

Sindrome del

**Dolore
Vescicale
Cistite
Interstiziale**

PDTA e

**Sistema Standardizzato
di Valutazione**

*Un sincero grazie a Roberto Carone,
sempre fonte di stimoli e di entusiasmo,
oltre che illuminato e affettuoso maestro.*

*Un ringraziamento a tutti gli amici del
Gruppo Tecnico per la BPS / IC del Piemonte e della Valle d'Aosta
CMID - Centro ricerche di Immunopatologia e Documentazione sulle Malattie Rare, Torino
AICI - Associazione Italiana dei pazienti affetti da Cistite Interstiziale
SIUD - Società Italiana di Urodinamica*



Roberto Carone

*Direttore della Struttura Complessa di Neuro-Urologia
AOU Città della Salute e della Scienza, PO CTO-Maria
Adelaide, Torino*

Scrivere una prefazione ad un lavoro realizzato da chi lavora nella propria equipe non è facile, in quanto i complimenti possono apparire scontati e superflui. Non posso però non rilevare il grosso impegno, la costanza, l'onestà intellettuale e la competenza con le quali Alessandro Giammò ha saputo coordinare un'intensa attività durata circa due anni e che rappresenta il substrato sottinteso a questa pubblicazione. Un'attività che ha visto coinvolti molti professionisti e che, grazie soprattutto all'elegante maestria con la quale Alessandro li ha coordinati, è stata caratterizzata da un clima di notevole efficienza ed al tempo stesso di complicità e simpatia non comuni al giorno d'oggi.

Dal punto di vista dei contenuti di questo elaborato non vorrei aggiungere altre parole e concetti che davvero apparirebbero superflui, soprattutto in considerazione del fatto che su questa patologia si è detto e scritto molto in questi anni. Mi permetto solo di segnalare come, forse per la prima volta, le poche conoscenze consolidate e le ipotesi interpretative sono raccolte in maniera organica, indicando un percorso clinico coordinato. Mi piace inoltre segnalare che si è avuto il "coraggio" di aprire le porte anche a possibili terapie impropriamente definite alternative, ma che potremmo e dovremmo iniziare a considerare complementari.

Il razionale alla base di tali terapie risiede nel concetto che la malattia cronica (come è nel caso della Cistite Interstiziale) non è esclusivamente il risultato di fattori esterni al nostro organismo che dobbiamo a tutti i costi cercare di individuare e contrastare ma è anche l'espressione della reazione dinamica dell'individuo tesa a restaurare il suo equilibrio omeostatico, scompensato per una sorta di predisposizione o diatesi, ed a ristabilire il funzionamento armonico della propria energia vitale. Ed è questa che dovremmo cercare di sostenere e rinforzare per risolvere o quantomeno lenire i sintomi algici e minzionali così invalidanti che caratterizzano questa patologia.

Parafrasando un grande clinico del secolo scorso, il prof. Tomàs Pablo Paschero, potremmo affermare che "La persona che devo curare non è malata perché ha la cistite interstiziale, ma ha la cistite interstiziale perché è malata".

Bravo Alessandro! Approfitto di questo momento... pubblico per dirti che sono molto contento di lavorare quotidianamente insieme.



Mario De Gennaro

*Direttore Struttura Complessa di Urologia,
Chirurgia Robotica e Urodinamica
Ospedale Pediatrico Bambino Gesù, Roma
Vice-Presidente Fondazione Italiana Continenza
Chairman della Commissione Educazionale,
Società Internazionale Continenza Pediatrica*

Considero un vero onore essere stato chiamato a presentare questo lavoro di Alessandro Giammò, grande professionista e persona cara.

Ancora di più perché quanto viene trattato non fa certo parte della quotidianità della mia attività clinica, essendo sporadicamente segnalata in età pediatrica. Cerco di onorare l'atto di stima ricevuto, con alcune argomentazioni che sottolineano il grande interesse di questo eccellente testo sulla "Sindrome del Dolore Vescicale - Cistite Interstiziale".

Il primo grande merito riguarda una vera impostazione multidisciplinare del testo, a cui hanno contribuito autori di ben 15 diverse specialità mediche e altri professionisti. Chi ha consuetudine con l'arricchimento culturale, ma anche le problematiche, di lavorare in team multidisciplinare, immagina di certo lo sforzo organizzativo e comunicativo alla base di questo lavoro.

La seconda considerazione per me di grande interesse sta nell'ipotesi che alcuni dei pazienti con BPS/IC - soprattutto se giovani adulti o adolescenti - possano avere avuto prodromi in età pediatrica. Non mi pare ci siano evidenze in proposito, e mi sembra un campo affascinante da esplorare.

L'ultima osservazione è insita nella metodologia di lavoro di quella fantastica équipe che è il gruppo torinese che ruota intorno al carisma di Roberto Carone. La tenacia e il rigore, nell'inseguire i PDTA e nell'inserimento dei dati nel registro, sono certo prerogative sabaude. Se ad esse aggiungiamo la mentalità aperta e l'onestà intellettuale di Alessandro Giammò possiamo con tutta facilità leggere la chiave del successo certo di questo lavoro.

Alessandro complimenti, sono onorato di essere tuo amico!



Giulio Del Popolo

*Direttore Dipartimento ARCM,
Struttura Complessa di Neuro-Urologia,
Struttura Complessa Unità Spinale
Azienda Ospedaliero-Universitaria Careggi Firenze
Presidente Società Italiana di Urodinamica (SIUD)*

Considero un grande privilegio partecipare alla presentazione di questo libro, che in effetti rappresenta "il Libro" che apre una prospettiva straordinaria nella sua semplicità per i pazienti affetti da cistite interstiziale/dolore pelvico. Fornire al paziente un percorso regionale ben definito all'interno della giungla del nostro SSN, ma che ha una valenza fondamentale anche per creare un "flusso" di competenze sanitarie armonico, dalla diagnosi al trattamento di una condizione di difficile inquadramento e di difficile soluzione. Un team multidisciplinare, interprofessionale orizzontale all'interno dei singoli centri, verticale all'interno del percorso per livelli di complessità. Questi dovrebbero fornire la migliore integrazione possibile delle competenze a favore del paziente.

Emerge la capacità propria di Alessandro Giammò nel coordinare il gruppo di lavoro e tradurlo in un testo che, l'autore stesso, dichiara come start up di un processo sempre in evoluzione. Un modello "compiante" che esalta l'esistente, senza necessità di integrazioni ad elevato costo. Modello trasferibile e adattabile ad altre realtà regionali.

Nella mia pratica clinica ho toccato spesso con mano le difficoltà dei pazienti, provenienti da "viaggi della speranza", alla ricerca della terapia che per magia faccia sparire un vissuto di sofferenze, ma una situazione cronica ha bisogno di interventi continuativi e competenze integrate che un singolo operatore non può fornire, se non all'interno di un percorso chiaro e conosciuto.

Emerge tra le righe, oltre all'ottimo lavoro dell'autore, lo spirito propositivo del gruppo torinese/piemontese guidato da Roberto Carone, che sorprende positivamente per proposte non solo scientifiche, ma anche organizzative. Per la SIUD, che rappresento, infine è di estrema soddisfazione constatare come personaggi SIUD si impegnano e producono documenti di interesse nazionale e non solo.

Il coinvolgimento dell'Associazione di categoria, altro elemento da sottolineare, a testimonianza di un lavoro trasversale e condiviso per migliorare le condizioni di pazienti, che spesso rischiano oltre al danno insito nella patologia la beffa di perdersi, nel mare magnum della sanità, senza un navigatore che guidi in sicurezza il paziente. Mi complimento nuovamente con Alessandro ed il suo gruppo per aver dato probabilmente con questo libro una nuova alba a nuovo giorno per i nostri pazienti con cistite interstiziale.



Antonella Biroli

*Responsabile della Struttura Semplice di Riabilitazione
Neurologica e delle Disfunzioni Autonome
Ospedale San Giovanni Bosco, Torino*

Capita nella vita professionale di doversi e volersi occupare di patologie nei confronti delle quali si vivono sensazioni contrastanti: da un lato una attrazione per la sfida che esse pongono alla nostra professionalità per la loro complessità e le diverse sfaccettature, dall'altro la consapevolezza che stiamo affrontando problemi che ci metteranno a dura prova per gli stessi motivi.

In quest'ottica le linee guida rappresentano certamente un valido aiuto per supportare la nostra attività, ma, ancora più che in altri campi, parlando di sindrome del dolore vescicale e cistite interstiziale si sente la necessità di andare oltre.

Per questo ritengo che nei due anni di lavoro impiegati per giungere alla definizione del PDTA siano racchiusi due elementi ricchi di importanza: dapprima la proposta ed esposizione, da parte di ogni elemento del gruppo tecnico, del percorso che segue quotidianamente nell'affrontare il problema BPS/IC dal punto di vista della propria specificità professionale e delle esperienze maturate, e poi il lavoro di raccolta, reale condivisione ed inserimento di quanto ottenuto in un percorso diagnostico terapeutico, per sua definizione basato su evidenze scientifiche e linee guida inserite nella realtà e nella pratica.

La determinazione, la costanza e la passione di Alessandro Giammò lo hanno portato a coordinare con maestria un gruppo di lavoro in cui si è sempre respirata un'aria di entusiasmo e di reale volontà di mettere insieme le esperienze. Il risultato del grosso lavoro di coordinamento è ben rappresentato nella presente pubblicazione del PDTA, ma il percorso attraverso cui Alessandro ha condotto il gruppo tecnico è stato altrettanto importante e arricchente per tutti noi.

Ringrazio quindi Alessandro e tutti gli attori del gruppo: come fisiatra per aver arricchito la mia professionalità della condivisione di questa esperienza, come esponente della SIUD per aver voluto portare questa esperienza in SIUD, che ne è la culla naturale, come medico per l'aiuto a cercare di svolgere al meglio il nostro lavoro.



Loredana Nasta

Presidente dell'Associazione Italiana dei pazienti affetti da Cistite Interstiziale (AICI)

Membro di UNIAMO – Fed. It. Malattie Rare

Membro di MICA

Multinational Interstitial Cystitis Ass.

Membro di Eurordis

European Organization for Rare Disorders

Sono lieta di poter presentare questo libro che rappresenta il risultato di un intenso lavoro durato oltre due anni, a cui hanno partecipato e contribuito medici specialisti di diverse discipline costituendo il Gruppo Tecnico di Lavoro della Regione Piemonte, un gruppo armonico, interattivo e multidisciplinare attorno ad una Malattia Rara: la Cistite Interstiziale. Il Progetto dei PDTA è iniziato da oltre quattro anni in alcune Regioni come la Lombardia, che ne è stata la promotrice, a cui ne hanno fatto seguito poche altre. Anche il Piemonte ha voluto garantire ai propri cittadini affetti da questa patologia un percorso corretto ed adeguato attraverso l'adozione di un PDTA che offra le migliori pratiche cliniche oggi disponibili in tutto il proprio territorio.

Auspichiamo che tale esempio possa essere seguito da tutte le altre Regioni, con l'obiettivo principale di garantire lo stesso standard di assistenza sanitaria in tutto il territorio nazionale.. La Cistite Interstiziale è una malattia che colpisce le donne e gli uomini di tutte le età inclusi i bambini ed adolescenti, con prevalenza di casi nel genere femminile. Ha un impatto sulla qualità della vita sociale, familiare, scolastica, lavorativa e psicologica che può essere devastante, anche in considerazione dell'alta incidenza di comorbidità (78%, dati AICI 2013). Il PDTA rappresenta un esempio di Best Practice che se adottato in tutte le Regioni consentirebbe il superamento delle discriminazioni assistenziali. Una diagnosi tardiva comporta un progressivo deterioramento dell'attività vescicale fino ad una sua quasi completa defunzionalizzazione. Un'aspettativa importante su cui contiamo molto dall'adozione dei PDTA è di abbreviare il ritardo diagnostico rispetto all'insorgenza dei sintomi, che attualmente può superare i dieci anni (dati AICI 2013).

In qualità di Presidente dell'Associazione Italiana dei pazienti affetti da Cistite Interstiziale (AICI), che lotta ogni giorno per garantire a tutti i propri soci: informazioni corrette, diagnosi precoci, trattamenti disponibili a tutti e tutela assistenziale, sentiamo la necessità di favorire una maggiore attenzione verso il paziente con dolore pelvico cronico e, se vi è un sospetto di Cistite interstiziale, inviarlo ad un Centro di Riferimento accreditato ove operino esperti, affinché si possa instaurare il prima possibile una terapia adeguata.

Concludo citando l'ultimo Accordo firmato dalla Conferenza Stato Regioni a Febbraio 2014 come risultato di una sensibilizzazione operata dall'AICI verso le Istituzioni in tutti questi anni, che sviluppa una linea progettuale su questa malattia e dice "... le malattie della sfera uro-genitale femminile come la Cistite Interstiziale, e le malattie a questa spesso associate quali la Vulvodinia e l'Endometriosi, sono molto invalidanti sia fisicamente sia psicologicamente in quanto provocano dolore pelvico. Tutti i sintomi che queste malattie manifestano possono cronicizzare pertanto sono definite patologie croniche con effetti negativi sulla qualità della vita, anche sociale, della donna malata, con grave ripercussione sia nel lavoro sia a livello personale e familiare. Tali patologie sono spesso sottovalutate e la diagnosi certa arriva tardivamente a seguito di una ricerca diagnostica lunga e dispendiosa. E' necessario prevedere un percorso diagnostico - assistenziale, specificatamente dedicato alla presa in carico globale delle donne affette da tali malattie, imprescindibile da una accurata anamnesi, in cui devono essere valutate le caratteristiche della sintomatologia dolorosa prima di ogni altra cosa."

Ci auguriamo che questo libro, che racchiude il PDTA della Regione Piemonte, diventi la "Best Practice" in quelle Regioni che non abbiano ancora definito e condiviso un Percorso Diagnostico Terapeutico Assistenziale che la Conferenza Stato-Regioni garantisce uguale per tutti.

1. PREMESSA	10
2. DEFINIZIONE E INQUADRAMENTO GENERALE DELLA PATOLOGIA	12
3. COMORBILITA'	18
4. CRITERI DIAGNOSTICI	22
5. SISTEMA STANDARDIZZATO DI VALUTAZIONE DELLA BPS/IC	28
6. CRITERI TERAPEUTICI	32
7. MONITORAGGIO	50
8. BIBLIOGRAFIA ESSENZIALE	51
Appendice I. GRUPPO TECNICO per la BPS/IC del Piemonte e Valle d'Aosta	53
Appendice II. STRUTTURE SANITARIE COINVOLTE	55

1. PREMESSA

Premesso che le conoscenze sulla patologia sono in rapida evoluzione, le strategie e l'approccio raccomandati in questo volume sono derivati dalle attuali evidenze scientifiche, dalle opinioni degli esperti, dai principi clinici di base presenti nelle Linee Guida delle più autorevoli Società Scientifiche Internazionali e da un processo di consenso condiviso tra esperti del Piemonte e Valle d'Aosta e l'Associazione Italiana Cistite Interstiziale (AICI) in rappresentanza dei pazienti.

Il Gruppo Tecnico per la BPS/IC del Piemonte e della Valle d'Aosta (Appendice I) si è costituito nel 2012, sulla base dell'individuazione dei Presidi Ospedalieri che nel corso degli ultimi anni avevano seguito e inserito casi di Sindrome del dolore vescicale/ Cistite Interstiziale (BPS/IC) all'interno del Registro delle Malattie Rare.

Il Gruppo comprende molteplici figure professionali (medici specialisti, infermieri, fisioterapisti) ognuna delle quali ha messo a disposizione il proprio "know how" sui vari aspetti riguardanti la BPS/IC.

L'obiettivo principale del Gruppo Tecnico, secondo quanto previsto dal Decreto del Ministero della Sanità 279/2001, in accordo con il Centro Regionale di Coordinamento per le Malattie Rare, è stato quello di definire idonei criteri diagnostici, clinici e strumentali, e percorsi terapeutico - assistenziali appropriati, sulla base della letteratura scientifica, delle Linee Guida Nazionali e Internazionali e della buona pratica clinica (**Percorso Diagnostico Terapeutico Assistenziale - PDTA**).

Le Strutture Sanitarie cui le figure professionali afferiscono hanno anche identificato, di fatto, una "rete", con lo scopo di fornire una presa in carico adeguata ai diversi livelli di complessità e diffusa su tutto il territorio regionale (**Appendice II**). Il lavoro prodotto dal Gruppo Tecnico ha avuto come finalità non solo la corretta gestione dei pazienti, ma anche la diffusione delle raccomandazioni contenute nel PDTA ai Medici di Medicina Generale e agli altri Specialisti coinvolti.

Innanzitutto chiariamo il concetto di PDTA e cosa lo differenzia dalle Linee Guida con cui presenta evidenti analogie.

Le **LINEE GUIDA** sono delle "raccomandazioni cliniche, sviluppate in modo sistematico in conformità a conoscenze aggiornate, volte ad assistere gli operatori sanitari nel decidere le modalità di assistenza più appropriate alle diverse circostanze cliniche", cioè raccomandano quali interventi sanitari dovrebbero essere prescritti (what) per una determinata patologia.

Generalmente, ostacoli di varia natura (strutturali, tecnologici, organizzativi, professionali, socio-culturali, geografico-ambientali, normativi) presenti in ciascuna realtà assistenziale, impediscono l'applicazione di una o più raccomandazioni delle Linee Guida.

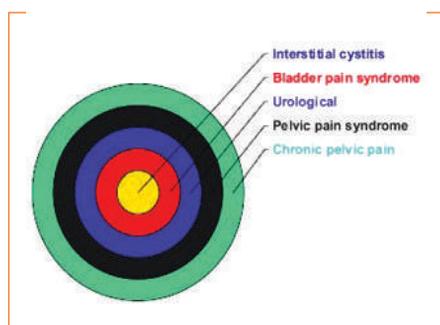
I **Percorsi Diagnostici Terapeutici Assistenziali – PDTA** rappresentano invece la contestualizzazione delle Linee Guida in una specifica realtà organizzativa sanitaria, tenendo presenti quelle che sono le risorse disponibili nel contesto in cui si applicano. Tracciano una "strada codificata e appropriata" per presa in carico totale dei pazienti adattandosi e ottimizzando le risorse sanitarie disponibili.

La loro diffusione consente di supportare le esigenze dei pazienti riguardanti le tutele sociali (erogazione dei farmaci e dei dispositivi terapeutici, esenzione ecc ...) in modo omogeneo sul territorio e non frammentario come spesso avviene oggi.

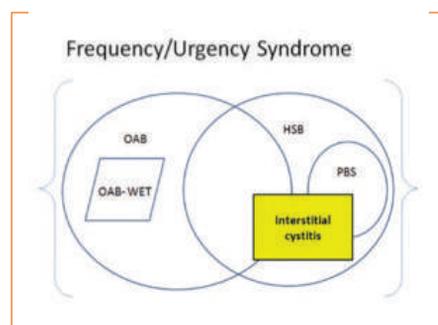
Il PDTA deve definire un punto d'ingresso (IN) che, nel nostro caso, coincide con la definizione stessa della patologia data nel 2008 dall'European Society for the Study of Interstitial Cystitis (ESSIC), il punto di uscita (OUT) ossia la definizione del piano terapeutico e deve codificare le varie fasi del processo assistenziale in merito ai professionisti coinvolti (Who), i contesti nei quali il processo viene erogato (Where), le tempistiche cliniche e organizzative (When) e la descrizione delle procedure operative (How). L'appropriatezza delle singole fasi del processo è garantita dall'aderenza alle raccomandazioni cliniche delle Linee Guida accreditate.

2. DEFINIZIONE e INQUADRAMENTO GENERALE della PATOLOGIA

La **BLADDER PAIN SINDROME (BPS)** o **sindrome del dolore vescicale** rappresenta, nella recente accezione del termine, una relativamente nuova entità nosologica, caratterizzata principalmente dal sintomo dolore, che s'inserisce nell'ambito del cosiddetto "dolore pelvico cronico" e che sostituisce, o meglio ingloba, quella condizione patologica più nota, conosciuta con il termine di **CISTITE INTERSTIZIALE (IC)**.



Conceptual Diagram of Pelvic Pain Incontinence, 2013



East Asian View of Taxonomy, Incontinence, 2013

Negli ultimi anni si è assistito, da parte delle più autorevoli società scientifiche internazionali, a un progressivo tentativo di standardizzare la terminologia che risulta, di fatto, ancora in corso, tant'è che non esiste ad oggi una nomenclatura universalmente accettata (2013, International Consultation on Incontinence). Per tale ragione la nomenclatura annovera anche altri termini come:

- Ulcerative Interstitial Cystitis (1969 - Hanash e Pool)
- Non-Ulcerative Interstitial Cystitis (1978 - Messing e Stamey)
- Painful Bladder Syndrome – PBS (2002 - International Continence Society)
- Bladder Pain Syndrome – BPS (2008 - European Society for the Study of Interstitial Cystitis - ESSIC)
- Hypersensitive Bladder Syndrome – HBS (2009 - East Asian Guideline)

Il "bias" terminologico deriva innanzitutto dall'assenza di conoscenze eziologiche e fisiopatologiche certe e di criteri diagnostici standardizzati e pertanto si ripercuote ovviamente anche sulle valutazioni epidemiologiche.

La definizione maggiormente accreditata e recepita dall'International Consultation on

Incontinenza (ICI), cui facciamo riferimento nella stesura di queste raccomandazioni, è quella proposta nel 2008 dall'European Society for the Study of Interstitial Cystitis (ESSIC) che con il termine di Bladder Pain Syndrome (BPS) intende quella condizione clinica "persistente" caratterizzata dalla **"presenza, da almeno sei mesi, di un dolore pelvico percepito come riferibile alla vescica e che si accompagna ad almeno un sintomo minzionale, quali il persistente forte stimolo a mingere e la pollachiuria"**.

Tale definizione è in linea con la tassonomia delle altre sindromi dolorose pelviche ed 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 presenti nella suddetta definizione, per porre la diagnosi di BPS, è implicito l'obbligo di escludere, attraverso un opportuno iter diagnostico strumentale, le cosiddette "malattie confondenti". L'approfondimento diagnostico strumentale, come suggerito dall'ESSIC, consente, inoltre, di compiere una vera e propria "classificazione / fenotipizzazione della BPS" in base all'aspetto cistoscopico e istologico.

Secondo tale Classificazione, in un sottogruppo di pazienti è possibile riscontrare la presenza di aspetti endoscopici e istologici specifici, anche se non patognomonicamente, che depongono per un'inflammatione cronica della parete vescicale. In questo caso, a nostro parere e secondo le più recenti acquisizioni, è più giustificato parlare propriamente di Cistite Interstiziale.

Ciononostante, anche in assenza di approfondimenti classificativi specifici, il termine IC è associato a quello di BPS (BPS/IC), come ribadito dall'ICI, poiché ad oggi è l'unico termine riconosciuto da parte dei diversi Sistemi Sanitari nell'ambito delle normative che regolano l'erogazione delle esenzioni dei pazienti affetti da malattie rare.

2.1 EPIDEMIOLOGIA

Gli studi epidemiologici per determinare la prevalenza della malattia nella popolazione, basandosi su metodi diversi, hanno portato a stime talvolta completamente differenti. Il più importante lavoro epidemiologico è stato condotto nel 1975 sulla popolazione della città di Helsinki (circa 1 milione di abitanti) e riporta una prevalenza di 18,1/100.000 nel contesto della popolazione femminile (10,6/100.000 nella popolazione generale) e un'incidenza annuale di nuovi casi nel sesso femminile di 1,2/100.000. In Giappone, la prevalenza riportata è di 1,2/100.000 nella popolazione generale e 4,5/100.000 nella popolazione femminile con un rapporto F:M 5,8:1, mentre negli Stati Uniti, in uno studio condotto su una popolazione di giovani donne dell'Università di San Diego è riportata una prevalenza del 10%. L'unico fattore di rischio accertato è rappresentato dal genere femminile con un rapporto F:M = 9:1. Sembra essere più comune tra le donne ebrae mentre alcuni lavori suggeriscono una bassa prevalenza nella popolazione nera.

La patologia insorge in media intorno ai 40 anni, anche se sempre più frequenti sono le diagnosi in età adolescenziale e giovanile. La crescente prevalenza e incidenza della patologia, così come la diagnosi in età più precoce, deriva verosimilmente dalla maggiore attenzione con la quale, in ambito specialistico, la si sospetta e la si indaga.

La BPS/IC è 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.

La patologia insorge solitamente in maniera subacuta per poi svilupparsi completamente nel giro di mesi o di pochi 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 corredo sintomatologico è tale da incidere significativamente sulla qualità di vita sino a rendere la persona affetta inabile alle attività quotidiane. In genere il quadro clinico raggiunge lo stadio di maggiore intensità sintomatologica entro 5 anni dall'insorgenza dei primi sintomi. Talvolta il dolore può essere accompagnato da disagio/pressione sempre riferiti alla vescica, irradiato all'uretra o alla regione perineale. Il dolore non obbligatoriamente può correlarsi al riempimento vescicale e attenuarsi con lo svuotamento. Non è infrequente la coesistenza di dispareunia.

Talvolta i sintomi insorgono dopo uno o più episodi di cistite acuta batterica diventando persistenti nonostante le urinocolture spesso negative. Può avere un andamento di tipo fluttuante con acuzie e apparenti remissioni. Alcune pazienti riferiscono esacerbazioni in occasione dell'assunzione di particolari cibi.

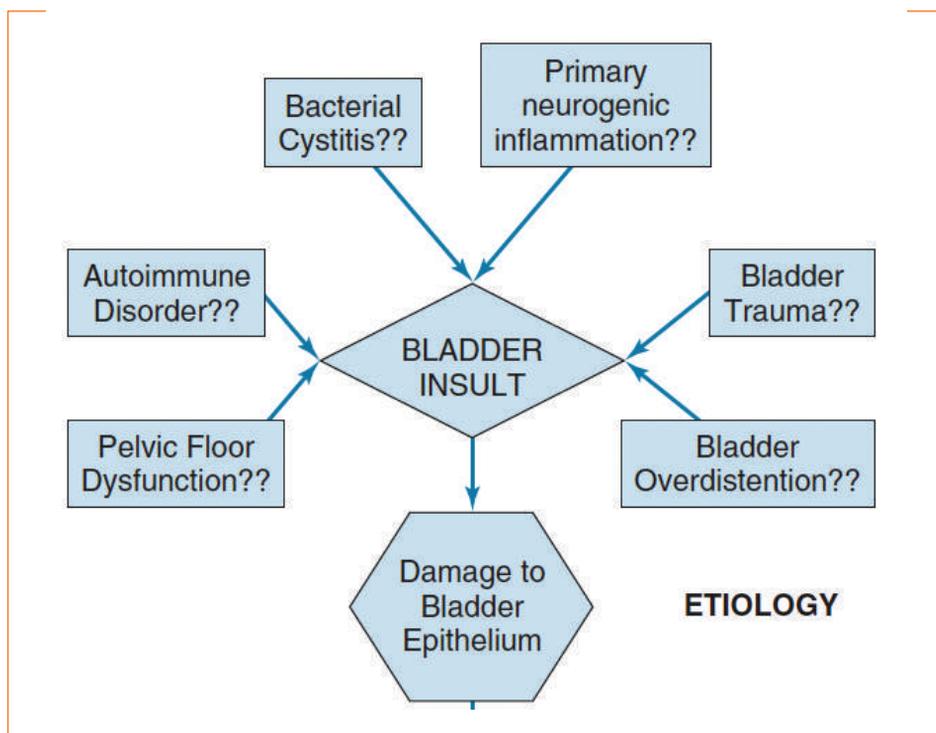
2.2 EZIOLOGIA

Nella BPS/IC, pur riconoscendo un'etiologia multifattoriale, non esistono delle certezze assolute sulle cause alla base della patologia bensì delle ipotesi:

- **Difetto negli strati di rivestimento della mucosa vescicale (urotelio):** questo rivestimento è formato dai cosiddetti GAG (glicosaminoglicani), mucopolisaccaridi che hanno il ruolo di rendere l'urotelio impermeabile all'urina e resistente ai microtraumi. Per cause ancora non del tutto note, questi GAG perdono in parte la loro funzione, facendo sì che la parete vescicale diventi porosa e permettendo all'urina di penetrare all'interno della parete vescicale. Si formano quindi piccole ulcerazioni e fessure che facilitano il passaggio dell'urina all'interno della parete vescicale, provocando un'inflammatione cronica.
- **Iperattivazione mastocitaria** (cellule che hanno un ruolo chiave nel processo infiammatorio): in pazienti affetti da BPS/IC è stato riscontrato il doppio del numero di mastociti attivati nell'urotelio e dieci volte di più nel detrusore rispetto al gruppo di controllo.
- **Ipotesi autoimmune:** giustificerebbe la comorbilità con alcune patologie che condividono una dysregulation sistemica del sistema immunitario come la Fibromialgia, sindrome di Sjogren, artrite reumatoide, LES, Tiroidite di Hashimoto e altre.
- **Inflammatione neurogenica:** dal midollo spinale si determinerebbe un aumento di impulsi che provocherebbero una stimolazione continua sulle fibre nervose, responsabili del funzionamento vescicale, provocando un'inflammatione cronica (neuroflogosi).
- **Infezioni batteriche ricorrenti:** possono scatenare il processo dell'inflammatione cronica come suggerito dal fatto che moltissime persone affette da questa patologia riferiscono l'esordio dei loro sintomi con cistiti ricorrenti di natura batterica.
- **Predisposizione genetica:** un recente lavoro ha evidenziato come le parenti di sesso femminile di primo grado di pazienti con BPS/IC hanno un rischio 17 volte maggiore, ipotizzando una possibile predisposizione genetica nell'insorgenza della malattia. Posta diagnosi di BPS/IC è importante verificare se altri familiari sono affetti dagli stessi sintomi.
- **Fattore Antiproliferativo (AFP):** nel 1998 Keay e coll. identificarono un peptide a basso peso molecolare denominato Fattore Antiproliferativo (AFP) in grado di inibire la proliferazione delle cellule epiteliali della vescica inibendo la produzione di heparin

2. DEFINIZIONE e INQUADRAMENTO GENERALE della PATOLOGIA

binding epidermal growth factor-like growth factor (HB-EGF). Secondo gli Autori la diminuzione dei livelli non solo nelle urine ma anche nel siero di HB-EGF indica, che la BPS/IC può essere una manifestazione urinaria di una malattia, di fatto, sistemica. Secondo questa ipotesi la BPS/IC potrebbe instaurarsi a causa del venir meno dei processi riparativi per inibizione della proliferazione delle cellule uroteliali causata dall'AFP sia direttamente sia attraverso l'influenza sui fattori di crescita prodotti dall'urotelio. Ad oggi nell'impiego sperimentale, l'AFP si è dimostrato come il marker con sensibilità e specificità maggiore di tutti quelli testati.



Incontinence, 2013

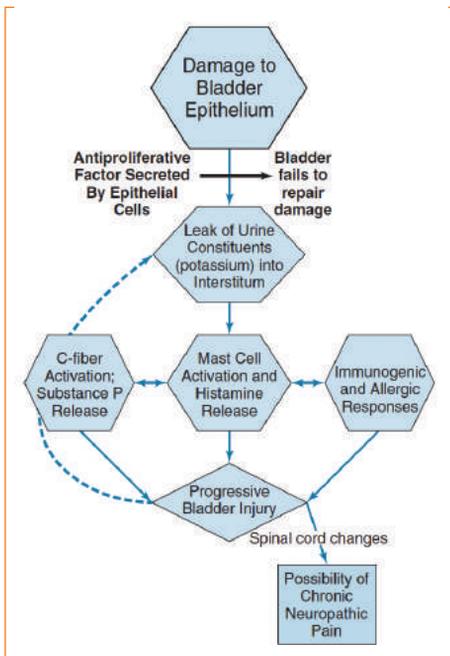
2.3 FISIOPATOLOGIA

Anche per quanto concerne il meccanismo fisiopatologico, non esistono certezze assolute piuttosto delle teorie e delle ipotesi che hanno i seguenti elementi cardine:

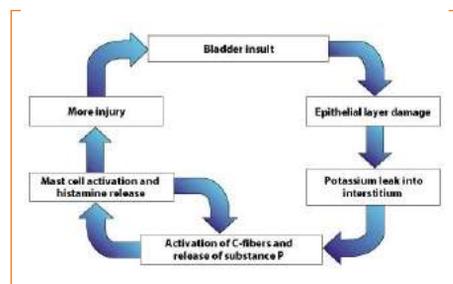
- **Disfunzione della barriera epiteliale**
- **Attivazione mastocitaria**
- **Infiammazione neurogena**

Tali elementi rappresentano, di fatto, il target delle attuali terapie che sono rivolte alla riparazione della barriera endoteliale, alla stabilizzazione dei mastociti, alla neutralizzazione dell'infiammazione neurogena e alla modulazione dell'attività neurale fino all'ampliamento o alla sostituzione della vescica.

Qualunque siano le cause iniziali, queste determinano un insulto vescicale che anziché autolimitarsi innesca una cascata di eventi che perpetuano il danno, determinando una condizione dolorosa vescicale cronica associata a disturbi minzionali che può esitare in una fibrosi della vescica e, tramite i processi di neuro-plasticità, in un dolore neuropatico cronico. Gli eventi fisiopatologici agiscono innescando un circolo vizioso che tende a mantenere se stesso.



Incontinence, 2013



R. J. Evans, Reviews in Urology, 2002

3. COMORBILITA'

Sono descritte associazioni con:

- Lupus Eritematoso Sistemico (LES)
- Sindrome di Sjogren
- Fibromialgia
- Morbo di Chron
- Sindrome dell'intestino irritabile
- Sindrome della Stanchezza Cronica
- Tiroidite
- Vulvodinia
- Emicrania
- Artrite Reumatoide
- Endometriosi
- Prostatiti Croniche
- Disfunzioni del Pavimento Pelvico

Alcune di queste associazioni suggeriscono un possibile ruolo comune del sistema immunitario nella patogenesi (dysregulation sistemica del sistema immunitario). In molti casi l'elemento fisiopatologico comune è rappresentato dal mastocita iperattivo. Infiltrazioni tissutali di mastociti iperattivi sono state evidenziate nella BPS/IC, nell'endometriosi, nella vestibolite, nella parete del colon nella sindrome dell'intestino irritabile e nella mialgia.

Infine i pazienti con BPS/IC sviluppano più frequentemente disturbi psichici come depressione, ansia, attacchi di panico e spesso presentano disfunzioni della sfera sessuale.

ENDOMETRIOSI

L'endometriosi può rappresentare al tempo stesso una malattia confondente o una comorbidità (30-48% coesistenza con la BPS - Evil Twins Syndrome). Quando è presente una BPS/IC occorre anche pensare all'endometriosi e viceversa. Sintomi suggestivi: dismenorrea grave (dolore mestruale limitante l'attività lavorativa o relazionale), dispareunia profonda, dischezia catameniale (disturbi dell'alvo correlati al ciclo mestruale quali diarrea, stipsi o dolore alla defecazione), subfertilità (ricerca di gravidanza con rapporti mirati da più di sei mesi).

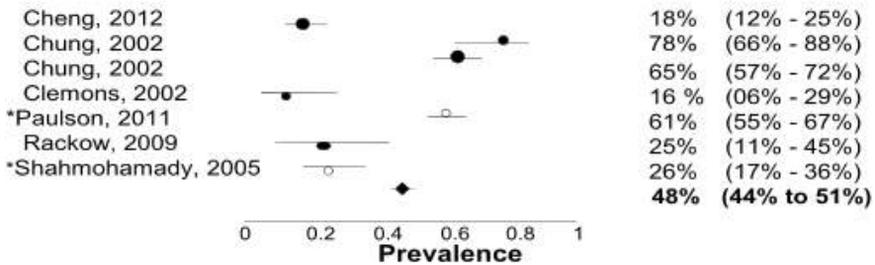
Se tali sintomi sono particolarmente importanti e prevalenti e comunque quando il sospetto di Endometriosi è elevato, inviare al ginecologo o agli ambulatori di ginecologia esperti in endometriosi.

Se tali sintomi non sono particolarmente rilevanti, è utile impostare, in prima battuta,

una terapia Estroprogestinica continuativa (abolizione delle mestruazioni) per tre mesi (estroprogestinici a basso dosaggio).

E' possibile interrompere il trattamento una settimana al mese, senza inficiare il test diagnostico. Nel caso in cui la paziente riferisca un miglioramento dei suddetti sintomi, il sospetto di endometriosi appare rafforzato e quindi si consiglia di inviare la paziente allo specialista ginecologo esperto in endometriosi [F. Deltetto].

Prevalence of BPS and endometriosis amongst women with CPP



S. A. Tirlapur et al, International Journal of Surgery, 2013

3. COMORBILITÀ

SINDROMI PROCTOLOGICHE

Le principali sindromi proctologiche riscontrabili nelle pazienti affette da BPS-IC sono: dolore anale spontaneo o collegato alla defecazione (15-87%), stipsi con caratteristiche prevalenti da Ostruita Defecazione (27-40%), Irritable Bowel Syndrome (38-50%); le pazienti con BPS-IC e irritable bowel syndrome hanno in circa 80% dei casi una poluzione batterica a carico dell'ileo che se curata conduce a netto miglioramento sintomatologico sia urologico sia intestinale), Sindrome del pavimento pelvico spastico che non si riduce durante la defecazione (è verosimile che anche comuni patologie proctologiche come ragadi ed emorroidi siano maggiormente presenti in queste pazienti). In presenza di tali sintomi si consiglia di eseguire la consulenza proctologica [E. Falletto].

DISTURBI PSICO-SESSUALI

Spesso le pazienti affette da sintomi suggestivi per BPS/IC sono state trattate "ab initio" come disturbo di origine psicogena con il rischio di ritardarne la diagnosi e la corretta presa in carico. Occorre comunque considerare che la BPS/IC, analogamente ad altre patologie croniche dolorose, è associata con maggiori livelli di frequenza, rispetto alla popolazione normale, a disturbi mentali tra cui disturbi d'ansia, insonnia, disturbo d'attacco di panico (14%) e disturbi depressivi (5%-50%). I soggetti che presentano sia il dolore cronico sia la depressione hanno sintomi più severi e una prognosi peggiore per entrambi i disordini. Si segnala anche un aumentato rischio di suicidio. Il miglioramento dell'ansia, della depressione e del catastrofismo può portare a un miglioramento del sintomo dolore e della conseguente disabilità.

Quindi in presenza di alterazioni del ritmo sonno veglia (insonnia o ipersonnia), inappetenza con calo ponderale o iperfagia, ansia libera o somatizzata, timori ipocondriaci, deflessione dell'umore con visione pessimistica del futuro, idee di colpa, perdita di volontà e di piacere, idee di morte, astenia, cambiamenti delle abitudini con ritiro sociale, rallentamento ideomotorio, sintomi somatici multipli (dolori migranti di sede, tachicardia, diarrea, senso di soffocamento, paura di morire o impazzire) etc. è indicata una valutazione psichiatrica.

La compromissione della funzione sessuale è presente nel 54%-70% dei casi, ciò suggerisce la necessità di indagare la funzione sessuale nella gestione dei pazienti con BPS/IC cui deve conseguire una valutazione psico-sessuologica [A. Gualerzi].

Lo specialista di riferimento cui è affidato tutto il processo diagnostico della BPS/IC è ovviamente l'Urologo che però, qualora ravvisasse il sospetto di **comorbilità**, deve potersi avvalere di diversi specialisti quali:

1. **Ginecologo** (gestione di endometriosi, vestibolite, vulvodinia)
2. **Gastroenterologo**
(gestione patologie correlate come la Sindrome dell'intestino irritabile)
3. **Chirurgo esperto in disfunzioni ano-rettali**
(gestione anche di patologie correlate come il Morbo di Chron)
4. **Reumatologo** (gestione patologie correlate quali il Lupus Eritematoso Sistemico, Sindrome di Sjogren, Fibromialgia, Artrite Reumatoide)
5. **Endocrinologo** (gestione patologie correlate quali la Tiroidite)
6. **Neurologo** (gestione patologie correlate come l'Emicrania, Neuropatie)
7. **Fisiatra esperto in disfunzioni del pavimento pelvico**
(gestione delle disfunzioni correlate a carico del pavimento pelvico.)
8. **Psichiatra e psicossessuologo** (gestione patologie correlate, depressione, ansia, attacchi di panico, disfunzioni sessuali)

Tali figure multi specialistiche sono essenziali **nel team gestionale interdisciplinare ideale** per una presa in carico diagnostica globale della BPS/IC.

Gli outcomes dipendono anche dalla presenza delle comorbilità che condizionano necessariamente i risultati sulla Risposta Globale riportati dal paziente (**Patient Reported Outcomes – PRO**: risultati riportati dal paziente non mediati dal clinico ossia la rappresentazione soggettiva del grado di soddisfazione). Da ciò deriva la necessità di trattare i pazienti in un **ambito multispecialistico e multidisciplinare** in modo da ottenere in modo sinergico il miglior outcome possibile.



4. CRITERI DIAGNOSTICI

Il sospetto clinico deriva da elementi essenzialmente clinici ossia quelli impliciti nella definizione stessa della patologia secondo l'ESSIC. In seguito al sospetto clinico devono essere messe in atto delle procedure diagnostiche cliniche e strumentali volte principalmente a:

- escludere le malattie confondenti
- identificare i segni suggestivi anche se non patognomonici della patologia e fenotipizzazione della stessa.

In accordo con quanto previsto dalla normativa sulle malattie rare, posto il sospetto clinico della patologia, viene rilasciata l'esenzione temporanea per tutti gli accertamenti finalizzati all'inquadramento diagnostico. L'esenzione decade se gli esiti non sono correlati con la patologia in esame.

ELEMENTI CLINICI

Obbligatori

- Presenza, da almeno sei mesi, di un dolore pelvico percepito come riferibile alla vescica e che si accompagna ad almeno un sintomo minzionale, quali il persistente forte stimolo a mingere e la pollachiuria
- Esclusione delle "malattie confondenti"

Facoltativi

- Dolore vaginale/scrotale, perineale, anale
- Dolore che si accentua con il riempimento della vescica
- Disuria
- Dispareunia

ELENCO DEGLI ACCERTAMENTI RITENUTI APPROPRIATI PER LA DIAGNOSI E LA CLASSIFICAZIONE DELLA MALATTIA

VALUTAZIONI CLINICHE

- Esame fisico pelvico incluso vaginale e vulvare con valutazione dei Tender e Trigger Points
- Calibraggio uretrale (se indicato)
- Esplorazione rettale nel maschio
- Diario minzionale con orario e volume urinario di ogni minzione, almeno per 3 gg anche non consecutivi
- Scale di misurazione del dolore (VAS - Visual Analogue Scale)
- Questionari: Pelvic Pain and Urgency/Frequency Scale (PUF), O'Leary-Sant IC (ICSI-ICPI), QoL (IPSS)

VALUTAZIONI STRUMENTALI

Necessarie

- Esame urine completo
- Urinocoltura
- Citologia urinaria su 3 campioni per ricerca di atipie cellulari e Cellule Tumoralì Maligne (CTM)
- Tampone uretrale per ricerca micoplasmi, chlamydia
- Tampone vaginale per ricerca micoplasmi, chlamydia
- Ecografia addome superiore e inferiore con valutazione del residuo post-minzionale
- **Cistoscopia con idrodistensione a una pressione di 80 cmH₂O in anestesia spinale/narcosi profonda**

Facoltative

- Ecografia trans-labiale/perineale (se indicata)
- Uroflussometria (in caso di sintomi della fase di svuotamento)
- Esame urodinamico (se indicato)
- Ricerca di BK (bacillo di Koch) nelle urine (se indicata)
- **Biopsia vescicale profonda** (se indicata); l'esito negativo consente comunque di effettuare la diagnosi e la certificazione di BPS/IC se gli altri criteri sono rispettati.

4. CRITERI DIAGNOSTICI

4.1 MALATTIE CONFONDENTI

L'esito del processo diagnostico può condurre al riscontro di "confusable diseases", ossia patologie note che si possono manifestare con gli stessi sintomi presenti nella definizione ESSIC:

- Carcinoma e carcinoma in situ della vescica
- Infezioni urinarie ed uretrali (chlamydia, ureoplasma, m. tuberculosis...)
- Herpes simplex e papilloma virus
- Pregressa radioterapia / chemioterapia
- Ostruzione primaria del collo
- Vescica neurologica
- Calcolosi urinaria
- Diverticolo uretrale
- Prolasso genitale di stadio > a 2
- Endometriosi
- Vaginite
- Cancro cervicale/uterino/ovarico
- Ritenzione urinaria
- Iperattività detrusoriale
- Cancro prostatico
- Ostruzione prostatica benigna
- Prostatite batterica e non batterica
- Sindrome del pudendo
- Ostruzione sfinterica funzionale
- Iperattività del pavimento pelvico
- Dolore miofasciale del Pavimento Pelvico

In tal caso si procede con il trattamento della patologia riscontrata, anche se **il riscontro di una malattia confondente non esclude necessariamente una diagnosi di BPS/IC.**

4.2 DIAGNOSI DI BPS/IC

Escluse, invece, le patologie note che si possono manifestare con gli stessi sintomi presenti nella definizione ESSIC, si conferma e si rafforza la diagnosi di BPS/IC, che rimane prevalentemente, se non esclusivamente, una "**diagnosi di esclusione**".

Se risultano soddisfatti i criteri diagnostici, si raccomanda di:

1. Inserire il paziente nel Registro MARARE
2. Rilasciare il Certificato di Esenzione temporanea o definitiva.
3. Prescrivere il Piano Terapeutico

Tali procedure amministrative sono essenziali per consentire ai pazienti di accedere alle tutele sociali previste (**aspetti assistenziali**):

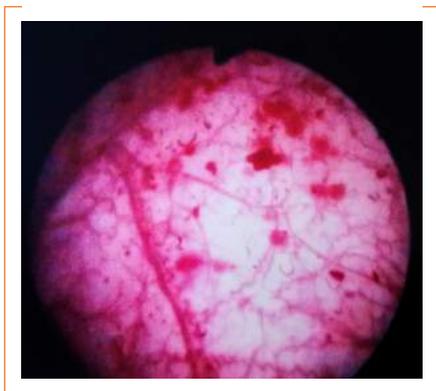
- Invalidità civile (età adulta)
- Provvedimenti legge 104/92
- Prescrizione di presidi (pannolini, cateteri) se indicato
- Accesso gratuito alle cure e agli accertamenti previsti

4.3 FENOTIPIZZAZIONE IN BASE AI CRITERI ESSIC

L'approfondimento diagnostico strumentale mediante la cistoscopia con idrodistensione + biopsia, consente di identificare diversi fenotipi della patologia aventi caratteristiche endoscopiche e istologiche differenti e quindi, di fatto, effettuare una classificazione della BPS secondo i Criteri ESSIC.

Cistoscopia in anestesia spinale (o generale profonda) con idrodistensione a una pressione di 80 cmH2O

Consente di escludere altre patologie vescicali (da effettuare sempre) ed evidenziare aspetti diagnostici specifici, anche se non patognomonicamente dopo svuotamento rapido (glomerulazioni, ulcere di Hunner), inoltre può evidenziare una riduzione della capacità vescicale anatomica (in genere associata alla comparsa di dolore). In presenza di ulcere di Hunner può essere indicata la folgorazione/resezione della stessa.



4. CRITERI DIAGNOSTICI

Biopsia vescicale profonda

Preferibilmente su 3 campioni dalle pareti laterali e dalla cupola vescicale + eventuali altre biopsie in sedi con anomalie della mucosa (solo se indicata). E' importante che le biopsie comprendano il muscolo detrusore. L'esito negativo per quanto riguarda la mastocitosi detrusoriale consente comunque di effettuare la diagnosi e la certificazione di BPS/IC se gli altri criteri diagnostici sono rispettati.

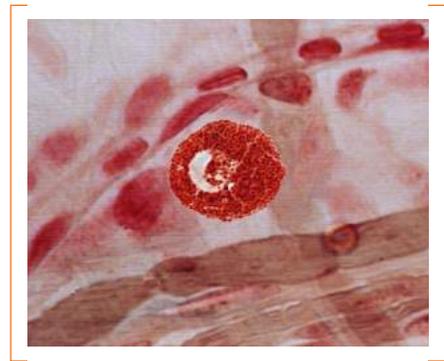
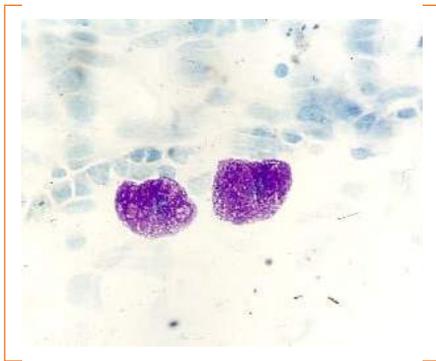
Il patologo consente di escludere il carcinoma in situ (CIS), altre forme di cistite e di evidenziare alterazioni morfologiche specifiche, anche se non patognomoniche, quali l'infiltrato infiammatorio e/o il tessuto di granulazione e/o la mastocitosi del detrusore e/o la fibrosi interfascicolare. Si raccomanda al patologo di riportare il dato del conteggio relativo al frammento bioptico con il numero maggiore di mastociti nel detrusore (blu di toluidina o Giemsa):

<20 mast-zellen/mm quadrato (non mastocitosi)

>20<28: zona grigia

>28 mast-zellen/mm quadrato (mastocitosi)

Nota: segnalare, nella richiesta inviata al patologo, l'eventuale sospetto di BPS/IC e riportare l'aspetto endoscopico vescicale [P. Burlo].



Con i dati ottenuti dalla cistoscopia e dall'esame istologico è possibile effettuare la fenotipizzazione o **Classificazione ESSIC**.

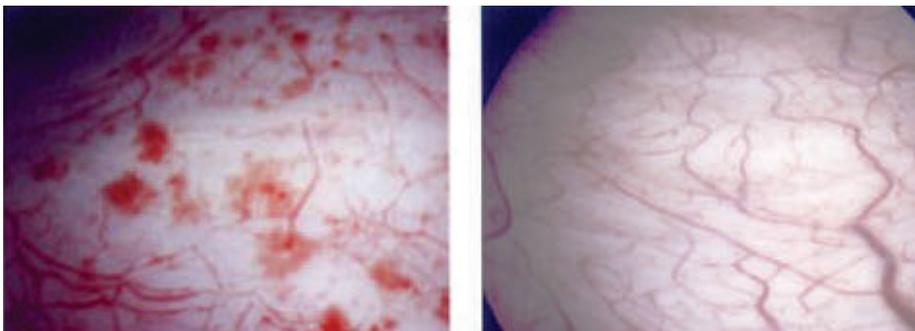
Tali fenotipi possono essere l'espressione sia di diverse tipologie di BPS sia di diversi stadi della malattia.

Tra i vari fenotipi, in un sottogruppo di pazienti, è possibile riscontrare la coesistenza di aspetti diagnostici specifici endoscopici e istologici, anche se non patognomonic, che depongono per un'inflammatione cronica della parete vescicale. In questo caso, a nostro parere, è giustificato o più appropriato parlare di CISTITE INTERSTIZIALE.

		cystoscopy with hydrodistension			
		not done	normal	glomerulations ¹	Hunner's lesion ²
biopsy	not done	XX	1X	2X	3X
	normal	XA	1A	2A	3A
	inconclusive	XB	1B	2B	3B

¹cystoscopy, glomerulations grade II-III
²with or without glomerulations
³histology showing inflammatory infiltrates and/or detrusor mastocytosis and/or granulation tissue and/or intrafascicular fibrosis

Van de Merwe J. P. et al, Diagnostic criteria, classification, and nomenclature for painful bladder syndrome/interstitial cystitis: an ESSIC proposal, Eur Urol, 2008"



5. SISTEMA STANDARDIZZATO di VALUTAZIONE della BPS/IC

Per facilitare la conduzione del percorso diagnostico è stato elaborato il SISTEMA STANDARDIZZATO DI VALUTAZIONE DELLA BPS/IC (proposta del Gruppo Tecnico del Piemonte e Valle d'Aosta sulla BPS-IC).

Si tratta di una griglia costituita da 12 caselle, ognuna delle quali indaga un particolare aspetto della patologia.

La griglia costituisce da un lato uno **strumento semplice e immediato per caratterizzare il quadro clinico e poterne seguire le variazioni nel tempo** e nel contempo rappresenta una sorta di **guida metodologica nell'approccio alla patologia**.

[R. Carone, A. Giammò]

DIARIO MINZIONALE	VAS:	Pain > LUTS
Frequenza diurna:	Dolore pelvico:	Pain < LUTS
Frequenza notturna:	Dolore sistemico:	Pain = LUTS
Capacità funzionale:		
PUF	O'Leary-Sant IC	QoL:
Sintomi:	Symptom Index (ICSI):	PGI-I:
Disturbo:	Problem Index (ICPI):	
Totale:		
Patologie associate:	Patologie autoimmuni:	Allergie:
		Intolleranze:
CLASSIFICAZIONE ESSIC	Capacità vescicale anatomica:	Pelvic floor (comp. miofasciale)
Cistoscopia:		+ ++ +++
Biopsia:		

LEGENDA

Diario minzionale

Riportare orario e volume urinario di ogni minzione, almeno per 3 gg anche non consecutivi.

Calcolare la capacità funzionale media.

Tali dati se migliorano rispetto al baseline, dopo un trattamento rappresentano una prima oggettivazione degli outcomes.

VAS

Misurare l'intensità del dolore mediante la VAS - Visual Analogue Scale. Viene abitualmente utilizzata come sistema di misurazione unidimensionale dell'intensità del dolore di primo livello. Lo 0 rappresenta l'assenza di dolore, mentre il 10 rappresenta il massimo dolore mai provato. E' semplice e di facile comprensione ma essendo unidimensionale non discrimina tra il dolore effettivo e il dolore esacerbato dalla componente emozionale o dalla valutazione cognitiva. Riportare se il dolore è esclusivamente pelvico o se si associa ad altre manifestazioni dolorose sistemiche.

PAIN vs LUTS

Segnalare la prevalenza della sintomatologia dolorosa sui disturbi minzionali e viceversa in quanto, secondo recenti acquisizioni, la scelta del trattamento deve tener conto anche della predominanza dei sintomi. Se prevale il sintomo dolore (ed è particolarmente severo), esso deve rappresentare il target principale del trattamento farmacologico; deve essere affrontato sin dall'inizio possibilmente sotto il controllo dello specialista algologo; se prevalgono i disturbi urinari si opta all'inizio per un trattamento conservativo (terapia comportamentale, dieta, analgesici, antimuscarinici, rilassamento del pavimento pelvico); in caso di insufficiente beneficio si passa alla terapia specifica orale o endocavitaria.

Pelvic Pain and Urgency/Frequency Scale (PUF)

Prevede 8 domande che indagano sintomi come la frequenza, l'urgenza e il dolore pelvico, distinguendo tra un punteggio sui sintomi e uno sul disturbo / disagio che i sintomi arrecano al paziente.

O'Leary-Sant IC

Questionario validato proprio per la BPS/IC e largamente utilizzato in letteratura. Tradotto ma non ancora validato in lingua italiana. Comprende il:

- Symptom Index (ICSI) o Questionario sui sintomi relativi alla IC
- Problem Index (ICPI) o Questionario sulle problematiche relative alla IC
- Prevedono ognuno 3 domande relative alla urgenza/frequenza
1 domanda sul dolore vescicale.

5. SISTEMA STANDARDIZZATO di VALUTAZIONE della BPS/IC

Il primo quantifica i sintomi nei pazienti con BPS, mentre il secondo misura quanto questi sintomi rappresentano un problema per il paziente con BPS/IC.

Questi questionari sono affidabili per valutare la gravità dei sintomi, seguire il decorso della malattia e i risultati del trattamento ma non hanno una sensibilità o specificità tale per essere utilizzati per la diagnosi clinica anche presuntiva di BPS.

Quality of Life Score dell' International Prostate Symptom Score (IPSS)

Si tratta di una domanda singola sulla qualità della vita correlata ai sintomi urinari: "Come si sentirebbe se dovesse passare il resto della sua vita con i suoi attuali disturbi minzionali?"

PGI-I (patient global impression of improvement)

Questionario costituito da 1 sola domanda sulla percezione del risultato terapeutico. Si articola in 7 risposte, le prime 3 esprimono un miglioramento, la quarta una condizione invariata, le ultime 3 un peggioramento. Da somministrare in occasione delle visite di controllo per valutare l'esito del trattamento.

Patologie associate e autoimmuni

Segnalare le comorbilità per attivare la condivisione con lo specialista competente. Alcune di queste associazioni suggeriscono un possibile ruolo comune del sistema immunitario nella patogenesi (dysregulation sistemica del sistema immunitario). Le comorbilità condizionano necessariamente i risultati sulla "risposta globale" riportati dal paziente. Si ribadisce la necessità di trattare i pazienti in un ambito multispecialistico e multidisciplinare in modo da ottenere in modo sinergico il miglior outcome possibile.

Allergie e intolleranze

La BPS/IC è una patologia "diet sensitive" e spesso le pazienti lamentano l'effetto negativo sulla sintomatologia in seguito all'assunzione di diversi cibi. Ogni paziente deve sperimentare su di sé i cibi che aggravano la sintomatologia ("food diary"). In alcuni casi si riscontra la presenza di vere e proprie allergie. Anche queste comorbilità condizionano necessariamente i risultati sulla "risposta globale" per cui è bene conoscerle per attivare la condivisione del caso con lo specialista competente.

Classificazione ESSIC

L'approfondimento diagnostico strumentale mediante la Cistoscopia con idrodilatazione e Biopsia, consente di identificare diversi fenotipi della patologia aventi caratteristiche endoscopiche e istologiche differenti e quindi, di fatto, effettuare una fenotipizzazione secondo i Criteri ESSIC. Tali fenotipi possono essere l'espressione sia di diverse tipologie di BPS sia di diversi stadi della malattia.

Capacità vescicale anatomica

E' questo un elemento, a nostro avviso, troppo spesso trascurato, anche nelle varie proposte classificative, ma che riveste un ruolo molto importante nella scelta della strategia terapeutica e che potrebbe essere l'espressione misurabile di un determinato trattamento.

Pelvic Floor

La valutazione del pavimento pelvico spesso evidenzia condizioni patologiche quali l'ipertono e trigger points che fanno parte integrante del quadro clinico. Tale riscontro consente di attivare la condivisione con lo specialista competente. Vi sono alcuni lavori che dimostrano come il trattamento riabilitativo del pavimento pelvico (trattamento miofasciale, trattamento dei trigger points) possa portare a un miglioramento nell'ambito del dolore e dei sintomi minzionali nella BPS/IC.

6. CRITERI TERAPEUTICI

Un qualsiasi trattamento in medicina per essere quanto più efficace possibile deve poter agire su elementi certi, rappresentati o dalle cause dell'evento patologico o dal meccanismo fisiopatologico attraverso il quale l'evento patologico si realizza. Il trattamento migliore è ovviamente quello che agisce sulle cause perché è potenzialmente in grado di agire sugli elementi scatenanti l'evento patologico.

Nella BPS/IC, pur riconoscendo un'etiologia multifattoriale, non esistono delle certezze assolute sulle cause alla base della patologia, quindi, di fatto, non possiamo disporre di trattamenti causali certi.

L'altro elemento su cui dovrebbe basarsi l'efficacia di un trattamento è la conoscenza della patogenesi e del meccanismo fisiopatologico, ossia quella catena di eventi responsabili del danno (inteso come "menomazione" organica o funzionale). Anche in questo caso per la BPS/IC non esistono certezze assolute piuttosto delle teorie e delle ipotesi.

Le teorie più accreditate focalizzano l'attenzione sulla **disfunzione della parete vescicale** ossia la perdita dello strato protettivo della vescica, sull'**attivazione dei mastociti** e sul ruolo della cosiddetta **infiammazione neurogena** mediata dalle fibre nervose-C. La catena di eventi alla fine può esitare in una fibrosi con coartazione della vescica stessa. Un insulto iniziale determina un danno vescicale che anziché autolimitarsi innesca una cascata di eventi che perpetuano il danno stesso sino a esitare in una condizione dolorosa vescicale cronica associata a disturbi minzionali. Ed è proprio su questi elementi, considerati cruciali nello sviluppo della malattia, che sono in gran parte rivolti i trattamenti di cui disponiamo attualmente. Non meno importanti sono le modifiche nervose a carico del midollo spinale che possono condurre al cosiddetto **dolore neuropatico cronico**.

Allo stato attuale non esiste un unico trattamento che risulti efficace in tutti i casi. Alcuni consigliano di procedere con un singolo trattamento alla volta e valutarne il risultato, in base al quale sostituire o aggiungere un'altra modalità di trattamento. Altri consigliano il cosiddetto trattamento multimodale sin dall'inizio.

Secondo alcuni autori la scelta del trattamento deve tener conto della predominanza dei sintomi:

- se prevale il sintomo dolore (ed è particolarmente severo), esso deve essere il primo target del trattamento farmacologico e deve essere affrontato sin dall'inizio possibilmente sotto il controllo dello specialista algologo;
- se prevalgono i disturbi urinari si opta all'inizio per un trattamento conservativo (terapia comportamentale, dieta, analgesici, antimuscarinici, rilassamento del pavimento pelvico); in caso di insufficiente beneficio si passa alla terapia specifica orale o endocavitaria.

Infine non vi sono evidenze a dimostrazione della tesi secondo la quale un trattamento

precoce influenzi la storia naturale o il decorso della malattia, anche se una condizione inveterata, proprio per l'instaurarsi di fenomeni quali la fibrosi vescicale o la centralizzazione del dolore, può complicare o ridurre gli esiti delle cure.

Ciò su cui la maggior parte delle linee guida concordano è comunque di **"procedere dalle soluzioni terapeutiche più semplici e conservative a quelle progressivamente più complesse e invasive"**.

L'algoritmo terapeutico dovrebbe quindi procedere usando le terapie più conservative come prima linea di trattamento (terapie comportamentali, terapie orali). Se il controllo dei sintomi è inadeguato per una qualità della vita accettabile, si può passare alla seconda linea di trattamenti e così via.

E' possibile agire mediante trattamenti multipli e simultanei (approccio multimodale). Se i trattamenti sono o diventano inefficaci, questi dovrebbero essere prontamente sospesi e sostituiti.

Algoritmo terapeutico

- Trattamenti conservativi
- Terapia farmacologica orale
- Instillazioni endovesicali
- Idrodistensione vescicale (+ ev. TUR)
- Terapie complementari
- Trattamenti nell'ambito di protocolli sperimentali
- Terapia chirurgica maggiore

La gestione del dolore deve essere tra i primi target da trattare per la sua importanza sulla qualità della vita. Se il dolore è di difficile controllo nonostante l'impiego dei comuni antidolorifici, il paziente deve essere affidato allo **specialista in terapia del dolore**.

L'approccio multidisciplinare è indispensabile sia per il trattamento della patologia primaria sia delle patologie secondarie associate.

Si ritiene opportuno sottolineare che in mancanza di evidenze scientifiche codificate la scelta della strategia terapeutica, intesa come scelta del trattamento, modalità di somministrazione e durata, sono decise dal medico specialista in accordo e tenendo conto delle necessità e peculiarità di ogni singolo paziente.

6.1 TRATTAMENTI CONSERVATIVI

Si tratta di tutta una serie di strategie consigliate come primo approccio, volte complessivamente a migliorare la qualità della vita e aumentare la compliance sia verso la malattia sia verso gli altri trattamenti.

Nella maggior parte si tratta di trattamenti basati su studi non controllati e opinioni di esperti.

6. CRITERI TERAPEUTICI

Terapia comportamentale

Compilazione di un diario frequenza/volume delle minzioni; controllo dell'idratazione; training della muscolatura del pavimento pelvico (in casi selezionati); training vescicale (incrementando gradualmente l'intervallo tra le minzioni) nei casi in cui prevale il sintomo frequenza rispetto al dolore. Per tale tipo di approccio è **molto importante il coinvolgimento dell'infermiere esperto in uro riabilitazione.**

Terapia riabilitativa

La presa in carico riabilitativa avviene all'atto della visita specialistica fisiatrica, su indicazione dello specialista inviante, e prevede l'elaborazione di un Progetto Riabilitativo Individuale mirato a ridurre il dolore, ridurre i sintomi concomitanti, correggere l'alterata funzionalità in ambito posturo-dinamico, in ambito urologico, colo-proctologico, sessuologico con obiettivo ultimo sul benessere dell'individuo. Ovviamente solo dalla valutazione scaturirà quali obiettivi possono essere perseguibili e in che tempi, elementi fondamentali per la definizione del progetto riabilitativo. Alcuni lavori, per la maggior parte con bassi livelli di evidenza, dimostrano come il trattamento riabilitativo del pavimento pelvico (trattamento miofasciale, trattamento dei trigger points) possa portare a un miglioramento nell'ambito del dolore e dei sintomi minzionali nella BPS/IC attraverso l'utilizzo di molteplici strumenti (tecniche manuali, counselling, terapia comportamentale, biofeedback, elettroterapia, ultrasuonoterapia, terapia farmacologica). Il trattamento riabilitativo è riportato come trattamento di seconda linea, anche nell'ambito di un approccio multimodale [A. Birolì].

Si segnala la necessità in casi particolari dell'invio del paziente allo specialista fisiatra e al fisioterapista, esperti nel trattamento del pavimento pelvico.

Riduzione dello stress

Riduzione dell'orario di lavoro, scegliere un lavoro meno stressante, miglioramento anche delle condizioni di vita familiare, partecipazione a gruppi di supporto e a programmi di informazione (associazione di pazienti). Gli operatori del Presidio di riferimento regionale possono ricorrere alla **collaborazione dell'Associazione di pazienti** (AICI; <http://www.aicionlus.org/>) per fornire informazioni sulla malattia, sulle pratiche per ridurre lo stress, per consigli sull'alimentazione corretta da assumere e sullo stile di vita se questi esacerbano i sintomi.

Consigli dietetici

Nonostante si tratti di una patologia "diet sensitive" non è attualmente dimostrata l'efficacia di regimi dietetici specifici. Ogni paziente deve sperimentare su di sé i cibi che aggravano la sintomatologia ("food diary"). Evitare/ridurre bevande acide, mirtillo rosso, pomodori, cioccolato, aceto, caffè, cibi piccanti e alcolici. Informazioni al riguardo si possono trovare visitando il sito dell'AICI.

In presenza di conclamate intolleranze può essere indicata l'assistenza da parte di un Nutrizionista o di un Naturopata.

6.2 TERAPIA FARMACOLOGICA ORALE

La terapia orale rappresenta il primo cardine terapeutico della BPS/IC. Nonostante numerosi farmaci orali siano stati utilizzati, solo pochi sono quelli per i quali esiste un buon livello di evidenza.

FARMACI ORALI ritenuti appropriati per il trattamento della BPS/IC per i quali esiste un discreto livello di evidenza

Amitriptilina cloridrato

Dosaggio: 2-15 gocce/die

Criteri per iniziare la terapia: diagnosi di BPS/IC, dolore intenso

Criteri per terminare la terapia: nessun risultato a 3 mesi

Antidepressivo Triciclico con numerosi effetti (analgesico, stabilizzante i mastociti, azione sedativa, facilitante il riempimento vescicale). Eff. coll: secchezza delle fauci, stipsi, sedazione, aumento di peso (anticolinergici)

Unico farmaco orale con elevata raccomandazione basata su studi consistenti (prima scelta)

Pentosano polisolfato sodico (PPS)

Dosaggio: 300 mg/die

Criteri per iniziare la terapia: diagnosi di BPS/IC

Criteri per terminare la terapia: nessun risultato a 3-6 mesi (in alcuni casi la terapia può essere proseguita anche per un tempo maggiore prima di valutarne l'efficacia).

E' un eparinoide che escreto in piccola parte nelle urine reintegra lo strato dei glicosaminoglicani, stabilizza i mastociti, esercita un effetto antinfiammatorio (in Italia è commercializzato solo per l'indicazione anti-trombotica, anticoagulante e fibrinolitica). E' il solo medicamento orale approvato dalla FDA (Food and Drug Administration) per il sintomo dolore nella BPS/IC.

La bassa concentrazione di sostanza attiva nelle urine (1-3%) spiega i tempi piuttosto lunghi (3-9 mesi) prima di osservare l'effetto clinico. Molto studiato ma con risultati molto controversi (conflicting RCT) quindi il grado di raccomandazione rimane sostanzialmente basso (seconda scelta)

Idroxyzina cloridrato

Dosaggio: 50-75 mg/die

Criteri per iniziare la terapia: diagnosi di BPS/IC

Criteri per terminare la terapia: nessun risultato a 3 mesi

Antistaminico antagonista dei recettori H1. L'efficacia sembra dimostrata, dopo 2-3 mesi di trattamento, da diversi studi ma non confermata in trials vs placebo per cui non può essere espressa una raccomandazione (seconda scelta)

6. CRITERI TERAPEUTICI

Può essere utile stabilire un programma terapeutico individualizzato che combini più trattamenti, ad esempio, la modificazione della dieta + assunzione di un antidepressivo Triciclico + pentosano polisolfato sodico + un analgesico per gli episodi dolorosi acuti.

FARMACI ORALI ritenuti appropriati per il trattamento della BPS/IC nonostante non esista attualmente un buon livello di evidenza

Farmaci orali per i quali non vi sono evidenze significative per cui non possono essere presi in considerazione di routine nei protocolli terapeutici. Si ribadisce la necessità di effettuare esperienze cliniche che prendano in considerazione coorti di pazienti e periodi di follow-up adeguati presso Centri di Riferimento. Si tratta di farmaci eventualmente da utilizzare in associazione con altri trattamenti.

Cimetidina

Dosaggio: 200 mg/die

Criteri per iniziare la terapia: diagnosi di BPS/IC

Criteri per terminare la terapia: nessun risultato a 3 mesi

Antagonista dei recettori H₂, utile per la riduzione della mastocitosi

Antidolorifici (paracetamolo / antinfiammatori non steroidei)

Dosaggio: variabile a seconda della molecola e della via di somministrazione

Criteri per iniziare la terapia: diagnosi di BPS/IC, controllo del dolore intenso acuto

Criteri per terminare la terapia: nessun risultato a 7 giorni

Si consiglia la somministrazione sotto controllo del medico di famiglia

Pregabalin

Dosaggio: 25-200 mg/die

Criteri per iniziare la terapia: diagnosi di BPS/IC, dolore intenso

Criteri per terminare la terapia: nessun risultato a 3 mesi

Se il trattamento deve essere interrotto si raccomanda che ciò avvenga in maniera graduale almeno nell'arco di una settimana. Si consiglia la somministrazione sotto controllo dello specialista in Terapia del dolore

Gabapentin

Dosaggio: 300-900 mg/die

Criteri per iniziare la terapia: diagnosi di BPS/IC, dolore intenso

Criteri per terminare la terapia: nessun risultato a 3 mesi

Se il trattamento deve essere interrotto si raccomanda che ciò avvenga in maniera graduale almeno nell'arco di una settimana. Si consiglia la somministrazione sotto controllo dello specialista in Terapia del dolore (seconda scelta)

Benzodiazepine

Dosaggio: Variabile a seconda della molecola e della via di somministrazione

Criteri per iniziare la terapia: diagnosi di BPS/IC, disturbi d'ansia

Criteri per terminare la terapia: nessun risultato a 3 mesi.

In caso di scarso controllo dei sintomi si consiglia la somministrazione sotto controllo dello Psichiatra

Oppioidi

Dosaggio: variabile a seconda della molecola e della via di somministrazione

Criteri per iniziare la terapia: diagnosi di BPS/IC, dolore intenso, casi selezionati "non-responders"

Criteri per terminare la terapia: nessun risultato a 3 mesi

Si consiglia la somministrazione sotto controllo dello specialista in Terapia del dolore

Montelukast sodico

Dosaggio: 10 mg/die

Criteri per iniziare la terapia: diagnosi di BPS/IC

Criteri per terminare la terapia: nessun risultato a 3 mesi

Antagonista dei recettori dei leucotrieni D4. Uno studio ha riportato una significativa riduzione del dolore, della pollachiuria e della nicturia, ma sono necessari studi placebo-controllati

Flavossato + Propifenazone

Dosaggio: 1cpr (200+250 mg)/1-3 volte/die

Criteri per iniziare la terapia: diagnosi di BPS/IC, dolore intenso

Criteri per terminare la terapia: nessun risultato a 7 giorni

Si consiglia la somministrazione sotto controllo del medico di famiglia

Antibiotici

Utilizzo giustificato, in presenza di diagnosi di BPS/IC, solo in caso di infezione urinaria accertata dall'esame urocolturale; non esiste alcuna evidenza che suggerisca il loro utilizzo in assenza di infezione accertata.

Antimuscarinici

Dosaggio: variabile a seconda della molecola e della via di somministrazione

Criteri per iniziare la terapia: diagnosi di BPS/IC con documentata iperattività detrusoriale

Criteri per terminare la terapia: nessun risultato a 1 mese

In genere nella BPS/IC è presente una condizione di ipersensibilità vescicale con conseguente riduzione della capacità cistomanometrica. Nel 14% dei casi è possibile riscontrare una condizione di iperattività detrusoriale all'esame urodinamico. Solo in questi casi è indicato e appropriato l'utilizzo dei farmaci antimuscarinici.

6. CRITERI TERAPEUTICI

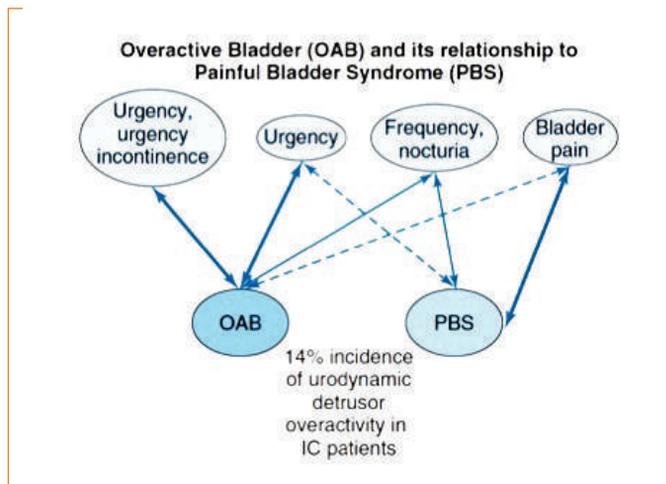
Mirabegron

Dosaggio: 50 mg/die

Criteria per iniziare la terapia: diagnosi di BPS/IC con documentata iperattività detrusoriale

Criteria per terminare la terapia: nessun risultato a 1 mese

Beta3 agonista il cui utilizzo è giustificato in caso di riscontro di una concomitante iperattività detrusoriale all'esame urodinamico in alternativa agli antimuscarinici.



Abrams P. et al, Neurourol Urodyn, 2005

Estratto di *Hypericum perforatum* L.

300 mg

1 compressa 2-3 volte al giorno per 4-6 settimane

Azione antidepressiva (sindromi depressive di grado lieve-moderato)

Palmitoiletanolamide

300 - 600 mg

Coadiuvante della sintomatologia dolorosa

1 compressa 1-2 volte al giorno per 3 mesi (in alcuni casi la terapia può essere estesa per un tempo maggiore prima di esprimere un giudizio sulla sua efficacia)

Appartiene alla famiglia delle Aliamidi (Autacoid Local Injury Antagonism) ossia sostanze che si oppongono alla iper-attività dei mastociti modulando gli eccessi degranulatori mastocitari responsabili degli stati di alterata reattività dei tessuti pelvici innervati (infiammazione neurogenica tissutale)

Palmitoiletanolamide + Polidatina

200 + 20 mg

400 + 40 mg

Coadiuvante della sintomatologia dolorosa

1 compressa 1-2 volte al giorno per 3 mesi (in alcuni casi la terapia può essere estesa per un tempo maggiore prima di esprimere un giudizio sulla sua efficacia)

Acido ialuronico + Condroitin solfato + Quercitina + Curcumina

20 + 200 + 200 + 200 mg

Integratore di recente commercializzazione, volto al reintegro della barriera epiteliale.

1 capsula, 1 volta al giorno per 30 giorni (in alcuni casi la terapia può essere estesa per un tempo maggiore prima di esprimere un giudizio sulla sua efficacia)

FARMACI ORALI attualmente non ritenuti appropriati per il trattamento della BPS/IC in quanto non esiste un buon livello di evidenza

- Ciclosporina
- Azatioprina
- Quercitina
- Metotrexate
- Nifedipina
- Misoprostol

FARMACI ORALI attualmente non ritenuti appropriati per il trattamento della BPS/IC in quanto vi sono evidenze di assenza di efficacia

- Duloxetina (Cymbalta)
- L-Arginina

6. CRITERI TERAPEUTICI

6.3 INSTILLAZIONI ENDO-VESCICALI

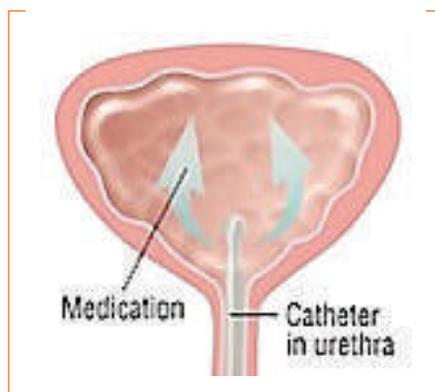
Rappresentano il secondo cardine della terapia della BPS-IC e si fondano su due presupposti rappresentati rispettivamente dal **reintegro della barriera epiteliale o dall'azione anti-infiammatoria topica**. La loro somministrazione può essere prescritta contestualmente alla terapia orale o in caso di fallimento della stessa.

Lo schema di trattamento consigliato prevede un'instillazione settimanale per il primo mese, un'instillazione quindicinale per i successivi 5 mesi, infine un'instillazione mensile per 6 mesi per una durata complessiva del ciclo di 1 anno. In caso di beneficio clinico, dopo il primo ciclo è possibile proseguire con uno schema di mantenimento con un'instillazione mensile o bimensile in base alla durata della risposta clinica soggettiva. Si consiglia di sospendere la terapia e procedere all'utilizzo di un principio attivo alternativo in caso di inefficacia dopo 3 mesi di trattamento. Durante il mantenimento si consiglia di interporre periodi di sospensione del trattamento al fine di minimizzare la dipendenza psicologica. Si consiglia di prescrivere cicli di mantenimento non superiori a 6 mesi eventualmente ripetibili. Si raccomanda l'effettuazione del trattamento in regime ospedaliero (Day Hospital) al fine di minimizzare il traumatismo dovuto al cateterismo ed esercitare una costante sorveglianza clinica.

Diversi studi sostengono l'efficacia delle instillazioni endovesicali ma, di fatto, non hanno ancora consentito di ottenere un significativo grado di raccomandazione.

Non esiste una standardizzazione sulla la dose, la diluizione, il tempo di ritenzione in vescica, la cadenza delle instillazioni e la durata complessiva della terapia. Le posologie descritte sono derivate dal "consenso" del Gruppo tecnico. Non è possibile, di fatto, effettuare una selezione dei pazienti che risponderanno alla terapia endocavitaria dai non-responders. Il test al Potassio (Parsons) inizialmente utilizzato anche a tale scopo, è stato abbandonato in quanto è risultato poco specifico (fallisce nel 25% dei casi di IC e può risultare positivo in caso di OAB, IVU ecc). Ciononostante negli ultimi anni, il trattamento endocavitario è diventato il trattamento di prima linea nelle strategie terapeutiche della IC.

Si ribadisce come, in particolare per questo tipo di terapia, la scelta delle modalità tecniche di applicazione (tipo di sostanza, intervallo tra le instillazioni e durata del trattamento) può variare da caso a caso e sarà lo specialista di riferimento che, in accordo con il paziente, deciderà la strategia terapeutica più appropriata. Per quanto concerne la frequenza del trattamento essa può variare da 1 instillazione alla settimana a 1 instillazione al mese o più.



Principi attivi somministrabili per instillazione endovescicale ritenuti appropriati per il trattamento della BPS/IC

AZIONE ANTI-Infiammatoria Topica

Dimetil Solfossido (DMSO)

Soluzione al 50% . Non in commercio in Italia ma è possibile la formulazione galenica equivalente al RIMSO-50 (commercializzato negli Stati Uniti).

Sarebbe auspicabile che la preparazione galenica venga fornita dalle Farmacie dei Presidi Sanitari.

La sola sostanza per la quale esiste un elevato grado di raccomandazione e l'unica autorizzata dalla FDA per il trattamento endovescicale della cistite interstiziale (efficacia documentata nel 60% dei casi), con ipotizzate proprietà antinfiammatorie, analgesiche, miorelassanti ed anche inibitorie sulla degranolazione delle mastzellen.

Può determinare un'iniziale flare-up dei sintomi. Può essere somministrato in combinazione con altri farmaci (cocktail) come eparina e bicarbonato. E' la sostanza con cui bisogna confrontare qualsiasi altro nuovo trattamento endovescicale.

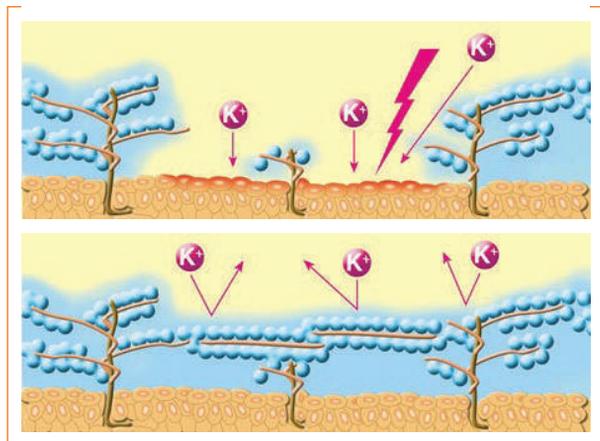
RIPRISTINO DELLA BARRIERA EPITELIALE

Uno degli elementi patogenetici della BPS/IC è rappresentato dal danno a carico della barriera di GAGs con la conseguenza che i metaboliti urinari, tra cui il potassio, sono in grado di penetrare nella sottomucosa e innescare una reazione infiammatoria sostenuta sia dai mastociti sia dalle fibre-C che tende ad automantenersi. I dispositivi descritti agiscono come GAGs esogeni che somministrati in vescica determinerebbero il ripristino della barriera protettiva dell'urotelio. In linea teorica il ripristino precoce della barriera potrebbe evitare l'evoluzione verso la cronicizzazione dei fenomeni infiammatori.

Acido ialuronico 40 mg
50 ml

Acido ialuronico 120 mg
50 ml

La scelta del dosaggio maggiore può essere indicata anche come fase di attacco per poi proseguire con il dosaggio standard.



6. CRITERI TERAPEUTICI

Acido ialuronico + Condroitin solfato

50 ml

Condroitin solfato di sodio

Soluzione al 2% (400 mg)

20 ml (Seconda scelta)

Eparina (Eparina Vister 5000U/ml 10ml)

10.000 unità diluite in 10 cc di soluzione fisiologica

Sono necessari 2-4 mesi per osservare qualche beneficio

(Seconda scelta)

ADIUVANTI

Lidocaina cloridrato

20 mg/50 ml

A scopo anestetico (da aggiungere agli altri prodotti per instillazione endovesicale).

In casi selezionati

Sodio bicarbonato

1mEq/ml (fiale da 10 ml)

2-3 fiale

A scopo alcalinizzante (da aggiungere agli altri prodotti per instillazione endovesicale).

In casi selezionati (coesistenza di IVU da germi ureasi produttori, urine eccessivamente acide)

Amikacina solfato + Gentamicina

500 mg (2 fl) + 80 mg (2 fl)

In casi selezionati in acuto (coesistenza di IVU)

Principi attivi somministrabili per instillazione endovesicale attualmente non ritenuti appropriati per il trattamento della BPS/IC

Farmaci per i quali non vi sono evidenze significative per cui non possono essere presi in considerazione nei comuni protocolli terapeutici:

- **Ossibutinina**
- **Lidocaina**

Per alcuni vi sono evidenze che ne sconsigliano l'utilizzo:

- **Capsaicina / Resiniferatossina (agonisti dei recettori-1 vanilloidi)**
- **BCG (Bacillo di Calmette-Guérin)**

6.4 IDRODISTENSIONE VESCICALE + EVENTUALE RESEZIONE TRANS-URETRALE (TUR)

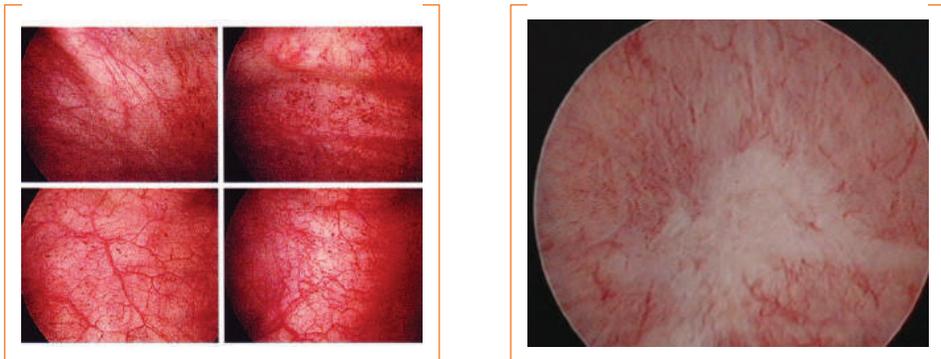
L'idrodistensione in anestesia (spinale o generale profonda) rappresenta spesso la prima modalità terapeutica in quanto si può eseguire già durante la cistoscopia diagnostica.

La modalità prevede la distensione vescicale a una pressione di 80 cmH₂O mantenuta per circa 8 min.

In circa il 50% dei casi si assiste a una remissione dei sintomi transitoria, in genere non superiore ai 3-6 mesi.

Nei casi in cui il sollievo è prolungato, la stessa può essere ripetuta periodicamente, sempre in anestesia o con tecnica EMDA (electromotive drug administration).

Nei casi in cui, alla cistoscopia, si riscontrasse un'ulcera di Hunner (10% dei casi) è opportuno procedere con la resezione profonda o folgorazione della lesione.



Rosamilia A., Best Practice & Research Clinical Obstetrics and Gynaecology, 2005

6.5 TRATTAMENTI DA RISERVARE AD AMBITI SPERIMENTALI

Si tratta di modalità terapeutiche che richiedono ulteriori studi al fine di ottenere un'evidenza conclusiva in merito all'efficacia nella BPS/IC, vanno quindi considerate delle "investigational procedures". Si ribadisce la necessità di effettuare esperienze cliniche che prendano in considerazione coorti di pazienti e periodi di follow-up adeguati presso Centri di Riferimento.

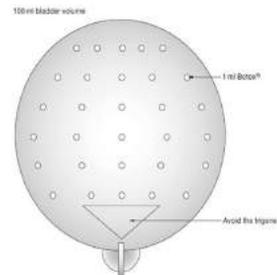
INFILTRAZIONI INTRADETRUSORIALI (Tossina Botulinica)

Le infiltrazioni intradetrusoriali e/o sottomucose di tossina botulinica di tipo A richiedono ulteriori studi al fine di ottenere un'evidenza conclusiva in merito all'efficacia sul dolore e sui sintomi minzionali che uno studio italiano preliminare sembra docu-

6. CRITERI TERAPEUTICI

mentare. Occorre segnalare come tale tipo di terapia esponga il paziente al rischio di indurre una disuria o una condizione ritenitiva e quindi prima di sottoporre il paziente al trattamento sarebbe opportuno procedere all'addestramento alla manovra dell'autocateterismo.

Schema di somministrazione



NEUROMODULAZIONE SACRALE (NMS)

Tale complessa terapia è stata approvata dalla FDA per il trattamento della iperattività detrusoriale, per l'urgenza/frequenza minzionale (sindrome della vescica iperattiva) e per la ritenzione urinaria in assenza di ostruzione organica, ma non per il trattamento della BPS/IC. Sono ancora pochi gli studi sull'impiego della NMS per questa patologia dai quali emergerebbe un tasso di cura variabile dal 60% al 73%. Ciononostante al momento, non vi sono adeguate evidenze per determinare il ruolo della NMS nel trattamento della BPS/IC che deve quindi essere ancora considerata una "investigational procedure" nei pazienti con prevalente dolore e disfunzione a carico del pavimento pelvico. [M. Vottero].



Bertapelle, Vottero, 2013

TERAPIA IPERBARICA (HBO)

L'ossigenoterapia iperbarica è un'applicazione farmacologica dell'ossigeno che si realizza attraverso l'ipersaturazione plasmatica dello stesso aumentandone la pressione ambientale.

Questo dà luogo a un aumento del gradiente di concentrazione di ossigeno tra la circolazione sanguigna e i tessuti circostanti, permettendo all'ossigeno di entrare maggiormente nei tessuti ipossici e danneggiati.

Il trattamento HBO accelera la crescita del tessuto di granulazione nei tessuti danneggiati attraverso la stimolazione di diverse funzioni tra cui la fagocitosi leucocitaria e la produzione di fattori di crescita legati alla angiogenesi.

La Terapia Iperbarica è stata utilizzata nel trattamento della cistite emorragica indotta da ciclofosfamide e della cistite attinica cronica con risultati incoraggianti.

La cistite cronica da radiazioni è caratterizzata da varie alterazioni istologiche, tra cui le emorragie sub-mucose, la fibrosi interstiziale e la fibrosi della muscolatura liscia, analoghe a quelle riscontrabili nella BPS/IC con lesioni ulcerative.

Pertanto, è stato ipotizzato che la HBO possa essere impiegata nel trattamento di alcune forme di BPS/IC (con glomerulazioni, ulcera di Hunner e fibrosi interstiziale) resistenti alle terapie convenzionali. Alcuni studi preliminari sembrano documentare una certa efficacia sul dolore e sui sintomi minzionali.

Al momento, non vi sono adeguate evidenze per determinare il ruolo della terapia iperbarica nel trattamento della BPS/IC. Si raccomanda il suo utilizzo solo in casi selezionati a giudizio dei Centri di Riferimento con maggiore esperienza nell'ambito di protocolli di studio.



6.6 CHIRURGIA MAGGIORE

L'indicazione alla terapia chirurgica maggiore risulta controversa e comunque assai limitata.

I trattamenti chirurgici, a causa della loro invasività e irreversibilità, sono indicati solo dopo che tutte le alternative terapeutiche hanno fallito, oppure quando la malattia è allo stadio terminale con l'accertamento di una vescica fibrotica con ridotta capacità anatomica e quando la qualità della vita del paziente suggerisce una valutazione positiva dei rischi/benefici.

Si tratta di una chirurgia demolitiva che prevede l'impiego dell'intestino per aumentare la capacità vescicale o sostituire completamente la vescica con una derivazione continentale o incontinente. Sono state adottate diverse tecniche (Cistectomia sopra-trigonale, Cistectomia bladder neck sparing, Cistectomia con uretrectomia, ecc...). Non è chiaro quale tecnica sia più adatta per la BPS/IC.

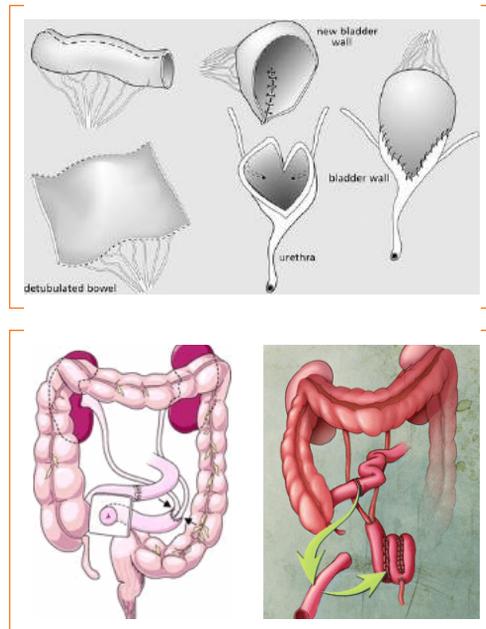
Dopo un iniziale beneficio il dolore può ripresentarsi sia a livello perineale sia a livello del neo-serbatoio a causa delle modifiche instauratesi a livello del SNC e/o dell'alterata funzionalità del pavimento pelvico. Descritta anche la possibile comparsa di fenomeni infiammatori cronici a livello del neo-serbatoio simili a quelli della IC. Tali interventi espongono a possibili complicanze anche a lungo termine.

Oggi, grazie alla maggiore possibilità di effettuare una diagnosi precoce e grazie ai trattamenti non invasivi di cui disponiamo, la chirurgia maggiore risulta appropriata

solo per l'1 -2% dei casi, ossia nei casi con sintomatologia severa e refrattaria a tutti gli altri trattamenti e con capacità anatomica della vescica estremamente ridotta (< 200 ml in anestesia) anche al fine di salvaguardare l'alto apparato urinario.

Per tutte le diverse tecniche proposte, il grado di raccomandazione è molto basso. Alcune come la cistolisi e la denervazione orto o para simpatica sono addirittura controindicate.

La multidisciplinarietà deve prevedere la collaborazione con Centri Urologici di Riferimento per la Chirurgia Maggiore.



6.7 TERAPIE ALTERNATIVE/COMPLEMENTARI

Agopuntura

L'agopuntura è una delle tecniche terapeutiche della Medicina Tradizionale Cinese. Le patologie dolorose rappresentano senz'altro uno dei principali campi di applicazione. Gli effetti dell'Agopuntura sono molteplici e tra questi alcuni sono stati ben compresi, mentre altri, seppur evidenti e riproducibili, non sono ancora stati capiti nella loro interezza.

Questa medicina prende in considerazione il paziente nella sua interezza di corpo mente ed emozioni e la sua efficacia nel controllo del dolore è stata ampiamente documentata al tempo del suo ingresso fra le medicine non convenzionali negli anni '70. Studi più recenti, in accordo con le ultime scoperte nel campo della fisica quantistica, ne dimostrano anche l'efficacia a livello energetico sull'armonizzazione delle frequenze emesse da ogni organo, il che rende ragione della sua azione a livello sistemico. In ogni caso l'applicazione dell'agopuntura può comunque e sempre essere di supporto a qualsiasi terapia farmacologica allopatica, senza determinare effetti collaterali.

Lo scopo ultimo comune quindi è quello di armonizzare tutte le funzioni organiche, per metterle in condizioni di lavorare al meglio e con il minimo dispendio energetico, in accordo con il concetto di prevenzione e di auto-guarigione della Medicina Tradizionale Cinese.

Lo specialista che ha in cura il paziente valuterà di volta in volta se coinvolgere il medico esperto in agopuntura [L. Angiolillo].

Naturopatia

L'attività del Naturopata dovrebbe cominciare laddove la persona avverte uno squilibrio psicofisico che impedisce lo stato di benessere tra mente e corpo con possibili conseguenze patologiche, quindi prima della comparsa della malattia vera e propria. In questo caso specifico, essendosi già manifestata la patologia ed essendosi già innescata una catena di eventi difficili da ripristinare con il solo intervento di terapie naturali, il ruolo del naturopata sarà di supporto e sostegno a una situazione che necessiterà comunque ciclicamente dell'utilizzo di farmaci e/o manovre di tipo allopatico.

L'alimentazione naturopatica sarà il principale strumento di lavoro secondo principi che tengono conto dell'equilibrio acido base, il rispetto dei ritmi circadiani dell'insulina e del cortisolo e, nel limite del possibile, il controllo qualitativo del cibo (orientarsi verso alimenti stimolanti il sistema immunitario, alimenti sostenenti il sistema nervoso, alimenti stimolanti la produzione di acido ialuronico).

Questo tipo di approccio prevede ovviamente una personalizzazione dei consigli nutrizionali in relazione al terreno costituzionale e di predisposizione di ogni individuo. Lo specialista che ha in cura il paziente valuterà di volta in volta, in accordo con il paziente, il coinvolgimento del naturopata [A. Angiolillo].

6. CRITERI TERAPEUTICI

Omeopatia

Il razionale alla base della terapia omeopatica risiede nel concetto che la malattia cronica (come è nel caso della BPS/IC) non è il risultato di fattori esterni al nostro organismo che dobbiamo individuare e contrastare (come cerca di fare la medicina allopatrica) ma l'espressione della reazione dinamica dell'individuo tesa a restaurare il suo equilibrio omeostatico e a ristabilire il funzionamento armonico della propria energia vitale.

"La persona che devo curare non è malata perché ha la cistite interstiziale, ma ha la cistite interstiziale perché è malata".

Esisterebbe quindi una sorta di "predisposizione/diatesi" (anche su base costituzionale) a sviluppare manifestazioni cliniche che sono il risultato di tale reazione.

La terapia omeopatica consiste nel sostenere lo sforzo che l'organismo fa, rinforzando la forza vitale che è in noi.

Lo specialista che ha in cura il paziente valuterà di volta in volta l'opportunità di coinvolgere il medico omeopata per una terapia di terreno e una terapia sintomatica [R. Carone].

6.8 TEAM MULTIDISCIPLINARE E MULTIPROFESSIONALE

Si raccomanda il coinvolgimento di diversi specialisti per il **trattamento integrato** della BPS/IC

- **Urologo** (specialista di riferimento)
- **Ginecologo** (gestione di endometriosi, vestibolite, vulvodinia).
- **Terapista del dolore** (gestione specialistica del sintomo dolore)
- **Gastroenterologo** (gestione patologie correlate come la Sindrome dell'intestino irritabile)
- **Chirurgo** esperto in disfunzioni ano-rettali
(gestione anche di patologie correlate come il Morbo di Chron)
- **Reumatologo** (gestione patologie correlate quali il Lupus Eritematoso Sistemico, Sindrome di Sjogren, Fibromialgia, Artrite Reumatoide).
- **Endocrinologo** (gestione patologie correlate quali la Tiroidite)
- **Neurologo** (gestione patologie correlate come l'Emicrania, Neuropatie)
- **Fisiatra** esperta in disfunzioni del pavimento pelvico
(gestione delle disfunzioni correlate a carico del pavimento pelvico).
- **Psichiatra e psicossessuologo** (gestione patologie correlate, depressione, ansia, attacchi di panico, disfunzioni sessuali).
- **Nutrizionista / Naturopata** (per indicazioni dietetiche)
- **Anatomopatologo** con esperienza maturata sulla BPS/IC
- **Fisioterapista** esperta in uro-riabilitazione
- **Chirurgo Urologia Generale**, per le eventuali procedure di chirurgia maggiore
- Medico esperto in **agopuntura**
- Medico esperto in **terapia iperbarica**
- **Case-Manager** infermieristico

Tali figure multi specialistiche dovrebbero idealmente far parte del team gestionale interdisciplinare per una presa in carico terapeutica globale della BPS/IC.

Il trattamento integrato consente di massimizzare i risultati di risposta globale riportati dal paziente (Patient Reported Outcomes – PRO).

7. MONITORAGGIO

A completamento del percorso diagnostico-terapeutico della paziente affetta da BPS/IC si rendono necessari interventi di sorveglianza clinica e/o strumentale che possono coinvolgere, a seconda dei casi, più operatori del team multidisciplinare e multiprofessionale. Nei casi stabilizzati, salvo variazioni del quadro clinico, è consigliabile effettuare controlli clinici almeno una volta ogni 6 mesi; la cadenza delle visite di controllo sarà modulabile a giudizio dello specialista in fase subacuta o in presenza di complicanze.

Elenco degli accertamenti ritenuti appropriati per determinare la risposta clinica e l'efficacia dei trattamenti:

Necessari

- Esame fisico pelvico incluso vaginale e vulvare con valutazione dei Tender e Trigger Points
- Esplorazione rettale nel maschio
- Diario minzionale con orario e volume urinario di ogni singola minzione per almeno 3 gg anche non consecutivi
- Esame urine completo
- Ecografia addome superiore e inferiore con valutazione del residuo post-minzionale
- Scale di misurazione del dolore (VAS - Visual Analogue Scale)
- Questionari: Pelvic Pain and Urgency/Frequency Scale (PUF), O'Leary-Sant IC(ICS1-ICPI), QoL (IPSS), Patient Global Impression of Improvement (PGI-I)

Facoltativi

- Urinocoltura
- Tampone uretrale per ricerca micoplasmi, chlamydia
- Tampone vaginale per ricerca micoplasmi, chlamydia
- Uroflussometria (in caso di sintomi della fase di svuotamento)
- Esame urodinamico
- Cistoscopia con idrodistensione a una pressione di 80 cmH20 in anestesia spinale (se controindicata in narcosi)
- Biopsia vescicale profonda (se indicata)

Per seguire il follow-up si consiglia di utilizzare, il **sistema standardizzato di valutazione della bps/ic**.

Il protocollo diagnostico e terapeutico, essendo le conoscenze scientifiche in rapida evoluzione, potrà richiedere periodiche modifiche e/o aggiornamenti al fine di garantire i più efficaci standard gestionali di pari passo con la ricerca o con il progressivo coinvolgimento di specialisti in terapie alternative/complementari.

Bibliografia essenziale

Van De Merwe, J., Nordling, J., Bouchelouche, K., Bouchelouche, P, and et al. Diagnostic criteria, classification, and nomenclature for painful bladder syndrome /interstitial cystitis:an essic proposal. Eur Urol, 53: 60, 2008

Abrams, P., Cardozo, L., Fall, M., et al. The standardization of terminology of lower urinary tract function: report from the Standardisation Sub- committee of the ICS. Neurourol Urodyn 2002; 21:167-78

Abrams,P, Cardozo, L, Khoury, S., Wein, A.: Incontinence. 5° International Consultation on Incontinence. Paris, February 5-8, 2012

Verhaak, P.F.M., Kerssens, j.J., De3kker, J., Sorbi,M.J., and Bensing, J.M.: Prevalence of cro-nic benign pain disorder among adults: a review of the literature. Pain, 77:231, 1998

Ito,T., Miki, M., and Yamada, T.: Interstitial cystitis in japan. BJU int, 86:634,2000

Parson, C.L., and Tatsis, V.: Prevalence of interstitial cystitis in young women. Urology, 64:886,2004

Oravisto, K.J.: epidemiology of interstitial cystitis. Ann Chir Gynaecol Fenn, 64:75, 1975

Koziol,J.A., Clark,D.C., Gittes, R.F., and Tan, E.M.: The natural history of interstitial cystitis: a survey of 374 patients. J Urol, 149:465,1993

Gillenwater, J.Y., and Wein , A.J.: Summary of the National Institute of Arthritis, Diabetes, Digestive and Kidney Diseases Workshop on Interstitial Cystitis, National Institute of Health, Bethesda, Maryland, august 28-29, 1987. J Urol, 140:203, 1988

Nigro, DA., Wein, A.J.; Foy, M., Parson, C.L.; Williams, M., Nyberg, L.M.jr et al: Association among cystoscopic and urodynamic finding for women enrolled in the interstitial cystitis Data Base (ICDB) study. Urology, 49:86,1997

Hanno, P.: Is the potassium sensitivity test a valid and useful test for the diagnosis of interstitial cystitis? Int Urogynecol J Pelvic Floor Dysfunct, 16: 428, 2005

Parson, G.L., Greenberger, M., Gabal, L., Blidair, M., and Barme, G.: The role of urinary po-tassium in the pathogenesis and diagnosis of interstitial cystitis. J Urol, 159:1862, 1998

Bibliografia essenziale

Keay, S.K., Szekely, Z., Conrada, T.P., Veenstra, T.D., Barchi, J.J., Jr, Zhang, C.O., et al: An antiproliferative factor from interstitial cystitis patients is a frizzled 8 protein-related sialoglycopeptide. *Proc Natl Acad Sci U.S.A.*, 101: 11803, 2004

Giannantoni, A., Porena, M., Costantini, E., Zucchi, A., Mearini, L., and Mearini, E.: Botulinum A toxin intravesical injection in patients with painful bladder syndrome: 1-year followup. *J Urol*, 179: 1031, 2008

Parsons, C. L., Dell, J., Stanford, E. J., Bullen, M., Kahn, B. S., Waxell, T. et al.: Increased prevalence of interstitial cystitis: previously unrecognized urologic and gynecologic cases identified using a new symptom questionnaire and intravesical potassium sensitivity. *Urology*, 60: 573, 2002

Hanno PM, Burks DA, Clemens JQ, Dmochowski RR, Erickson D, Fitzgerald MP, et al.; Interstitial Cystitis Guidelines Panel of the American Urological Association Education and Research, Inc. AUA guideline for the diagnosis and treatment of interstitial cystitis/bladder pain syndrome. *J Urol*. 2011 Jun;185(6):2162-70

Fall M, Baranowski AP, Elneil S, Engeler D, Hughes J, Messelink EJ, et al.; European Association of Urology. EAU guidelines on chronic pelvic pain. *Eur Urol*. 2010 Jan;57(1):35-48

Nordling J, Anjum FH, Bade JJ, Bouchelouche K, Bouchelouche P, Cervigni M, et al. Primary evaluation of patients suspected of having interstitial cystitis (IC). *Eur Urol*. 2004 May;45(5):662-9

M. Cervigni M. Sommariva D. Porru E. Ostardo R. Tenaglia A. Giammò G. Pappagallo. A randomized, open-label, multicentre study of efficacy and safety of intravesical hyaluronic acid and chondroitin sulfate (HA 1.6% and CS 2%) vs dimethyl sulfoxide (DMSO 50%) in women with Bladder Pain Syndrome/Interstitial Cystitis (BPS/IC). *Eur Urol Suppl* 2014, 13, 1, e464

Appendice I

GRUPPO TECNICO per la BPS/IC del Piemonte e Valle d'Aosta

1. **Roberto Carone**, urologo funzionalista, neuro-urologo
(AOU Città della Salute e della Scienza, PO CTO-M. Adelaide, TO)
2. **Alessandro Giammò**, urologo funzionalista, neuro-urologo
(AOU Città della Salute e della Scienza, PO CTO-M. Adelaide, TO)
3. **Mario Vottero**, urologo esperto in neuromodulazione sacrale
(AOU Città della Salute e della Scienza, PO CTO-M. Adelaide, TO)
4. **Ezio Falletto**, chirurgo generale esperto in disfunzioni ano-rettali
(AOU Città della Salute e della Scienza, PO Universitario Molinette - S. Giovanni Battista, TO)
5. **Nicola Luxardo**, anestesista esperto nella terapia del dolore
(AOU Città della Salute e della Scienza, PO CTO-M. Adelaide, TO)
6. **Francesco Deltetto**, ginecologo esperto in endometriosi
(Chirurgia Ginecologica Mini Invasiva, Casa di Cura "San Luca" - TO, Osp. Fatebenefratelli - Erba)
7. **Emanuela Mistrangelo**, ginecologa esperta in uroginecologia
8. **Antonella Biroli**, fisiatra esperta in disfunzioni autonome
(ASL TO2 - Osp. S.G. Bosco)
9. **Elena Bertolucci**, fisioterapista esperta in uroriabilitazione
(AOU Città della Salute e della Scienza, PO CTO-M. Adelaide, TO)
10. **Dario Roccatello**, reumatologo, Centro ricerche di Immunopatologia e Documentazione sulle Malattie Rare - CMID (ASL TO2 - Osp. S.G. Bosco)
11. **Simone Baldovino**, patologo clinico, Centro ricerche di Immunopatologia e Documentazione sulle Malattie Rare - CMID (ASL TO2 - Osp. S.G. Bosco)
12. **Mirella Alpa**, immunologo, Centro Ricerche di Immunopatologia e Documentazione sulle Malattie Rare - CMID (ASL TO2 - Osp. S.G. Bosco)
13. **Paola Burlo**, anatomopatologo
(AOU Città della Salute e della Scienza, PO OIRM-S. Anna, TO)
14. **Anna Gualerzi**, psichiatra, sessuologa (AOU Città della Salute e della Scienza, PO Universitario Molinette - S. Giovanni Battista, TO)
15. **Luciana Angiolillo**, medico chirurgo esperto in agopuntura

Appendice I

16. **Alessandra Angiolillo**, infermiera esperta in naturopatia
(AOU Città della Salute e della Scienza, PO CTO-M. Adelaide, TO)
17. **Giuseppina Gibertini**, capo sala esperta in uroriabilitazione
(AOU Città della Salute e della Scienza, PO CTO-M. Adelaide, TO)
18. **Laura Brancato**, infermiera esperta in uroriabilitazione
(AOU Città della Salute e della Scienza, PO CTO-M. Adelaide, TO)
19. **Edmondo Barbero**, urologo (ASL AT, Osp. Cardinal Massaia, Asti)
20. **Alessandro Mina**, urologo (ASL NO, Osp. S.S. Trinità, Borgomanero)
21. **Giuseppe Giacomelli**, urologo (ASL T02, Osp. Maria Vittoria, Torino)
22. **Germano Chiapello**, urologo (ASO S. Croce e Carle, Cuneo)
23. **Michele Favro**, urologo (ASO Universitaria Maggiore Della Carità, Novara)
24. **Ivano Morra**, urologo (ASO Universitaria S. Luigi Gonzaga, Orbassano)
25. **Andrea Di Stasio**, urologo (ASO Universitaria S. Luigi Gonzaga, Orbassano)
26. **Donatella Tiranti**, urologa (ASO S.S. Antonio e Biagio, Alessandria)
27. **Paolo Pierini**, urologo (AUSL Osp. Aosta)
28. **Ezio Talarico**, urologo (AUSL Osp. Aosta)
29. **Lorita Cito**, (Chirurgia Ginecologica Mini Invasiva, Casa di Cura "San Luca" – TO,
Osp. Fatebenefratelli – Erba)
30. **Stefania Chierchia**, urologa ASL T01-T02
31. **Loredana Nasta**, presidente AICI
32. **Ada Masucci**, rappresentante AICI Regione Piemonte, infermiera
33. **Margherita Chiaramello**, socia AICI

Appendice II

STRUTTURE SANITARIE COINVOLTE

AOU Città della Salute e della Scienza, Torino

- PO CTO - M. Adelaide
- PO Universitario - S. Giovanni Battista
- PO OIRM - S. Anna

ASL TO 2 – Ospedale S.G. Bosco, Torino

ASL TO2, Ospedale Maria Vittoria, Torino

ASO Universitaria S. Luigi Gonzaga, Orbassano

ASO Universitaria Maggiore Della Carità, Novara

ASL AT, Ospedale Cardinal Massaia, Asti

ASL NO, Ospedale S.S. Trinità, Borgomanero

ASO S. Croce e Carle, Cuneo

ASO S.S. Antonio e Biagio, Alessandria

AUSL Ospedale di Aosta

Il presente documento è stato sviluppato nell'ambito del progetto:
Rete Interregionale per le malattie rare del Piemonte e della Valle D'Aosta

a cura di
Alessandro Giammò
Coordinatore Gruppo Tecnico per la BPS/IC del Piemonte e Valle d'Aosta
Contenuti aggiornati a Maggio 2014

Per ulteriori informazioni:
Alessandro Giammò
SC di Neuro-Urologia
AOU Città della Salute e della Scienza, PO CTO-M. Adelaide, Torino
E-mail: giammo.alessandro@gmail.com

Sui siti
<http://www.iss.it/cnmr/>
<http://www.malattierapiemonte-vda.it>
<http://www.orpha.net/consor/cgi-bin/index.php>
sarà possibile ottenere i riferimenti concernenti i Centri
in cui è possibile effettuare la diagnosi e la presa in carico.