL-3, IL-4 e IL-5, il Granulocyte/macrophage-colony stimulating factor (GM-CSF) e il Tumor necrosis factor (TNF). Le interleuchine IL-3, IL-5 e il GM-CSF stimolano la crescita, la differenziazione, la sopravvivenza e la migrazione di un'altra classe cellulare coinvolta nelle reazioni allergiche, i granulociti eosinofili. A loro volta, IL-3 e IL-4 inducono la proliferazione e la differenziazione dei mastociti. L'attivazione e il conseguente rilascio delle sostanze attive da parte dei mastociti possono avvenire tramite danno cellulare diretto, o con l'attivazione del complemento.

In pazienti affetti da BPS/IC è stato dimostrato (in 27 pz su 32) un aumento molto significativo ($P < 0,001$) del numero di mastociti all'interno dei fasci muscolari del detrusore. Questa infiltrazione dei mastociti è diffusa in tutto il muscolo detrusore e non si limita alle lesioni ulcerative osservate con la cistoscopia. La stima istologica dei mastociti risulta quindi importante per stabilire la diagnosi di cistite interstiziale e può essere particolarmente utile in casi ambigui [5].

- *Difetti degli strati di rivestimento dell'urotelio e dei glicosaminoglicani*

L'urotelio risulta costituito da tre strati di cellule:

1. Monostrato di cellule basali, piccole, irregolarmente sferoidali o poliedriche
2. Più strati di cellule intermedie, piriformi o clavate, con estremità rigonfia rivolta verso la superficie e l'estremità sottile insinuata fra le cellule basali
3. monostrato di cellule superficiali a forma di ombrello, molto voluminose. Sulla superficie delle cellule ombrello uroteliali c'è uno spesso strato di glicoproteine e proteoglicani, che insieme sono chiamati glicosaminoglicani (GAG). Costituiscono un rivestimento mucoso idrofilo e fungono da barriera contro i soluti presenti nelle urine.

Tali cellule svolgono funzione di barriera nei confronti di piccole molecole, prevengono la formazione nell'urina di microcristalli e attuano una importante protezione antibatterica interferendo con l'adesione di uropatogeni.

L'integrità dell'urotelio e dello strato di glicosaminoglicani sovrastante è necessaria ad una funzionalità ottimale dell'epitelio ed impedisce che le sostanze tossiche ed irritative presenti nell'urina possano raggiungere le terminazioni nervose sensitive dell'epitelio di transizione. La modifica dello strato di GAG potrebbe essere correlata con la CI/BPS. Per questo motivo, è molto importante contrastare efficacemente sin dalla loro comparsa queste lacune nello strato di glicosaminoglicani nell'urotelio.

Nella IC/BPS talvolta lo strato di GAG subisce dei danni, per cause non chiare. Nei pazienti con CI/BPS sono state rilevate mediante microscopia elettronica a scansione modifiche (allargamento) delle tight-junctions con una possibile maggiore permeabilità ai soluti endovesicali [6].

In uno studio pubblicato da Lucon e coll nel 2014 si evince che la concentrazione urinaria di GAG è minore in pazienti affetti da IC/BPS, si associa a un processo attivo di infiammazione e maggiori concentrazioni di TGF-B, fibronectina e acido ialuronico tissutale [7].

- Alterazione vescicole uroteliali

Le vescicole rappresentano delle piccole inflessioni localizzate a livello del citoplasma apicale delle cellule ad ombrello.

In caso di riempimento vescicale esse, tramite un processo di esocitosi, vanno a fondersi con la membrana plasmatica uroteliale aumentandone la superficie.

In fase di svuotamento verranno reincorporate a livello citoplasmatico.

Un deficit anatomico o fisiologico di tali vescicole porterà ad una riduzione dei processi descritti precedentemente e potrebbe determinare un aumento della tensione epiteliale ed un aumento della sensibilizzazione delle fibre nervose.

- Autoimmunità

I più recenti studi associano questa malattia ad altre malattie ad eziologia simile dal punto di vista anticorpale quali il LES, la Sindrome di Sjogren, la Fibromialgia, il morbo di Chron, la Sindrome dell'intestino irritabile, la Tiroidite, la Vestibolite, la Vulvodinia, la Prostatodinia o la cosiddetta Prostatosi.

Anticorpi antinucleari sono stati dimostrati nell'85% dei pazienti [8].

- Causa neurogena infiammatoria

Un difetto o un'alterazione della superficie della vescica porta ad una maggiore permeabilità della stessa ai soluti urinari nocivi, all'infiammazione dei tessuti e all'up-regolazione neurogena.

La lesione dello strato superficiale dei GAGs permetterebbe il passaggio di ossido nitrico e ioni potassio dalle urine con conseguente depolarizzazione dei nervi sensitivi, reclutamento delle cellule dell'inflammatione e rilascio di mediatori sensitivi periferici, provocando quindi inflammatione neurogena (neuroflogosi) e dolore.

Inoltre, è stato notato un aumento delle fibre nervose dentro il suburotelio ed il muscolo detrusore nelle cistiti interstiziali ulcerose (ulcere di Hunner).

Gli stimoli dolorosi infiammatori, in particolar modo se ricorrenti, possono alterare cronicamente l'innervazione, il meccanismo del processo del dolore centrale e la risposta dei tessuti.

È risaputo che l'attivazione dei nervi, specialmente delle terminazioni nervose del dolore, faccia scattare l'inflammatione neurologica attraverso il rilascio di neuropeptidi quali la sostanza P, la neurokinin A e la proteina associata al gene della calcitonina, con conseguente aumento della permeabilità vascolare.

A supporto di tale teoria troviamo un innalzamento del fattore di crescita dei nervi (NGF) presenti nella biopsia dei pazienti affetti da CI.

I livelli di NGF nei pazienti con IC/BPS erano significativamente più alti rispetto ai controlli, rispettivamente $0,34 \pm 0,22$ e $0,09 \pm 0,08$ pg / mL: mg / dL ($p < 0,001$). Il punteggio medio dei sintomi nei pazienti con IC era di $12,27 \pm 2,4$ (mediana: 12) e il punteggio medio del problema era di $10,9 \pm 2,3$ (mediana: 12). L'area del nervo mucoso medio (colorazione S-100) nel gruppo IC / BPS era significativamente più alta rispetto ai controlli, rispettivamente $2,53 \pm 1,90$ vs $1,0 \pm 0,70$ ($p = 0,018$). Nelle analisi di correlazione, il livello NGF / Cr nei pazienti IC / BPS è stato trovato significativamente correlato con i punteggi O'Leary-Sant IC Symptom e Problem Index indipendentemente ($p = 0,001$ e $p = 0,028$, rispettivamente).

In conclusione, è possibile affermare che NGF sembra essere un promettente biomarker in IC / BPS tanto da aiutare i clinici nelle diagnosi e nel follow-up dei pazienti.

1.2.4. Fattori di rischio

- *Infezioni batteriche ricorrenti*

La CI si crede non sia causata da batteri, seppur si ritiene che la manifestazione di esordio possa essere rappresentata da una infezione urinaria la quale potrebbe rappresentare il trigger dello stato infiammatorio cronico che si genera.

L' infezione, quindi, può svolgere un ruolo nell'avvio di cambiamenti morfologici tipici nella CI / BPS: si tratta di una teoria che è supportata dalla ridotta presenza di GP51 (glicoproteina antibatterica urinaria) in pazienti con IC / BPS rispetto ai controlli [9]. L'infiammazione derivante da un'infezione del tratto urinario (UTI) può essere il fattore scatenante che conduce lungo il percorso verso lo sviluppo di IC / BPS in particolari pazienti predisposti

La differenziazione di IC / BPS da UTI cronica è particolarmente difficile, dato un possibile meccanismo comune e la possibilità di coesistenza delle condizioni [10].

Tuttavia, porre una diagnosi differenziale tra le due forme è molto importante in quanto l'approccio terapeutico che ne segue è diametralmente opposto.

Difatti, la comune cistite risponde molto bene alla terapia antibiotica contro il batterio causante il quadro patologico.

Non riuscendo nella CI a trovare un agente eziologico batterico da neutralizzare, la terapia antibiotica non rappresenta un trattamento idoneo da poter seguire.

- Fattore antiproliferativo (APF) e proteina di Tamm-Horsfall

Nei pazienti affetti da CI è stata riscontrata la carenza della proteina di Tamm-Horsfall (una proteina anionica che si lega e quindi neutralizza le tossine urinarie) e il fattore antiproliferativo (APF) che inibisce la normale proliferazione delle cellule epiteliali della vescica, inibendo la produzione di heparin binding epidermal growth factor-like growth factor (HB-EGF) [11].

- Predisposizione genetica

Viene stimato un rischio 17 volte più elevato di sviluppare la patologia nelle parenti di primo grado di persone con diagnosi di CI/BPS rispetto alla popolazione generale. Pertanto, una volta posta diagnosi di CI, una raccomandazione utile consiste nella verifica clinica sui familiari.

- Fumo di sigaretta

La teoria alla base di questa associazione include le proprietà angiogeniche della nicotina. Essa porta all'aumento del rapporto tra fattore di crescita endoteliale vascolare (VEGF) e fattore di derivazione dell'endotelio pigmentato (PEDF) e promuove il rilascio di ossido nitrico (NO).

In uno studio pubblicato da Kennedy e altri autori è stato trovato con criteri abbastanza stringenti un rapporto di probabilità di 2,33 per i fumatori attuali di avere IC / BPS [12].

L'espressione del VEGF è risultata correlata con la gravità del dolore nei pazienti con IC / BPS [13].

1.2.5 Diagnosi

La CI incontra spesso molte difficoltà ad essere diagnosticata.

Tale difficoltà nasce per più motivi: una sintomatologia non proprio specifica che può essere confusa con altro tipo di malattie urologiche e ginecologiche, sintomi che possono essere non sempre costanti e l'assenza di un marker diagnostico specifico che mi permetta di effettuare una diagnosi di certezza.

L' iter diagnostico risulta, quindi, lungo e difficoltoso portando spesso ad una diagnosi tardiva.

Per tali motivi si è reso necessario in molte regioni, su richiesta di pazienti ed Associazioni di pazienti, di rendere appropriati e tempestivi gli accertamenti diagnostici, riducendo il tempo per la diagnosi e l'esclusione di patologie confondenti e patologie associate, e di rendere disponibili i trattamenti riconosciuti come efficaci, facilitandone la distribuzione gratuita e la prescrizione nei centri abilitati.

A tale scopo è stato attivato un tavolo tecnico multidisciplinare al fine della definizione del PDTA per la diagnosi e il trattamento della cistite interstiziale. Anche la Regione Marche ha adottato un PDTA nel 2015.

Il sospetto diagnostico di CI è basato innanzi tutto sulla esclusione di altre patologie che possono simulare gli stessi sintomi. Successivamente la conferma avviene dopo aver acquisito gli elementi diagnostici (endoscopici ed istologici) che diano prova di un danno della parete vescicale sia a livello anatomico che funzionale.

Nel PDTA della regione Marche Sono stati identificati 3 principali criteri di diagnosi: clinici, endoscopici e istologici [14].

La diagnosi di CI è basata sulla presenza di almeno uno dei criteri minimi di diagnosi e sui criteri di esclusione di altre patologie.

Tali criteri vengono indagati in 3 livelli diagnostici attraverso procedure diagnostiche con invasività crescente.

1) Criteri minimi di diagnosi clinica

Sono considerate indispensabili una completa e dettagliata anamnesi, un esame obiettivo con oggettivazione della sintomatologia, una valutazione clinico strumentale mirata ed esclusione di patologie confondenti.

Dal punto di vista anamnestico dobbiamo identificare delle condizioni ben precise come l'assenza di precedente radioterapia pelvica, tubercolosi urinaria, chemioterapia, endometriosi, durata dei sintomi >3 mesi ed età >18 anni.

Dal punto di vista obiettivo devono essere innanzi tutto presenti sintomi quali urgenza, frequenza minzionale, dolore minzionale o pelvico/perineale riferibili alla sindrome della vescica dolorosa.

Tali sintomi possono essere oggettivati con questionari sintomatologici e sulla qualità di vita e attraverso un diario minzionale.

I questionari vanno somministrati, quindi, allo scopo di oggettivare la sintomatologia (urgenza, frequenza minzionale, dolore minzionale o pelvico/perineale), valutarne la severità e monitorare la progressione della patologia e l'efficacia dei trattamenti.

Tra i questionari proposti abbiamo

- Interstitial Cystitis Symptom Index (ICSI) e Problem Index (ICPI) [15]
- University of Wisconsin IC Scale [16],

- Pelvic Pain and Urgency/Frequency (PUF) Scale [17, 18]
- Visual Analogic Scale (VAS)

L'uso del questionario è raccomandato per quantificare la sintomatologia ed è uno dei pochi strumenti utili per monitorarne l'aggravamento.

Di notevole importanza è l'uso di un diario minzionale compilato dal paziente per almeno 3 giorni consecutivi in modo dettagliato, riportando anche gli episodi di urgenza minzionale e di dolore, assolutamente necessario per la quantificazione dei sintomi urinari e per la valutazione della risposta alla terapia.

Per quanto concerne la valutazione clinico strumentale ci possiamo avvalere di diversi test quali:

- Ecografia, esame vivamente raccomandato per l'inquadramento iniziale del paziente e ha lo scopo di escludere altre patologie che entrano in diagnosi differenziale con la CI, in particolare escludere lesioni espansive, linfomegalie addominali o pelviche. È un esame raccomandato di primo livello. Nel caso possa rilevare patologie indirizza verso indagini più invasive con regime di urgenza (TC/RM).

- Imaging radiologico addominale (TC o RM addome-pelvi).

Tali indagini hanno una maggiore accuratezza della ecografia nell'identificazione o esclusione di patologie addominali. In casi particolari la TC3D per lo studio di patologie coliche può essere utilizzata in alternativa alla colonscopia.

- Uroflussometria con residuo dopo minzione: è un esame raccomandato, non invasivo e che fornisce informazioni utili. È un esame funzionale.

- L'esame urodinamico: misura la massima capacità e il volume vescicale al primo stimolo, la comparsa di contrazione detrusoriale, la compliance, il flusso urinario, il residuo post minzionale, il rilassamento del piano muscolare e la sensibilità del paziente al riempimento vescicale.

- Cistografia retrograda e minzionale e Video-urodinamica. Racchiudono i vantaggi di un esame funzionale (capacità vescicale) e di un esame morfologico consentendo una valutazione del reflusso vescico-renale attivo o passivo, di ptosi o prolasso vescico-genitale, diverticoli vescicali. Durante la fase di riempimento vescicale l'esame dovrebbe riprodurre le sensazioni ed i sintomi percepiti quotidianamente dal paziente. Sono test considerati opzionali (grado III) per l'accertamento della CI e riservati a quadri clinici particolari.

- Test di sensibilità al potassio endovescicale. Attualmente non è raccomandato e considerato opzionale (grado III). Viene riservato a casi selezionati: identificare la sede del dolore nelle sindromi dolorose pelviche, diagnosi nei casi iniziali o quando gli esami diagnostici appaiono contraddittori. Questo test valuta la comparsa di dolore vescicale dopo l'instillazione di 0.4 M di KCl endovescicale. Si basa sul fatto che la parete vescicale malata diviene molto più permeabile ai soluti, ipotesi patogenetica confermata da ricerche. Il test ha dimostrato, però, un rilevante numero di falsi negativi e falsi positivi.

Riveste grande importanza anche l'esclusione di altre patologie, le quali a livello sintomatico possono simulare il quadro di CI, ma non trovano riscontro in criteri istologici ed endoscopici.

Le patologie da escludere sono:

- Patologie urologiche: infettive, neoplasie, calcolosi, diverticolo uretrale
- Patologie neurologiche vescicali
- Patologie ginecologiche: endometriosi, infettive, neoplasie, vaginiti, vulvo-vestibuliti

- Patologie colon-rettali: neoplasie, patologie infiammatorie acute o croniche intestinali

2) Criteria minimi di diagnosi endoscopici

- Cistoscopia: rappresenta un Test obbligatorio di grado I

Ha lo scopo di escludere tumori uretrali, vescicali (vegetanti o infiltranti), e di documentare la massima capacità vescicale e lesioni della mucosa caratteristiche.

- Esclusione di tumori vescicali ed uretrali
- Capacità vescicale (> 400 ml)
- Lesioni vescicali

Le lesioni osservabili sulla mucosa sono: glomerulazioni, petecchie emorragiche subepiteliali, fissurazioni e ulcerazioni.

Queste lesioni rappresentano un criterio diagnostico minimo per la cistite interstiziale, di tipo endoscopico.

In base alla cistoscopia, la CI può essere classificata in 2 forme: ulcerativa e non ulcerativa.

- Cistoscopia in anestesia con idrodistensione e biopsia

Dopo un riempimento vescicale ad una pressione di 80 cm H₂O mantenuta per 1-2 minuti, la vescica viene svuotata e poi di nuovo riempita. Nella fase finale dello svuotamento della vescica tramite il cistoscopio il liquido è spesso ematico. La rivalutazione della vescica dopo l'idrodistensione rileva la presenza di petecchie emorragiche puntiformi (glomerulazioni), fissurazioni che non sono generalmente osservabili alla normale cistoscopia

La classificazione dei reperti endoscopici della European Society for the Study Interstitial Cystitis (ESSIC) stilata a Copenaghen si basa su gradi di severità del quadro alla cistoscopia con idrodistensione (scala da 0 a 4).

Le glomerulazioni non sono né specifiche né patognomoniche di CI, sono state osservate anche in donne non affette da CI con storia di esposizione a radioterapia pelvica, chemioterapia o agenti chimici, in pazienti dializzati.

- La biopsia vescicale

L'interpretazione istologica (vedi criteri di diagnosi istologici) delle biopsie ottenute attraverso la resezione transuretrale mostrano alterazioni della mucosa, emorragie sottomucose e infiammazione [19] mentre l'istologia ottenuta da biopsie con pinza a freddo è normale nella metà dei casi pur essendo questa tecnica priva di alterazioni legate all'uso di elettrobisturi.

È consigliato prelevare biopsie sulla mucosa apparentemente sana in almeno tre diverse sedi ed eseguire prelievi mirati nella sede di mucosa alterata (eritema, lesioni sanguinanti, glomerulazioni, ulcere). Complessivamente sono indicati almeno tre sedi differenti di biopsia.

Per poter considerare la biopsia come sufficiente è indispensabile che nel tessuto prelevato sia presente sia la mucosa sia il muscolo liscio (detrusore).

Solitamente le lesioni più gravi della CI si trovano nella parete posteriore e nella cupola, con edema, emorragia, tessuto di granulazione, infiltrato infiammatorio mononucleato talora a disposizione perineurale.

Un reperto abbastanza significativo è rappresentato dalla presenza di mastociti nel prelievo bioptico.

Tale presenza rappresenta una caratteristica importante, ma non patognomica di CI.

3) Criteri minimi di diagnosi istologici

I preparati istopatologici sono basati su biopsie vescicali che includono mucosa e detrusore.

Non è stato ancora descritto un quadro istopatologico patognomico, ma possiamo avere diverse lesioni caratteristiche di tale condizione.

Dal prelievo bioptico ottenuto a livello della mucosa e detrusore (con resettore o pinza) sia su mucosa apparentemente sana che su lesioni visibili a livello cistoscopico possiamo

ricavare, in base alla sede di prelievo, informazioni sul tipo, sull'estensione e sulla sede di infiltrato infiammatorio (acuto, cronico, granulazione/epiteliale, subepiteliale e a livello del detrusore).

Altra informazione importante è rappresentata dal conteggio dei mastociti rilevati con tecnica standard e colorazione specifica (Test raccomandato).

Nel connettivo subepiteliale, a seconda del tipo di lesione troviamo un numero diverso di mastociti presenti: $> 164 /\text{mm}^2$ forma ulcerativa, $> 93 /\text{mm}^2$ forma non ulcerativa.

Nel detrusore, invece, troviamo un numero di mastociti $> 20-28 /\text{mm}^2$.

Altro criterio riscontrabile tramite biopsia è la fibrosi sia al livello subepiteliale sia a livello detrusoriale.

Ai fini diagnostici va inoltre aggiunta una descrizione dell'urotelio e del muscolo liscio nel preparato istologico nella quale possiamo trovare diverse condizioni quali: urotelio denudato, interruzione di continuità dell'urotelio (fratture), alterazioni citologiche dell'urotelio, Carcinomi in situ o Carcinomi uroteliali papillari.

Per concludere vanno citati eventuali reperti accessori come: Edema del connettivo, Ectasie vascolari, Emorragie subepiteliali e Infiammazione perineurale.

1.2.6 Trattamento

Nella CI/BPS non essendo certe né l'eziologia, che risulta multifattoriale, né la catena che induce il danno organico e funzionale, non esiste allo stato attuale un unico trattamento che sia efficace in tutti i quadri clinici.

Non vi sono evidenze che la precocità di trattamento influenzi il decorso e la prognosi della malattia ma certamente può migliorare sensibilmente la qualità di vita delle persone.

Non esiste unanimità di pensiero in riferimento all'opportunità di procedere con un singolo trattamento, valutarne gli effetti ed eventualmente sostituire o aggiungerne un altro, anziché procedere con una terapia "composita" fin dall'esordio o privilegiare un trattamento piuttosto che un altro a seconda dei sintomi con cui si manifesta la patologia.

In letteratura si trova in quello che viene definito "algoritmo terapeutico" che consiste nel procedere per gradi utilizzando le terapie più conservative come prima scelta per procedere con trattamenti più invasivi solo successivamente.

È possibile anche agire tramite approccio multimodale mediante trattamenti multipli e simultanei, controllandone periodicamente l'efficacia tramite la valutazione periodica dei sintomi o con l'utilizzo di questionari che possano documentare un miglioramento della patologia stessa.

Facendo riferimento al PDTA della Regione Marche troviamo 5 linee di terapia.

1.2.6.1 Prima linea di trattamento

La prima linea consta di misure comportamentali, alimentari e fisioterapiche che, modificando lo stile di vita della paziente, mirano al miglioramento della sintomatologia sia per quanto riguarda il dolore sia per quanto riguarda l'urgenza minzionale e la pollachiuria. Rappresentano una serie di approcci di base volti a migliorare la qualità di vita e ad aumentare la compliance verso la malattia e le terapie proposte, si tratta per lo più di consigli basati sull'esperienza clinica.

La terapia comportamentale comprende:

- *Dieta*

La modificazione dietetica è diventata una terapia standard per la CI ed è stata incorporata nelle linee guida cliniche dell'American Urological Association (AUA) [20].

È considerata una terapia di prima linea ed elencata come: "prevenzione di alcuni alimenti noti come irritanti della vescica".

L'alimentazione consigliata si basa sull'esclusione degli alimenti irritanti in quanto favorenti l'acidificazione delle urine.

I cambiamenti dietetici hanno controllato i sintomi "abbastanza bene" o "completamente" per il 50% o più di questi pazienti.

Inoltre, un'assunzione costante di acqua aiuta a diluire l'urina e a ridurre la costipazione [21].

Un diario alimentare potrebbe risultare essenziale per valutare i pazienti, i loro sintomi, per scoprire potenziali fattori scatenanti e formulare una dieta di eliminazione appropriata.

I diari alimentari hanno rivelato che i sintomi sono stati ridotti con l'eliminazione di bevande alcoliche, bevande gassate, caffeina, cibi piccanti, pomodori, agrumi, aceto, banane, birra, formaggio, maionese, aspartame, noci, cipolle, uva passa, panna acida, vino e yogurt [22].

Una dieta di eliminazione delle sostanze "irritanti" della vescica (caffeine e teina), la riduzione del carico di acido nella dieta e l'alcalinizzazione urinaria con bicarbonato di sodio o citrato di potassio risultano un trattamento utile per molti pazienti con IC.

CATEGORIE DI CIBI	DA EVITARE	CONSENTITI
Latte/Latticini	Formaggi stagionati, panna fermentata, yogurt e cioccolato	Cioccolata bianca, formaggi non stagionati, latte
Verdura	Fave, fagioli Lima, cipolla, tofu e pomodoro	Altre verdure e pomodori del proprio orto (se sono meno acidi)
Frutta	Mele, albicocche, banane, agrumi, pesche, ananas, fragole	Meloni, mirtilli, pere
Carboidrati e Cereali	Pane di segale, pane integrale	Altro tipo di pane, pasta patate e riso
Carni e Pesce	Stagionati, in scatola, essiccati, trattati, affumicati, acciughe, caviale, manzo sotto sale, carni che contengono nitriti/nitrati	Altro pollame, pesce e carne
Frutta secca	Famiglia delle noci (noci, nocciole, ecc)	Anacardi, mandorle e pinoli
Bevande	Alcolici, bibite gassate, caffè, tè, succhi di frutta	Acqua naturale, caffè, decaffeinato, tè deteinato, tisane
Condimenti	Maionese, ketchup, senape, cibi piccanti, salsa di soia, condimenti preparati per insalate, aceto	Aglio e altri condimenti

Preservativi e Additivi	Alcol benzolo, acido citrico, glutammato monosodico, dolcificanti artificiali
Varie	Caffeina, tabacco, pillole dietetiche, patatine fritte e altri cibi industriali, droghe, farmaci con efedrina/pseudoefedrina

Figura 1.4 Alimenti sconsigliati e consentiti in pazienti affetti da IC

- *Comportamento e stile di vita.*

È consigliato l'utilizzo di indumenti confortevoli e non aderenti per impedire la compressione della zona pelvica.

Possono risultare importanti anche bagni caldi per favorire la vasodilatazione e la conseguente riduzione del dolore o Tecniche di Bladder training/rilassamento del pavimento pelvico.

- *Terapia psico-fisica*

- 1) Fisioterapia riabilitativa
- 2) Tecniche di Training Autogeno, per favorire il rilassamento generale e la conseguente riduzione dello stress
- 3) Tecniche di Psicoterapia Bioenergetica, per il controllo dello stress somato-psichico, eseguito da personale specializzato

- *Sostegno psicologico*

Può risultare utile coinvolgere familiari e affetti stretti del paziente al fine di migliorare la compliance dello stesso al trattamento proposto e migliorarne l'aspetto emozionale.

1.2.6.2 Seconda linea di trattamento

La terapia orale rappresenta, secondo le raccomandazioni AUA, la seconda linea di trattamento nell'approccio al paziente con CI/BPS.

In caso di inefficacia di un principio attivo è consigliata la sospensione dopo tre mesi e la sostituzione con altro farmaco alternativo.

La somministrazione prevede l'utilizzo e l'eventuale associazione di due o più dei farmaci avendo l'accortezza di associare molecole appartenenti a diverse classi e quindi che posseggano differenti meccanismi d'azione.

In questo modo siamo in grado di contrastare più meccanismi fisiopatologici eventualmente coinvolti.

ANTIDOLORIFICI	Paracetamolo,FANS, Oppioidi
ANTIDEPRESSIVI	Amitriptilina cloridrato, Duloxetina
ANTIPILETTICI	Gabapentin Pregabalin,
ANTISTAMINICI	Idrossizina, Cimetidina
ANTICOLINERGICI	Solifenacina, Tolterodina, Propiverina, Ossibutinina
PEA	Palmitoiletanolamide +/- Polidatina (anche micronizzati)
ALFALITICI	Tamsulosina, doxaxosina, silodosina
BENZODIAZEPINE	

ALTRI	Mirabegron, Pentosano, Montelukast
--------------	---

Di notevole importanza, in questa fase, è la terapia del dolore per il quale si rende necessaria una valutazione da parte dello Specialista in Medicina del Dolore, per garantire una corretta gestione della sintomatologia algica.

1.2.6.3 Terza linea di trattamento

La terza linea di trattamento si basa su instillazioni endovesicali di vari principi attivi, tra i più importanti e accreditati troviamo:

- Dimetilsolfossido (DMSO): potrebbe agire nel processo infiammatorio, rilassando il detrusore e inibendo la degranolazione dei mastociti [23]
- Acido ialuronico [24, 25]
- Chondroitin solfato di sodio [26]
- Eparina [27, 28]
- Lidocaina cloridrato a scopo anestetico [29, 30]

La somministrazione di tali principi ha una duplice finalità: reintegro della barriera epiteliale (potrebbe evitare l'evoluzione verso la cronicizzazione dei fenomeni infiammatori) e azione antiinfiammatoria topica.

La loro somministrazione può essere prescritta in concomitanza alla terapia orale o in caso di fallimento della stessa.

1.2.6.4 Quarta linea di trattamento

La quarta linea di trattamento è composta da:

- Idrodistensione vescicale in anestesia.

Va eseguita, in regime di ricovero, al persistere della sintomatologia intensa e nel caso di fallimento dei trattamenti precedenti.

- Infiltrazione detrusoriale con tossina botulinica [31]

Il paziente deve essere addestrato all'autocateterismo, in quanto tale trattamento ha come effetto collaterale l'acontrattilità detrusoriale. Deve essere inoltre esposta la natura transitoria dell'effetto del farmaco.

- Neuromodulazione sacrale in caso di concomitante vescica iperattiva [32]

Efficace anche per il dolore pelvico cronico in casi selezionati.

- Ossigenoterapia iperbarica

Ossigeno puro a 2 atmosfere in 2 o 3 sessioni giornaliere della durata di 60 minuti in camera iperbarica.

- Ciclosporina A (immunosoppressore): 3 mg/Kg/die.

Va riservata a pazienti selezionati e non responsivi alle altre terapie.

1.2.6.5 Quinta linea di trattamento

La quinta linea di trattamento prevede tecniche di chirurgia maggiore.

È rappresentata dalla cistectomia radicale con derivazione urinaria. Data la radicalità dell'intervento, tale trattamento deve essere riservato al paziente con fallimento di tutte le altre linee terapeutiche, nel quale sia stata accertata una CI in fase terminale, con vescica

ridotta di capacità ed altamente fibrotica e che abbia una tale riduzione della qualità della vita da suggerire un rapporto rischio/beneficio positivo per l'intervento.

Un ulteriore intervento chirurgico possibile è la cistoplastica di ampliamento, ma attualmente risulta poco utilizzata e gravata da complicanze (infezioni, stenosi di reimpianti ureterali, resezioni ureterali, persistenza sintomatologia).

Tale terapia deve essere affidata a centri con esperienza nel campo della chirurgia urologica maggiore.

Capitolo 2

2. Proposta di Studio clinico

2.1 Scopo dello studio

Il seguente studio ha come scopo quello di proporre un trial clinico prospettico di fase due per la terapia a base di CondroitinSolfato (CS) nei pazienti affetti da Cistite Interstiziale (BPS/IC).

L'efficacia di tale trattamento verrà valutata basandosi su diversi parametri presi in considerazione quali: esami delle urine, esami ematici, questionari di valutazione clinici ed esami strumentali.

Le varie alterazioni di questi parametri dovranno essere riportate e analizzate al fine di confermare la tesi da noi proposta.

Abbiamo fatto ricorso, inoltre, ad uno studio mirato della letteratura medico-scientifica che potesse validare ulteriormente lo scopo da noi prefissato.

2.2 Condroitin Solfato (CS)

Il condroitin solfato (CS) è una macromolecola eteropolisaccaridica facente parte della famiglia dei glicosamminoglicani (GAG). In particolare, i GAGs sono formati da più unità disaccaridiche, alle quali si legano molecole proteiche, costituendo i proteoglicani. Fanno parte dei GAGs molecole quali:

- Acido ialuronico (HA)

- Condroitin solfato (CS)
- Cheratan Solfato
- Dermatan Solfato
- Eparan solfato

Focalizzando la nostra attenzione sul CS, possiamo affermare che si tratta di un GAG costituito dal ripetersi di acido β -D-glucorinico e N-acetil- β -D galattosamina.

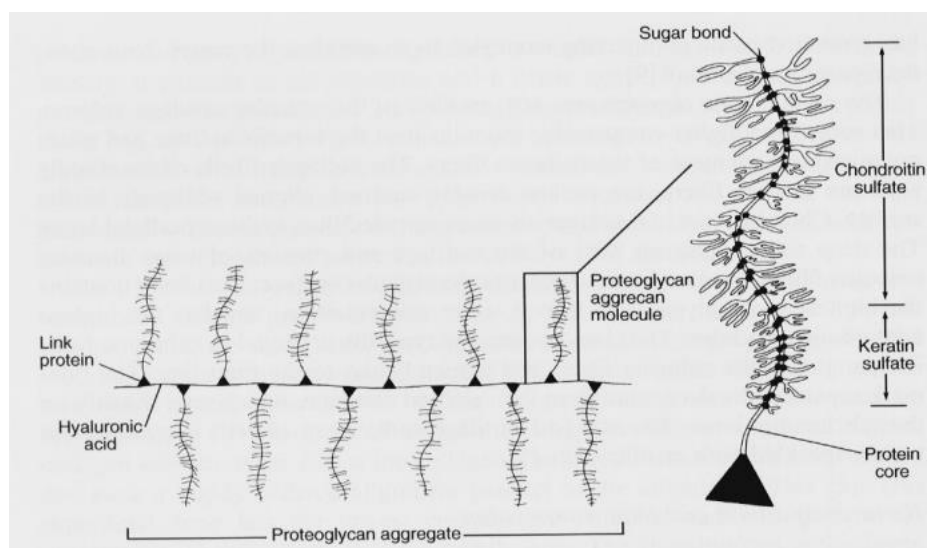


Figura 2.8 Rappresentazione schematica di un aggregato proteoglicano, in cui si nota la presenza del condroitin solfato (CS).

È solitamente legato a proteine e presenta un forte grado di idratazione donando resistenza alle strutture nelle quali è presente e funzione “filtro”; i sali e altre sostanze a basso peso molecolare possono difatti diffondere facilmente superando la barriera di proteoglicani a differenza di sostanze più pesanti, come le proteine, che ne rimangono invischiate. La loro presenza a livello della superficie interna vescicale costituisce uno “scudo” contro sostanze tossiche e microrganismi. La perdita della “tenuta stagna” del rivestimento, determinato da varie cause determina una condizione di infiammazione cronica e difficoltà alla riparazione delle strutture uroteliali. Secondo questo principio, il precoce ripristino dello strato di GAGs

potrebbe essere in grado di evitare la cronicizzazione dell'inflammazione, bloccando quindi sul nascere, la cascata di eventi che sfociano nella IC/PBS.

Utilizzando tecniche colorimetriche è possibile definire la quantità di GAGs solfati presenti a livello dell'urotelio. I GAGs solfati hanno valori compresi tra 2×10^{-1} e 7.4×10^{-1} mmol/kg.

Esistono solide basi teoriche per programmare una terapia finalizzata a potenziare l'autoriparazione dell'urotelio attraverso azione diretta sul *coating*. Da precedenti studi [33] è emerso che la somministrazione di HA, eparina e pentosanpolifosfato è in grado di interagire nella struttura del *coating* solfato, stabilendo una serie di interazioni che riescono a rallentare o bloccare la sequenza di processi coinvolti nell'involutione del *coating* e che promuovono la formazione di una serie di legami capaci di generare domini che danno origine a un rudimentale *neo-coating*. Il ripristino del *coating* consentirebbe all'urotelio di riacquistare le sue due funzioni fondamentali (impermeabilità e distensibilità), di stimolare la proliferazione uroteliale e ripristinare i meccanismi molecolari.

2.3 Pazienti

La popolazione a cui viene proposto lo studio è composta da coloro che sono inseriti nel registro Cistite Interstiziale della Regione Marche e seguiti presso la Clinica Urologica di Ancona. La popolazione è composta da 42 femmine (95%) e 2 maschi (5%). L'età media al momento dello studio è di 57 anni (29 – 85). Il tempo medio di latenza della diagnosi è di 6.59 anni (0.5 – 23).

Il fattore discriminante su cui ci si è basati per una corretta suddivisione dei soggetti tiene conto della linea di trattamento adottata. Terremo in considerazione solamente i pazienti sottoposti alla seconda e terza linea di trattamento (in prima linea è presente solamente uno).

	<i>Numero pz</i>
<i>Seconda linea di trattamento</i>	17
<i>Terza linea di trattamento</i>	27

Quindi, dei 44 pazienti analizzati avremo 17 pazienti in seconda linea e 27 in terza.

Dall'analisi clinica risulta che il motivo che ha spinto ciascuno di essi a rivolgersi ad uno specialista riguarda la disuria; più nello specifico, l'inquadramento diagnostico è stato effettuato tramite un'attenta raccolta anamnestica: si evince che più della metà presentava stranguria, pollachiuria, urgenza minzionale, vulvodinia, nicturia e dolore per riempimento.

2.3.1 Caratteristiche dei pazienti appartenenti alla II linea di trattamento

Da un'analisi epidemiologica riguardante i 17 pazienti catalogati nella II linea di trattamento, si nota la netta prevalenza del sesso femminile affetto da tale patologia. In seconda istanza, l'età di insorgenza è compresa tra i 16 e i 76 anni con una media di 43.3 anni.

Inoltre, sono state riscontrate varie comorbidità in ciascuno di questi soggetti.

In particolare, si evince che quelle più frequenti sono rappresentate per il 35,3% da colon irritabile, 29,4% da allergie, 23,5% da affaticamento cronico e 17% da fibromialgia, seguono in misura minore altre patologie associate, tra cui mialgia, depressione, patologie autoimmuni tutte con una soglia dell'11,76%, disturbi atm e tiroiditi 5%.

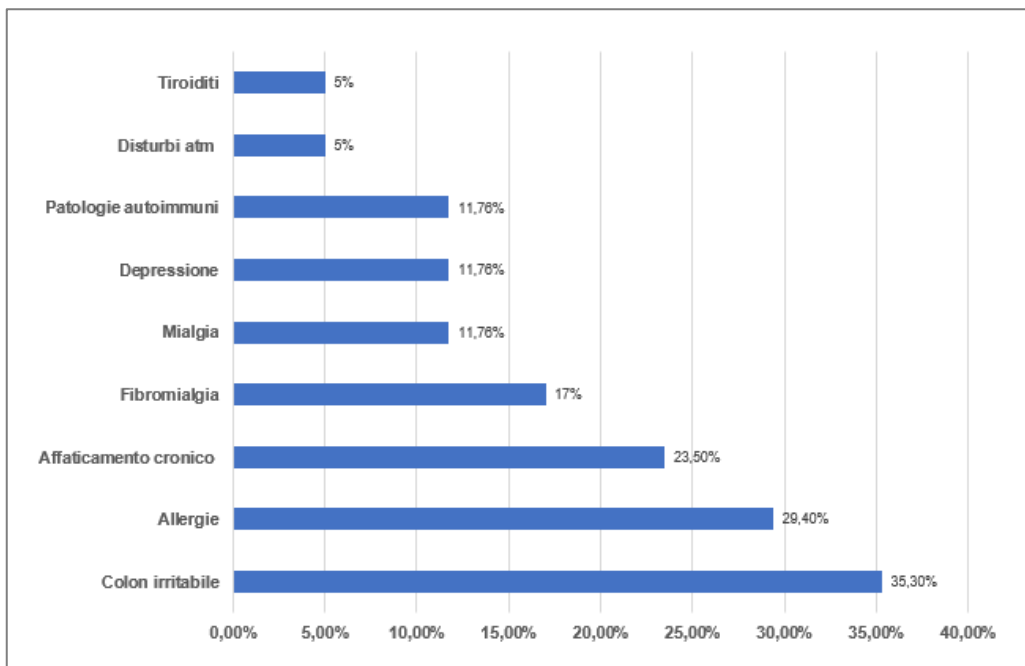


Figura 2.1 Comorbidità associate ai pazienti in II linea

Il grafico sottostante indica il numero di comorbidità presenti contemporaneamente nei pazienti in studio: uno di questi ne presenta solo una, tre di loro ne presentano tre, uno ne presenta quattro, uno ne presenta cinque ed infine un altro otto.

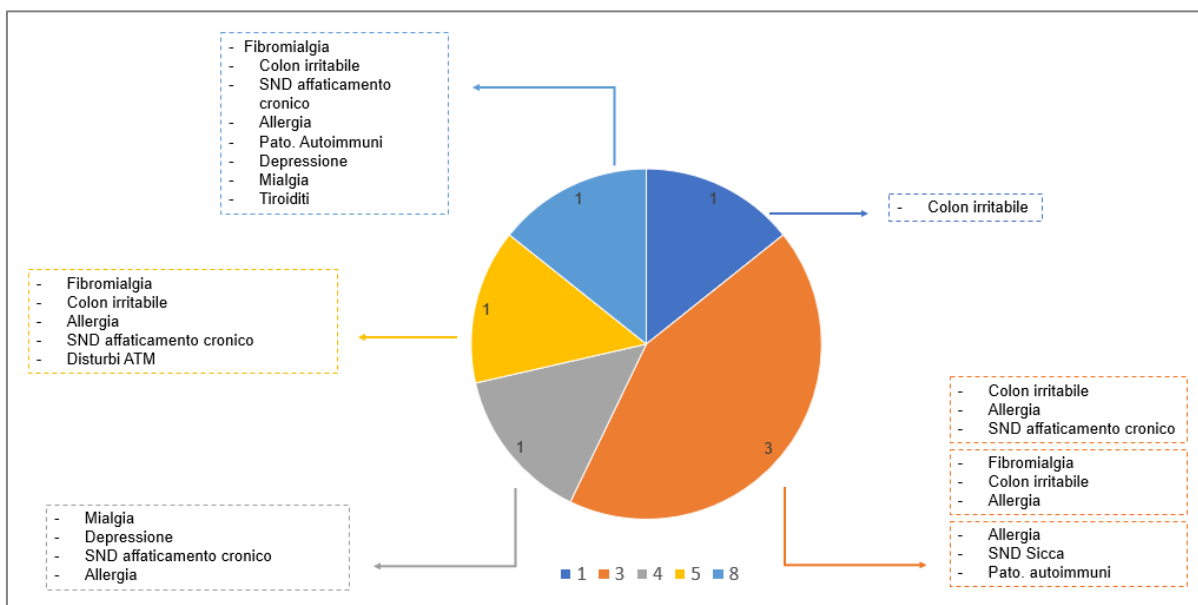


Figura 2.2 Comorbidità coesistenti nei pazienti appartenenti alla II linea di trattamento

A livello clinico, tra i sintomi più frequenti abbiamo:

- Stanguria in 12 pazienti (7.58 %),
- Pollachiuria in 14 pazienti (82.35 %)
- Urgenza minzionale in 9 pazienti (52.9 %)
- Dolore per riempimento in 11 pazienti (64.7 %)
- Nicturia in 10 pazienti (58.8 %)
- Ematuria in 3 pazienti (17.64 %)
- Dolore sovrapubico in 6 pazienti (35.28 %)
- Urge-incontinenza in 5 pazienti (29.4 %)
- Stress-incontinenza in 2 pazienti (11.76 %)
- Vulvodinia in 6 pazienti (35.28 %)
- Dispareunia in 5 pazienti (29.4 %)
- Dolore perineale in 6 pazienti (35.28 %)

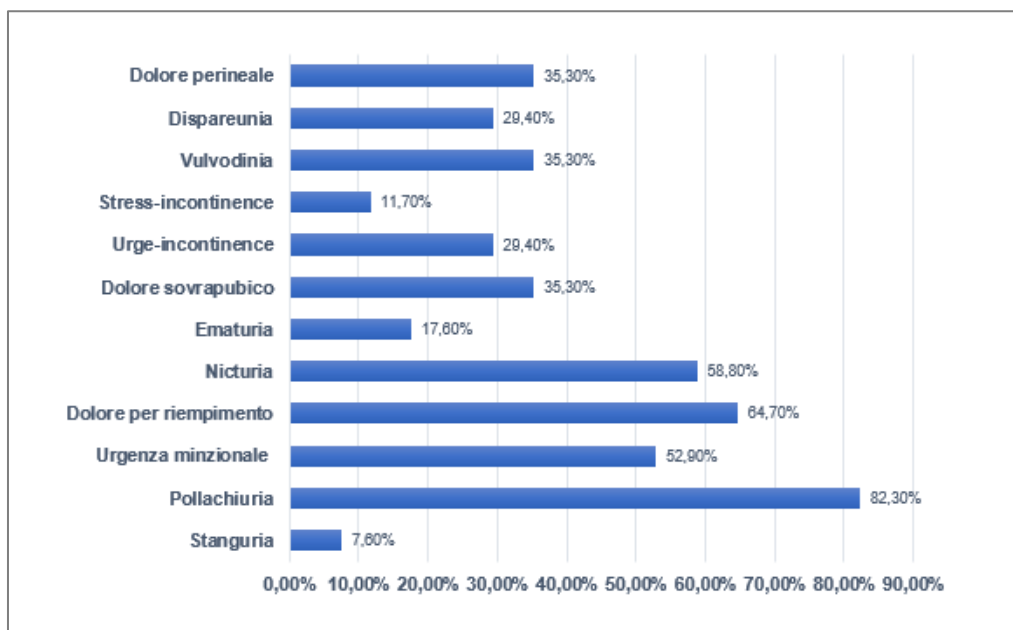


Figura 2.3 Sintomi associati ai pazienti in II linea

Le analisi istologiche a cui i 17 pazienti sono stati sottoposti a livello uroteliale non evidenziano alcun tipo di neoplasia per ciascun caso analizzato. L'esame istologico rilevava ulcerazioni in 3 casi (17.64 %), metaplasia in 2 casi (11.76 %), assenza di fratture dello strato uroteliale, infiltrato infiammatorio eosinofilo in 1 caso (5.88 %), assenza di fibrosi.

A livello del connettivo subepiteliale, si rileva infiltrato infiammatorio in 11 casi (64.70 %), edema in 3 casi (17.64 %), ectasia e congestione capillare in 1 caso (5.88 %), emorragie microscopiche in 1 caso (5.88 %), fibrosi in 1 caso (5.88 %), assenza di tessuto di granulazione. La conta dei mastociti a livello subepiteliale è risultata positiva in 12 dei pazienti presi in carico, dimostrando così un numero medio di mastociti di 118.41/mm².

In 5 casi (29.41 %) il prelievo bioptico comprendeva anche la tonaca muscolare in cui abbiamo rilevato presenza di infiltrato infiammatorio.

A livello detrusoriale, è stata rilevata la presenza di mastociti con una media di 55.33 mastociti/ mm².

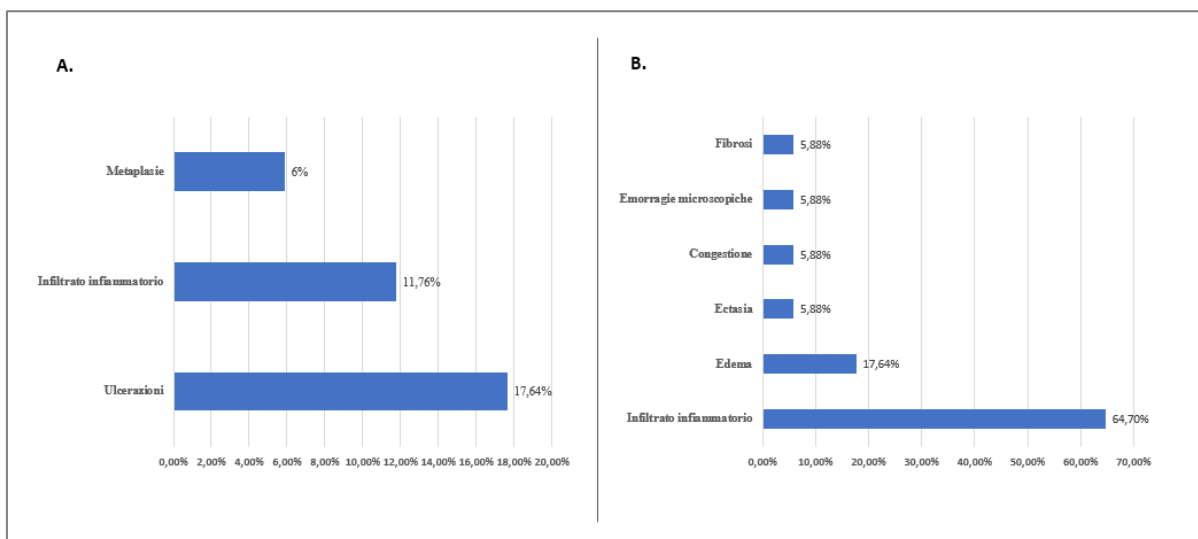


Figura 2.4 A. Risultati istologici a livello uroteliale; B. Risultati istologici a livello subepiteliale.

Passando ad una valutazione in merito alla terapia dei 17 pazienti in II linea di trattamento, 11 (64.7 %) assumono palmitoil-etanolamide, 9 (52.9 %) assumono pentosano polisolfostere, 4 (23.5 %) assumono acido ialuronico per os, 5 (29,4 %) assumono miorilassanti vescicali antimuscarinici, 1 (5.88 %) assume antibiotici, 3 (17.6 %) assumono integratori alimentari a base di cranberry e 2 (11.76 %) assumono farmaci alfa litici.

Per il controllo del dolore, l'amitriptilina è utilizzata in 3 casi (17.6 %), gabapentin in 2 casi (11.76 %), benzodiazepine in 1 caso (5.88 %), tramadolo in 2 casi (11.76 %), farmaci antinfiammatori non steroidei in 1 caso (5.88 %).

Di questi 17 pazienti in II linea di trattamento, 2 pazienti (11.76 %) assumono 1 solo farmaco, 7 (41.17 %) pazienti assumono 2 farmaci, 4 pazienti (23.5%) assumono 3 farmaci e 4 pazienti (23.5%) assumono 4 farmaci.

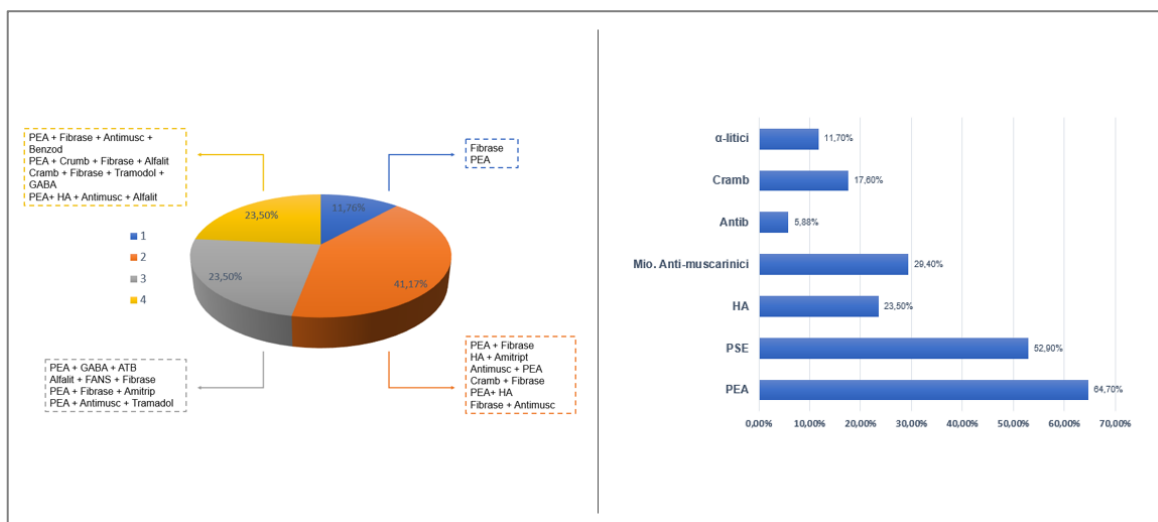


Figura 2.5 Grafico a torta rappresentate nel dettaglio quanti e quali farmaci vengono assunti dai pazienti in II linea (sinistra). Grafico a barre rappresentate la percentuale di pazienti che assume i farmaci considerati.

2.3.2 Caratteristiche dei pazienti appartenenti alla III linea di trattamento

Tramite l'analisi epidemiologica riguardante i 27 pazienti che sono stati sottoposti alla III linea di trattamento notiamo anche in tal caso una netta prevalenza di donne, piuttosto che di uomini. L'età di insorgenza risulta essere compresa tra 18 e 63 anni, con una media di 40.5 anni.

Anche in questi soggetti sono state riscontrate varie comorbidity, simili a quelle elencate nel par. 2.1.1. In particolare quelle più frequenti sono rappresentate da: colon irritabile in 14 pazienti (51.85 %), emicrania e affaticamento cronico in 11 pazienti entrambe (40.74 %), fibromialgia e allergie in 8 pazienti (29.62 %) seguite poi da patologie meno frequenti quali patologie autoimmuni in 6 pazienti (22.22 %) mialgia e depressione in 5 pazienti (18.51 %), sindrome Sicca in 4 pazienti (14.81 %), tiroiditi ed endometriosi in 3 pazienti (11.11 %), disturbi ATM in 2 pazienti (7.4 %).

A livello clinico, tra i sintomi più frequenti abbiamo:

- Stanguria in 23 pazienti (85.18 %),
- Pollachiuria in 23 pazienti (85.18 %)

- Urgenza minzionale in 20 pazienti (74.07 %)
- Dolore per riempimento in 22 pazienti (81.48 %)
- Nicturia in 24 pazienti (88.88 %)
- Ematuria in 8 pazienti (29.62 %)
- Dolore sovrapubico in 16 pazienti (59.25 %)
- Urge-incontinenza in 8 pazienti (29.62 %)
- Stress-incontinenza in 10 pazienti (37.03 %)
- Vulvodinia in 20 pazienti (74.07 %)
- Dispareunia in 15 pazienti (55.55 %)
- Dolore perineale in 14 pazienti (51.85 %)

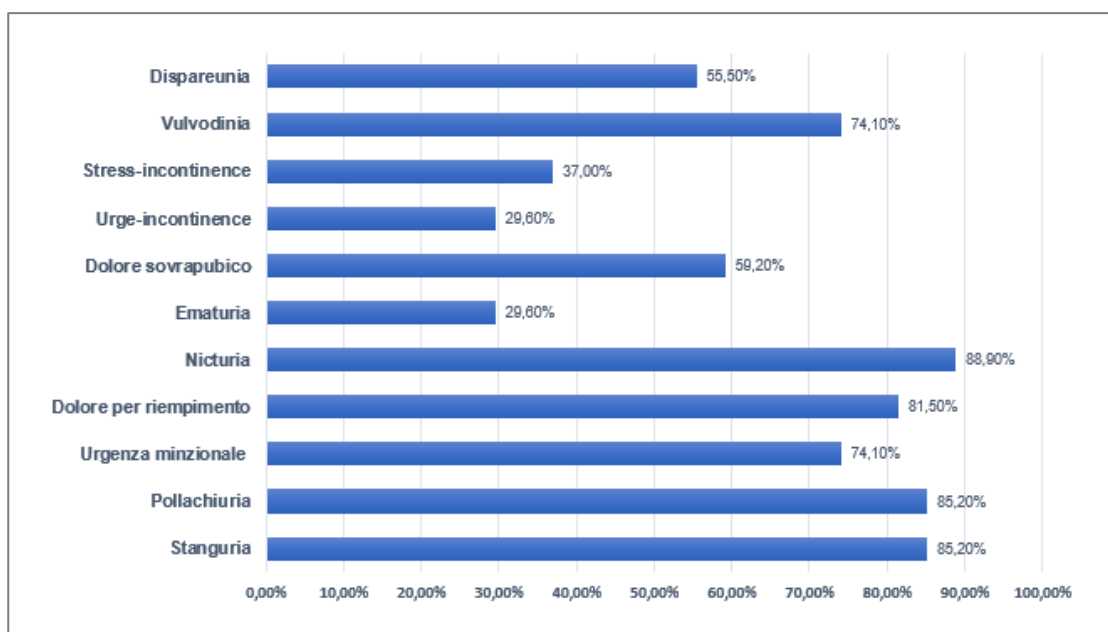


Figura 2.6 Sintomi associati ai pazienti in III linea

Le analisi istologiche a cui i 27 pazienti sono stati sottoposti non evidenziano alcun tipo di neoplasia a livello uroteliale in ciascun caso analizzato. Si rilevano ulcerazioni in 4 casi (14.81 %), metaplasie in 3 casi (11.11 %), assenza di fratture, infiltrato infiammatorio eosinofilo in 4 casi (14.81 %), fibrosi in 1 caso (3.7 %).

A livello subepiteliale, si rileva infiltrato infiammatorio in 21 casi (77.77 %), edema in 9 casi (33.33 %), ectasia e congestione capillare in 8 casi (29.62 %), emorragie microscopiche in 2 casi (7.40 %) e fibrosi in 3 casi (11.11 %).

Abbiamo rilevato mastociti a livello subepiteliale in 16 casi su 27, con una media di 63.3 mastociti/mm².

A livello detrusoriale sono stati rilevati mastociti in 7 pazienti, con una media di 28.14 mastociti/mm².

In 11 casi (40.74 %) il prelievo bioptico comprendeva anche la tonaca muscolare in cui abbiamo rilevato presenza di infiltrato infiammatorio.

Passando ad una valutazione in merito alla terapia dei 27 pazienti in III linea di trattamento, le instillazioni endovesicali con Acido Ialuronico vengono utilizzate in 22 pazienti (81.4 %), Aldemidrol in 5 casi (18,5%), Dimetilsulfossido in 2 casi (7.4%) e Amikacina in 1 caso (3.7%); 3 pazienti (11.1%) vengono sottoposti ad instillazioni endovesicali con 2 prodotti contemporaneamente: un paziente con Acido Ialuronico ed Amikacina e 2 pazienti (7.4%) con Acido Ialuronico e Dimetilsulfossido.

Inoltre, una buona parte di questi pazienti continua ad assumere farmaci per OS della seconda linea di trattamento.

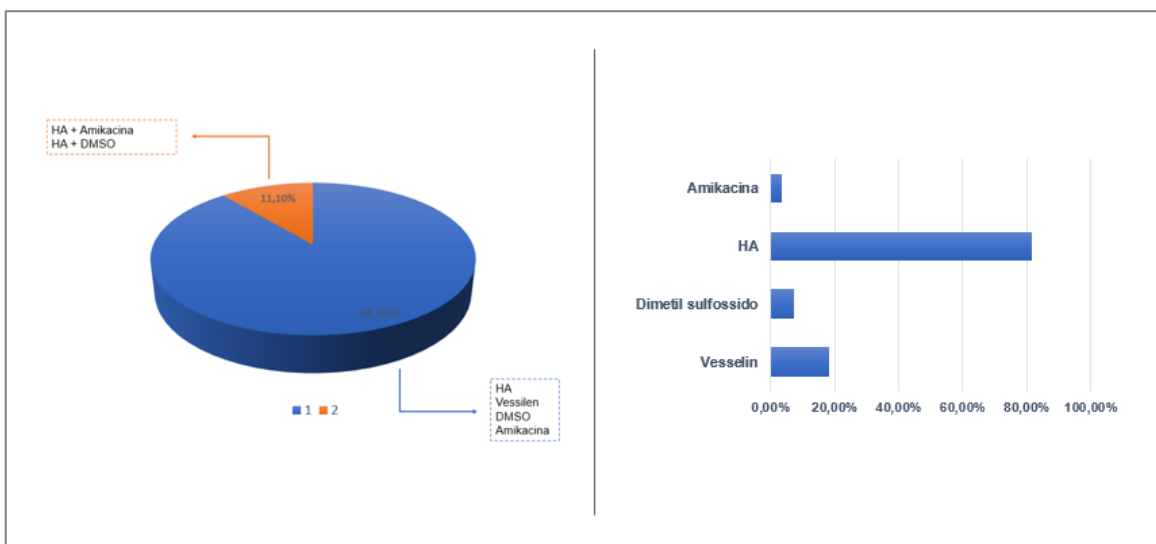


Figura 2.7 Grafico a torta rappresentate nel dettaglio quanti e quali farmaci vengono assunti dai pazienti in III linea (sinistra). Grafico a barre rappresentate la percentuale di pazienti che assume i farmaci considerati

Le analisi istologiche a cui i 27 pazienti sono stati sottoposti non evidenziano alcun tipo di neoplasia a livello uroteliale in ciascun caso analizzato. Si rilevano ulcerazioni in 4 casi (14.81 %), metaplasie in 3 casi (11.11 %), assenza di fratture, infiltrato infiammatorio eosinofilo in 4 casi (14.81 %), fibrosi in 1 caso (3.7 %).

A livello subepiteliale, si rileva infiltrato infiammatorio in 21 casi (77.77 %), edema in 9 casi (33.33 %), ectasia e congestione capillare in 8 casi (29.62 %), emorragie microscopiche in 2 casi (7.40 %) e fibrosi in 3 casi (11.11 %).

Abbiamo rilevato mastociti a livello subepiteliale in 16 casi su 27, con una media di 63.3 mastociti/mm².

A livello detrusoriale sono stati rilevati mastociti in 7 pazienti, con una media di 28.14 mastociti/mm².

In 11 casi (40.74 %) il prelievo bioptico comprendeva anche la tonaca muscolare in cui abbiamo rilevato presenza di infiltrato infiammatorio.

2.4 Disegno del Trial clinico con Condroitin Solfato (CS)

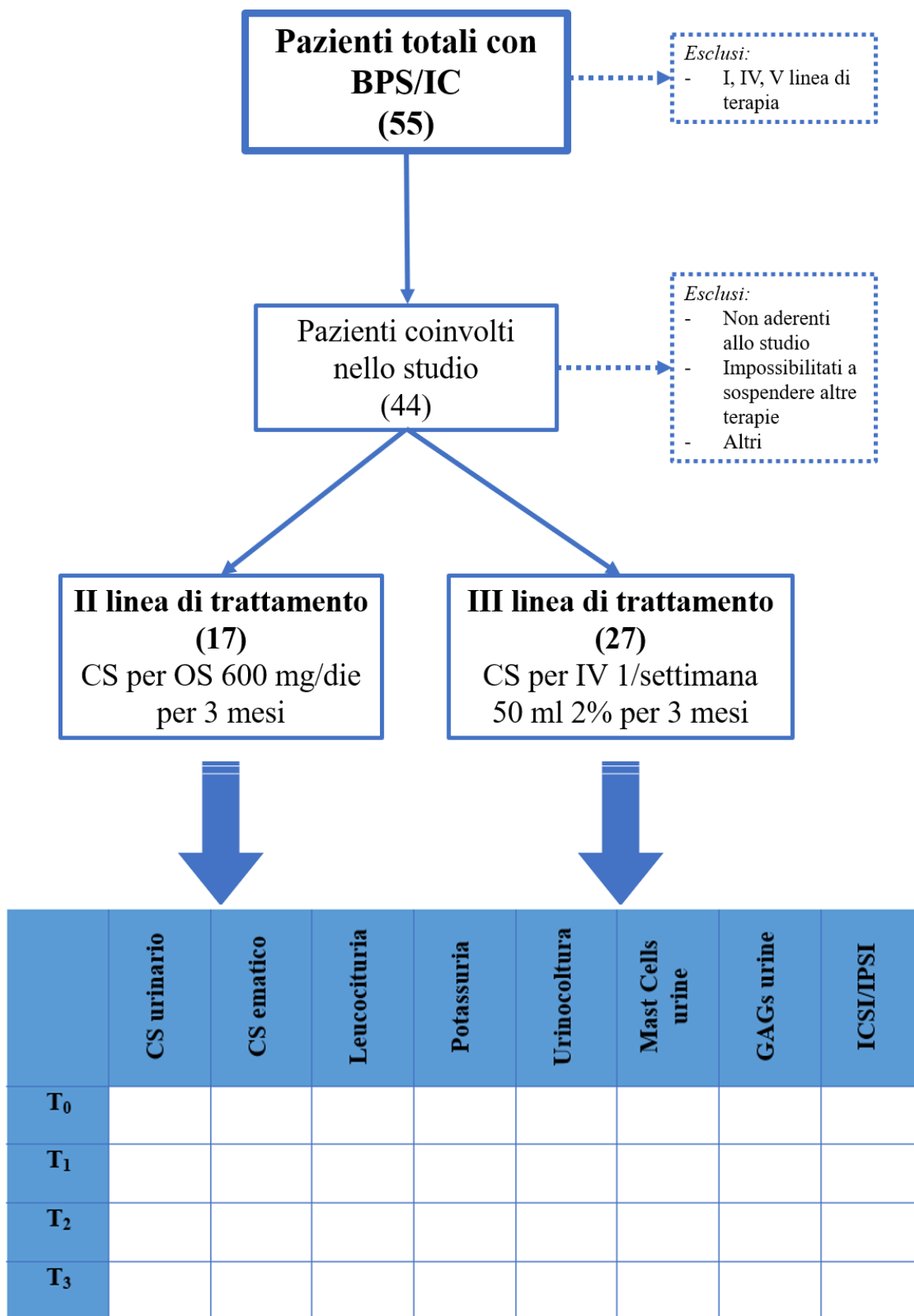


Figura 2.9 Flow-chart riassuntiva dello studio proposto.

L'obiettivo dello studio è impostare un trial clinico che si basa sulla valutazione dell'efficacia della somministrazione di condroitin solfato (CS) nei pazienti affetti da Cistite Interstiziale, confrontandone i risultati clinici e strumentali/laboratoristici della somministrazione orale ed endovescicale.

Per l'attuazione dello studio sarà richiesta l'approvazione del comitato etico (CERM – Comitato Etico Regione Marche) e lo studio sarà intrapreso dopo esito positivo.

Tutti i pazienti saranno sottoposti a sottoscrizione di un dettagliato consenso informato, che descriva modalità, tempistiche ed eventuali effetti avversi della terapia.

All'interno del Registro Regionale per le Malattie Rare (ReMaRa) della Regione Marche sono iscritti complessivamente 55 pazienti affetti da Cistite Interstiziale. Di questi, 1 risulta in I linea di trattamento, 17 in II linea, 27 in III linea, 8 in IV linea e 2 in V linea.

Saranno sottoposti a studio i 17 pazienti in II linea ed i 27 in III linea, rispettivamente in terapia orale ed endovescicale.

I pazienti appartenenti alla II linea di trattamento saranno invitati ad assumere Condroitinsolfato 600 mg, 1 cpr a giorno per 3 mesi. I pazienti in III linea eseguiranno 1 insillazione endovescicale a settimana con Condroitinsolfato 50 ml 2%. Le attuali preparazioni endovescicali disponibili in commercio contengono inoltre Acido Ialuronico.

La somministrazione IV avviene previa installazione di un catetere vescicale, tramite il quale viene favorita l'infusione di una soluzione di 2 % di CS in buffer salino. Tale concentrazione è la stessa che viene somministrata tramite OS. Nei 60 minuti successivi al trattamento con CS il paziente dovrà evitare di urinare.

I termini del confronto mirano a valutare l'effettiva concentrazione di CS a livello urinario ed ematico nelle due somministrazioni e l'efficacia delle due terapie, sia a livello clinico sia a livello laboratoristico e strumentale.

Dopo l'entrata del paziente nello studio, il protocollo prevede che il paziente sia visitato al momento iniziale (T0), dopo 2 settimane di terapia (T1), dopo 1 mese di terapia (T2) e dopo 3 mesi di terapia (T3).

Durante tali incontri l'outcome clinico sarà valutato mediante questionari validati.

L'outcome strumentale sarà valutato mediante esami delle urine, del sangue e strumentali.

Di seguito vengono elencati i vari esami eseguiti.

2.4.1 Analisi delle urine

– Dosaggio urinario condroitinsolfato

Uno dei primi test utili per poter valutare un miglioramento della sintomatologia dei pazienti oggetti dello studio riguarda l'estrazione e la quantificazione dei GAGs nelle urine, successivamente al trattamento con CS. Il protocollo utile al fine di ricavare tali informazioni prevede che venga effettuata l'analisi su 8 ml di urina per ciascun paziente. Questi campioni vengono concentrati e lavati due volte con acqua distillata fino al raggiungimento di un volume finale di 20 ml. Tramite elettroforesi su gel di agarosio è possibile discriminare, in ordine decrescente di mobilità elettroforetica, tre principali GAG: condroitin solfato (CS), dermatan solfato (DS) ed eparan solfato (HS). I GAGs presenti nel campione verranno quantificati confrontandoli con una miscela standard di GAG contenente CS, DS e HS. In letteratura figura che vi è una significativa riduzione dell'escrezione urinaria di GAGs nei pazienti con PBS/IC trattati con CS rispetto ai controlli. Inoltre, la riduzione dei GAGs urinari tende ad essere uniforme, senza predilezione per alcun GAG urinario [34].

- Citologia urinaria con analisi delle linee leucocitarie ed eventuali mast-cells su lavaggio vescicale manuale
- Urinocoltura
- Ph urinario
- Potassiuria

2.4.2 Analisi ematiche

- Dosaggio Condroitinsolfato ematico

2.4.3 Analisi della qualità della vita

- Questionari validati, ICSI (Interstitial Cystitis Symptoms Index) e ICPI (Interstitial Cystitis Problem Index), VAS.

Capitolo 3

3. Risultati attesi

3.1 Analisi della letteratura

A sostegno del trial clinico qui proposto troviamo studi presenti in letteratura i quali dimostrano i benefici associati alla somministrazione di CS nei pazienti affetti da BPS/IC.

Non esistono attualmente studi che confrontino la concentrazione urinaria o ematica di CS nella somministrazione orale o endovesicale.

Pertanto, il primo outcome che lo studio si propone è quello di valutare quale sia la miglior via di somministrazione del CS per guidare le scelte terapeutiche sui pazienti con CI.

Da studi condotti su modelli animali e su altri GAGs che figurano in letteratura emerge che questa tipologia di trattamento ha ridotto la penetrazione dei fattori infiammatori verso lo spazio sub-uroteliale, dimostrando un effetto antinfiammatorio [35].

Indice dello stato infiammatorio presente a livello vescicali nei pazienti affetti da BPS/IC è la presenza di mastociti a livello del muscolo detrusore e dell'area subepiteliale. Un aumento dei livelli di queste cellule viene evidenziato attraverso l'esame bioptico.

Tale metodica non risulta facilmente realizzabile a causa della scarsa compliance del paziente dovuta all'invasività della manovra, ma sarebbe interessante poterla attuare al fine di confermare le nostre supposizioni. Vista l'impossibilità nell'eseguire la biopsia a tutti i pazienti in studio, potrebbe essere interessante valutare la presenza di mast-cells nelle urine

prelevate da lavaggio vescicale, insieme alle altre cellule infiammatorie eventualmente presenti.

In questo modo sarebbe possibile poter verificare se e in che misura le due terapie possano ridurre la presenza di mastociti vescicali.

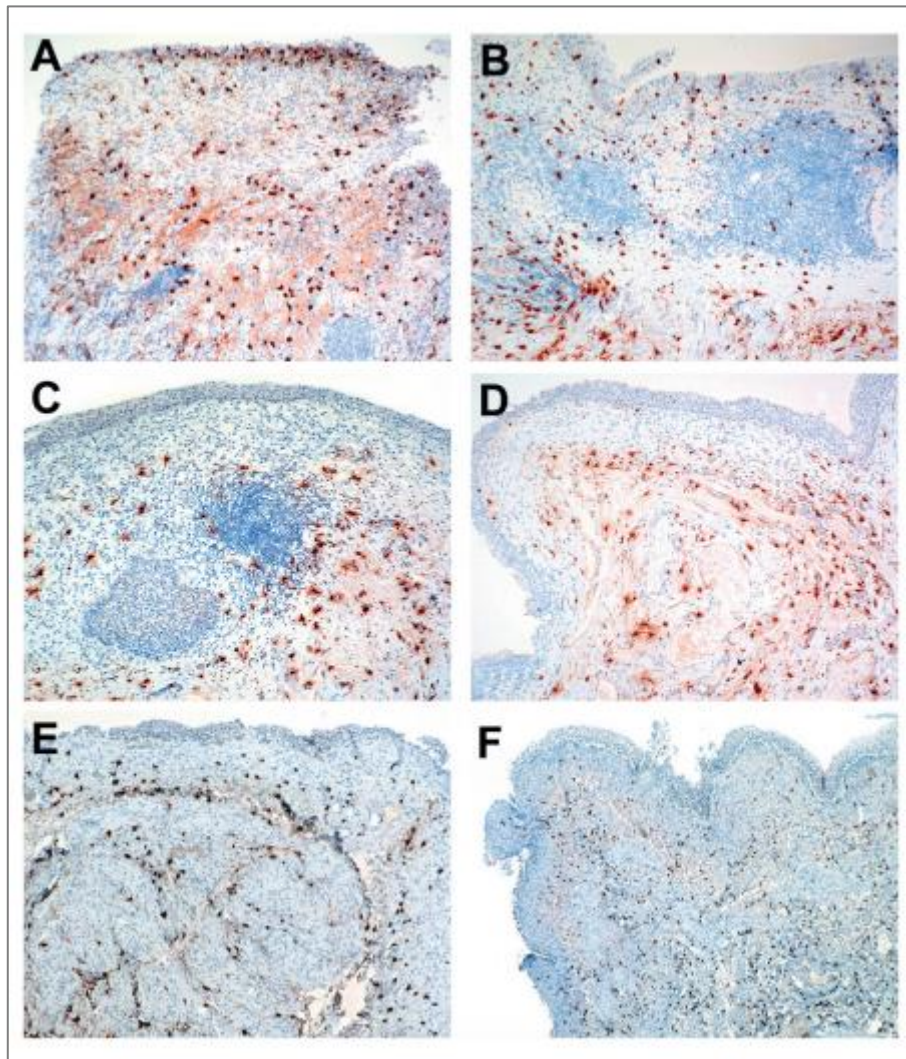


Figura 3.1 Visualizzazione di: (A) cellule mastocitarie (aree rosse) localizzate a livello subepiteliale in pazienti con BPS/IC affetti da lesione di Hunner presenti in una regione lesionata; (B) mastociti presenti in una regione non lesionata con localizzazione subepiteliale e intraepiteliale; (C) mastociti presenti in pazienti non affetti da lesione di Hunner con localizzazione non subepiteliale; (D) mastociti presenti in area non subepiteliale; (E) localizzazione intramuscolare di mastociti; (F) tessuto appartenenti a pazienti del gruppo di controllo negativo (sani). [36]

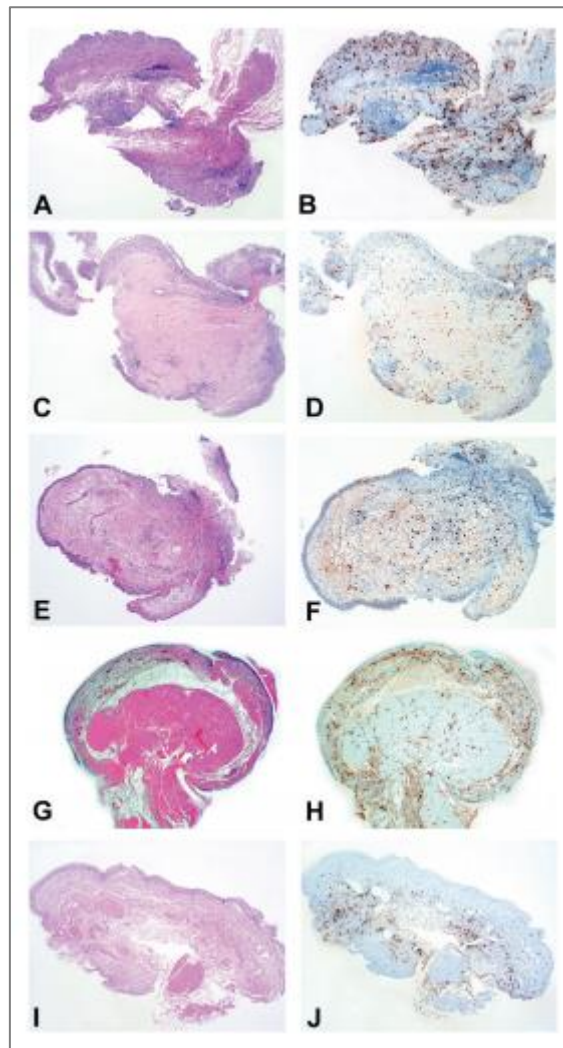


Figura 3.2 Visualizzazione istologica dei mastociti (aree rosse) presenti a livello del muscolo detrusore (aree rosa scuro) in pazienti affetti da BPS/IC. Rappresentazione biottica di aree lesionate (A, B) e non lesionate (C, D) in pazienti affetti da lesione di Hunner, e pazienti non aventi lesione di Hunner (E, F); rappresentazione di sezione biottica in pazienti affetti da sindrome della vescica iperattiva (G, H); controllo negativo (I, J). [36]

Dallo studio condotto da Gamper et al [36] si evince che il quantitativo di mastociti presenti nei pazienti con lesioni di Hunner è pari a 75 cellule/mm². Di conseguenza, dopo terapia con CS ci è che ci aspettiamo è una diminuzione di tale valore a sostegno dell'effettiva efficacia del trattamento.

Per quanto riguarda la somministrazione intravesicale (IV) possiamo affermare che presenta i seguenti vantaggi:

1. Concentrazione maggiore dell'agente terapeutico nel sito *target*;
2. Interazione diretta con l'epitelio vescicale;

3. Riduzione dell'esposizione dell'agente terapeutico a livello sistemico.

Lo studio clinico effettuato da Steinhoff et al [37] ha dimostrato che la somministrazione IV di CS ha portato ad un miglioramento a livello sintomatico nei pazienti trattati. In questo caso si è messo in correlazione i pazienti trattati con CS con un gruppo di controllo di pazienti trattati con un placebo, dimostrando l'effettiva efficacia del CS.

Nel nostro studio, proponiamo di confrontare se questo miglioramento dei sintomi è presente e se vi è differenza nei risultati con terapia orale ed endovesicale.

Verranno eseguiti dei test, quali: *Visual Analog Scale* (VAS) un test relativo al dolore e il *Sympton Index Score* (ICSI) and *Problems Index Score* (ICPI): un punteggio > 50 % per la scala VAS sarà considerato indice di un marcato beneficio, mentre < 50 % come un minimo beneficio del paziente [38].

A sostegno dell'efficacia dovuta alla somministrazione di CS ci viene un recente studio di Guelfi et al [39], in cui è stato dimostrato come sia possibile ripristinare lo strato di GAGs a livello dell'epitelio della vescica tramite un'adeguata terapia. Più nel dettaglio tale studio è stato condotto sul modello animale del coniglio e tramite l'ausilio di nanoparticelle di oro (AuNPs) è stato possibile studiare la veicolazione e quindi la validità qualitativa di una terapia basata su CS. L'utilizzo di AuNPs si è reso un ottimo candidato per tale scopo, grazie alle uniche proprietà elettriche, ottiche e alla loro facilità di utilizzo. Queste caratteristiche hanno permesso di poter indagare l'adesione di CS esogeno a livello delle cellule epiteliali vescicali tramite tecniche microscopiche, quali Microscopia Elettrica a Scansione (SEM) e Microscopia Elettrica a Trasmissione (TEM). Dopo incubazione a 37°C per 60 minuti di CS-AuNPs con una sezione di vescica di coniglio *ex vivo*, le analisi di microscopia dimostrano che vi è effettivamente un ripristino dello strato di GAGs nella porzione di tessuto trattata. Inizialmente si verifica l'adesione delle nanoparticelle CS-AuNPs alla membrana plasmatica delle cellule epiteliali che rivestono la vescica, seguita successivamente dalla loro entrata al

loro interno. Come si evince dalla Figura 6, la presenza del CS esogeno è dimostrata dall'aspetto smerigliato della membrana cellulare; inoltre si va a localizzare a livello delle giunzioni occludenti tra le cellule ad ombrello, che sono quelle più sommitali.

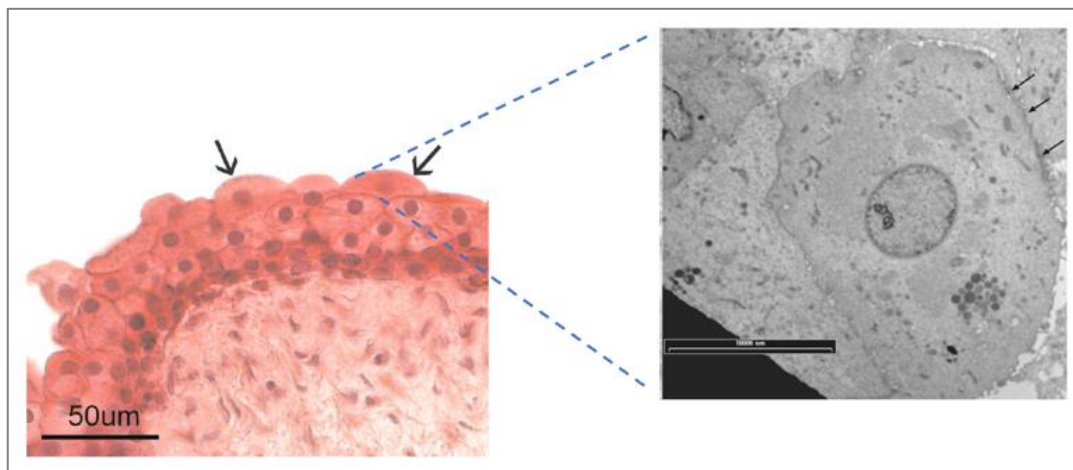


Figura 3.3 Da sinistra verso destra: immagine di microscopia ricavata da una porzione di tessuto vescicale trattata con ematossilina-eosina al fine di mettere in risalto lo strato di cellule epiteliali che rivestono la cavità di tale organo; immagine di microscopia TEM in cui si rende visibile la membrana plasmatica delle cellule epiteliali, rivestita da CS-AuNPs (frecce). [39]

Dalla Figura 7 si nota invece un quadro più generale, mettendo a confronto il tessuto trattato con CS-AuNPs dello stesso modello animali visto precedentemente, con il tessuto non trattato (controllo negativo). Si può notare come ci sia effettivamente l'evidenza della disposizione di GAGs esogeno nel momento in cui avviene la somministrazione.

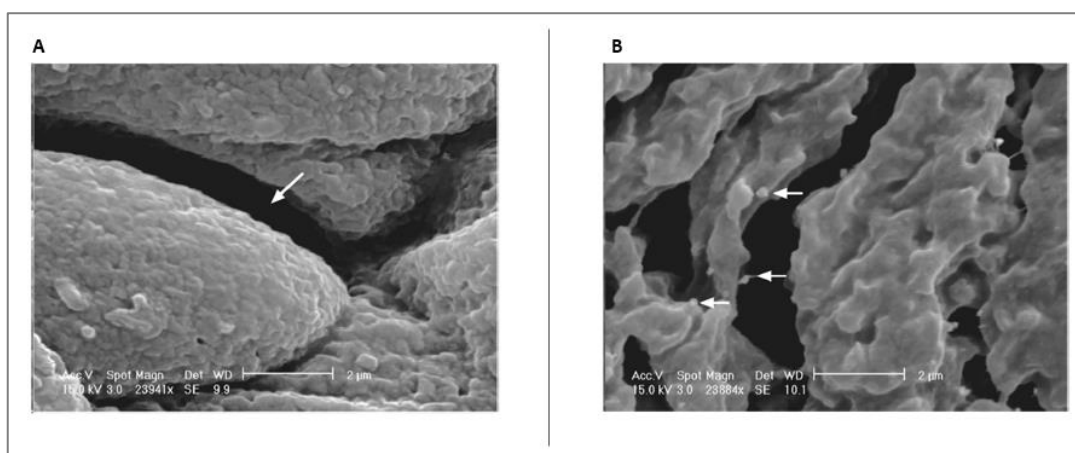


Figura 3.4 A: immagine di microscopia SEM del campione non trattato, in cui si nota assenza di aggregati di GAGs esogeni. B: immagine di microscopia SEM in cui si nota la presenza di GAGs esogeno trasportate dalle nanoparticelle di Au, le quali rendono la superficie di un aspetto smerigliato (vedi frecce). [39]

Capitolo 4

4. Conclusione

La cistite interstiziale è una patologia rara altamente invalidante per i pazienti che ne sono affetti e spesso la diagnosi è difficoltosa e tardiva, inficiando in maniera significativa sulla qualità della vita. Il trattamento del dolore è nella maggior parte dei casi il goal primario e necessita quasi sempre di associazioni di più farmaci.

Una delle principali ipotesi fisiopatologiche si basa sul deficit dello strato di Glicosaminoglicani (GAGs) a livello dell'uretelio vescicale.

I lavori presenti attualmente in letteratura hanno confermato l'efficacia dei trattamenti endovesicali con Condoitinsolfato (CS) per il trattamento della Cistite Interstiziale.

Tale efficacia è stata dimostrata da miglioramenti clinici ed istologici, con ripristino dello strato di glicosaminoglicani uroteliali in preparati istologici.

In letteratura, però, non si riscontra alcun confronto tra la somministrazione orale o endovesicale.

Il trial clinico proposto è utile per confrontare la concentrazione di CS urinario ed ematico nella terapia orale ed endovesicale, per valutare quale delle due vie di somministrazione sia più efficace. Vista la mancanza di studi clinici in merito, tale studio potrebbe guidare la pratica clinica futura. La somministrazione orale, se si dimostrasse allo stesso modo efficace, sarebbe meglio accettata dai pazienti e più facilmente somministrabile.

La scelta di adottare un approccio che si basi sulla somministrazione di CS è nata da caratteristiche tipiche del composto: si presta come uno degli attori principali del

mantenimento dell'integrità della parete uroteliale e allo stesso tempo un'alterazione di tale parete risulta facilmente riscontrabile tramite un suo dosaggio urinario ed ematico.

Attraverso la somministrazione di CS tramite OS e IV sarà verificato un eventuale miglioramento della patologia dal punto di vista sia clinico che laboratoristico. Tale miglioramento verrà evidenziato dall'aumento dei GAGs nelle urine, a dimostrazione di un graduale ripristino della parete uroteliale, dal miglioramento significativo della sintomatologia e da una ipotetica riduzione della presenza di linee leucocitarie a livello del lavaggio vescicale.

Capitolo 5

5. Bibliografia

1. Anastasi G., Tacchetti C., De Caro R., *et al.* *Trattato di anatomia umana*. In: Capitolo 10, Apparato urinario. Volume 2. Milano: Edi Ermes; 2010. 351-354
2. McLennan, Mary T. 'Interstitial Cystitis'. *Obstetrics and Gynecology Clinics of North America* 41, no. 3 (September 2014): 385–95.
3. Nyberg, Leroy. 'Epidemiology of Interstitial Cystitis', 1997, 8.
4. Curhan GC, Speizer FE, Hunter DJ, Curhan SG, Stampfer MJ. 'Epidemiology of Interstitial Cystitis: A Population Based Study'. *Journal of Urology*, 1999.
5. Larsen, S., S. A. Thompson, T. Hald, R. J. Barnard, C. J. Gilpin, J. S. Dixon, and J. A. Gosling. 'Mast Cells in Interstitial Cystitis'. *British Journal of Urology* 54, no. 3 (June 1982): 283–86.
5. Anderström, C. R. K., M. Fall, and S. L. Johansson. 'Scanning Electron Microscopic Findings in Interstitial Cystitis'. *British Journal of Urology* 63, no. 3 (March 1989): 270–75.
6. Lucon, Marcos, Joao Roberto Martins, Katia Ramos Moreira Leite, Roberto Soler, Helena B. Nader, Miguel Srougi, and Homero Bruschini. 'Evaluation of the Metabolism of Glycosaminoglycans in Patients with Interstitial Cystitis'. *International Braz j Urol* 40, no. 1 (January 2014): 72–79.

7. Oravisto, K. J., O. S. Alfthan, and E. J. Jokinen. 'Interstitial Cystitis: Clinical and Immunological Findings'. *Scandinavian Journal of Urology and Nephrology* 4, no. 1 (January 1970): 37–42.
8. Hurst, Robert E., Robert M. Moldwin, and S. Grant Mulholland. 'Bladder Defense Molecules, Urothelial Differentiation, Urinary Biomarkers, and Interstitial Cystitis'. *Urology* 69, no. 4 (April 2007): S17–23.
9. Dell, Jeffrey R., Mark L. Mokrzycki, and Christopher J. Jayne. 'Differentiating Interstitial Cystitis from Similar Conditions Commonly Seen in Gynecologic Practice'. *European Journal of Obstetrics & Gynecology and Reproductive Biology* 144, no. 2 (June 2009): 105–9.
10. Key, Susan, Françoise Seillier-Moiseiwitsch, Chen-Ou Zhang, Toby C. Chai, and Jialu Zhang. 'Changes in Human Bladder Epithelial Cell Gene Expression Associated with Interstitial Cystitis or Antiproliferative Factor Treatment'. *Physiological Genomics* 14, no. 2 (7 July 2003): 107–15.
11. Kennedy CM, Bradley CS, Galask RP, Nygaard IE. 'Risk Factors for Painful Bladder Syndrome in Women Seeking Gynecologic Care.' *Int Urogynecol J Pelvic Floor Dysfunct*, 2006; 17(1):73-78.
12. Kiuchi, Hiroshi, Akira Tsujimura, Tetsuya Takao, Keisuke Yamamoto, Jiro Nakayama, Yasushi Miyagawa, Norio Nonomura, Masami Takeyama, and Akihiko Okuyama. 'Increased Vascular Endothelial Growth Factor Expression in Patients with Bladder Pain Syndrome/Interstitial Cystitis: Its Association with Pain Severity and Glomerulations'. *BJU International* 104, no. 6 (September 2009): 826–31.
13. Galosi, Andrea Benedetto, Rodolfo Montironi, Roberta Mazzucchelli, Vito Lacetera, and Giovanni Muzzonigro. 'Interstitial Cystitis: Minimal Diagnostic Criteria'. *Urologia Journal* 77, no. 3 (July 2010): 160–71.

14. O’Leary MP, Sant GR., and O’Leary MP 14. Sant GR. ‘The Interstitial Cystitis Symptom and Problem Indices: Rationale, Development, and Application.’ In *Interstitial Cystitis*, Philadelphia: Lippincott Raven., 271–76, 1997.
15. Goin JE, Olaleye D, Peters KM, Steinert B, Habicht K, Wynant G. ‘Psychometric Analysis of the University of Wisconsin Interstitial Cystitis Scale: Implications for Use in Randomized Clinical Trials.’ *J Urol.*, 1998; 159(3):1085-1090.
16. Parsons, C.Lowell, Jeffrey Dell, Edward J Stanford, Michael Bullen, Bruce S Kahn, Tracy Waxell, and James A Koziol. ‘Increased Prevalence of Interstitial Cystitis: Previously Unrecognized Urologic and Gynecologic Cases Identified Using a New Symptom Questionnaire and Intravesical Potassium Sensitivity’. *Urology* 60, no. 4 (October 2002): 573–78.
17. Sant, G.R., K.J. Propert, P.M. Hanno, D. Burks, D. Culkin, A.C. Diokno, C. Hardy, et al. ‘A Pilot Clinical Trial of Oral Pentosan Polysulfate And Oral Hydroxyzine in Patients With Interstitial Cystitis’. *Journal of Urology* 170, no. 3 (September 2003): 810–15.
18. Nigro DA, Wein AJ. *Interstitial Cystitis: Clinical and Endoscopic Features*, 1997. Almeida, Fernando Gonçalves de, Nelson Sivonei da Silva Batezini, Ricardo Santos Simões, and Wanderley M Bernardo. ‘Interstitial Cystitis - Intravesical Treatment’. *Revista Da Associação Médica Brasileira* 65, no. 4 (April 2019): 535–40.
19. Hanno, Philip M., David Allen Burks, J. Quentin Clemens, Roger R. Dmochowski, Deborah Erickson, Mary Pat FitzGerald, John B. Forrest, et al. ‘AUA Guideline for the Diagnosis and Treatment of Interstitial Cystitis/Bladder Pain Syndrome’. *Journal of Urology* 185, no. 6 (June 2011): 2162–70.
20. Whitmore, Kristene E. ‘Complementary and Alternative Therapies as Treatment Approaches for Interstitial Cystitis’. *Rev Urol.* 2002;4 Suppl 1(Suppl 1):S28-S35.

21. Bade JJ, Peeters JM, Mensink HJ. 'Is the Diet of Patients with Interstitial Cystitis Related to Their Disease?' *Eur Urol.*, 1997; 32(2):179-183.
22. Fernando Gonçalves de Almeida et al., 'Interstitial Cystitis - Intravesical Treatment', *Revista Da Associação Médica Brasileira* 65, no. 4 (April 2019): 535–40,
23. Ilker Fatih Sahiner et al., 'Impact of Intravesical Hyaluronic Acid Treatment on Bladder Inflammation in Interstitial Cystitis Rat Model', *International Braz j Urol* 44, no. 5 (October 2018): 1014–22.
- 24-26 Cox, Ashley, Nicole Golda, Genevieve Nadeau, J. Curtis Nickel, Lesley Carr, Jacques Corcos, and Joel Teichman. 'CUA Guideline: Diagnosis and Treatment of Interstitial Cystitis/ Bladder Pain Syndrome'. *Canadian Urological Association Journal* 10, no. 5–6 (12 May 2016): 136.
27. Parsons, C. L., T. Housley, J. D. Schmidt, and D. Lebow. 'Treatment of Interstitial Cystitis with Intravesical Heparin'. *British Journal of Urology* 73, no. 5 (May 1994): 504–7.
28. Cox, Ashley, Nicole Golda, Genevieve Nadeau, J. Curtis Nickel, Lesley Carr, Jacques Corcos, and Joel Teichman. 'CUA Guideline: Diagnosis and Treatment of Interstitial Cystitis/ Bladder Pain Syndrome'. *Canadian Urological Association Journal* 10, no. 5–6 (12 May 2016): 136. h
29. Gürpınar, Tayfun, H.Y. Wong, and Donald P. Griffith. 'Electromotive Administration of Intravesical Lidocaine in Patients with Interstitial Cystitis'. *Journal of Endourology* 10, no. 5 (October 1996): 443–47.
30. Chen, Jing-Liang, and Hann-Chorng Kuo. 'Clinical Application of Intravesical Botulinum Toxin Type A for Overactive Bladder and Interstitial Cystitis'. *Investigative and Clinical Urology* 61, no. Suppl 1 (2020): S33.

31. El-Azab, Ahmed S., and Steven W. Siegel. 'Sacral Neuromodulation for Female Pelvic Floor Disorders'. *Arab Journal of Urology* 17, no. 1 (2 January 2019): 14–22.
32. Tajana G., 'Fisiopatologia clinica e biologia molecolare dell'urotelio' *Minerva Urol. Nefrol.* 2009; 61:24-25.
33. Lucon, Marcos, Joao Roberto Martins, Katia Ramos Moreira Leite, Roberto Soler, Helena B. Nader, Miguel Srougi, and Homero Bruschini. 'Evaluation of the Metabolism of Glycosaminoglycans in Patients with Interstitial Cystitis'. *International Braz j Urol* 40, no. 1 (January 2014): 72–79.
34. Jean Jacques J Wyndaele et al., 'GAG Replenishment Therapy for Bladder Pain Syndrome/Interstitial Cystitis', *Neurourology and Urodynamics* 38, no. 2 (February 2019): 535–44.
35. Gamper, Marianne, Sigrid Regauer, JoEllen Welter, Jakob Eberhard, and Volker Viereck. 'Are Mast Cells Still Good Biomarkers for Bladder Pain Syndrome/Interstitial Cystitis?' *Journal of Urology* 193, no. 6 (June 2015): 1994–2000.
36. Steinhoff G, Ittah B, Rowan S. 'The Efficacy of Chondroitin Sulfate 0.2% in Treating Interstitial Cystitis.' *The Efficacy of Chondroitin Sulfate 0.2% in Treating Interstitial Cystitis.*, February 2002 ;9(1):1454-1458.
37. Gülpınar Ö, Esen B, Kayış A, Gökçe Mİ, Süer E. Clinical comparison of intravesical hyaluronic acid and chondroitin sulfate therapies in the treatment of bladder pain syndrome/interstitial cystitis. *Neurourol Urodyn.* 2018;37(1):257-262.
38. Guelfi, Gabriella, Valentina Stefanetti, Danilo Zampini, Oommen P. Oommen, Gabriele Brecchia, Cecilia Dall'Aglio, Rolando Arcelli, Giovanni Cochetti,

Andrea Boni, and Ettore Mearini. 'Gold Nanoparticles Approach to Detect Chondroitin Sulphate and Hyaluronic Acid Urothelial Coating'. *Scientific Reports* 7, no. 1 (December 2017): 10355. <https://doi.org/10.1038/s41598-017-09872-0>.