Διάμεση κυστίτιδα

Νεότερες διαγνωστικές και θεραπευτικές μέθοδοι
Η χρήση της αλλαντοτοξίνης Α (Botulinum-A toxin)

Θ. ΚΑΛΟΓΕΡΟΠΟΥΛΟΣ[1], Σ. ΜΠΙΣΙΑΣ[1], Θ. ΑΡΒΑΝΙΤΑΚΗΣ[2]
[1]Ουρολογική Κλινική «Άγιος Σάββας», [2]Αναπληρωτής Διευθυντής Ουρολογικής Κλινικής «Άγιος Σάββας»

Εισαγωγή

Περίπου 750.000 στις ΗΠΑ πάσχουν από διάμεση κυστίτιδα και το 75% είναι γυναίκες. Η διάμεση κυστίτιδα, γνωστή και σαν επώδυνη κύστη ή υπερευαίσθητη κύστη, είναι μια χρόνια φλεγμονώδης πάθηση της ουροδόχου κύστεως με άγνωστη παθογένεια και με δύσκολη αντιμετώπιση. Χαρακτηρίζεται από τα γνωστά συμπτώματα όπως συχνή ούρηση, επιτακτική ούρηση μέρα και νύχτα, πόνο κατά την ούρηση και ιδίως όταν η κύστη είναι γεμάτη, δυσανεξία υπερηβικά και πυελικό άλγος.

Ιστορική αναδρομή

Η πρώτη περιγραφή έγινε το 1887 από τον A.J.C Skene και αργότερα από τον Guy Hunner, όπου μετά από κυστεοσκόπηση περιέγραψαν την κατάσταση αυτή και ειδικότερα χώρισαν τη διάμεση κυστίτιδα σε δύο μορφές, την απλή μη ελκωτική και την ελκωτική ή έλκος του Hunner.

Αιτιολογία

Οι αιτίες μέχρι στιγμής είναι άγνωστες και κατά καιρούς υπάρχουν διάφορες θεωρίες. Ορισμένες από τις πιο συχνά αναφερόμενες αιτίες είναι:

- Μη ειδική φλεγμονή
- Δυσλειτουργία του βλεννογόνου της κύστης
- Τοξικές ουσίες των ούρων
- Ανοσολογικά αίτια
- Νευρογενή αίτια
- Ψυχοσωματικά αίτια
- Δυσανεξία τροφών
- Μαστοκυττάρωση της κύστης

Ποιότητα ζωής

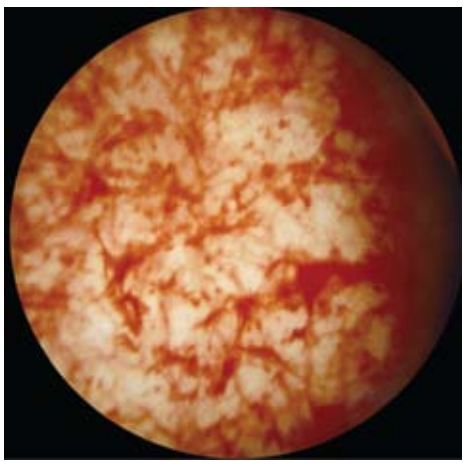
Η ποιότητα ζωής των ασθενών με διάμεση κυστίτιδα είναι ανυπόφορη. Όλη τους η ζωή προγραμματίζεται από το πόσο κοντά είναι η τουαλέτα. Έχει μεγάλη επίπτωση στην κοινωνική, επαγγελματική, σεξουαλική ζωή του ασθενούς. Δε μπορεί να προγραμματίσει τη διασκέδασή του ή τα ταξίδια του. Συνολικά υπάρχει μια κατακρήμνιση της προσωπικότητας του ασθενούς, που μπορεί να φτάσει μέχρι και την κατάθλιψη.

Συμπτώματα

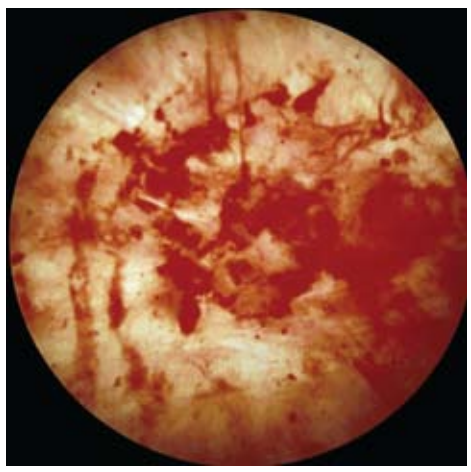
Τα συμπτώματα κατά σειρά είναι τα ακόλουθα:

- Πόνος, δυσφορία και ένα δυσάρεστο συναίσθημα όσο γεμίζει η κύστη, το οποίο εξαλείφεται περιοδικά όταν η κύστη αδειάζει.
- Υπερηβικό άλγος, άλγος στο πυελικό έδαφος, στην οσφυϊκή μοίρα, στις βουβωνικές χώρες και στο περίναιο.
- Άλγος στην περιοχή του αιδοίου και στους άνδρες στους όρχεις, όσχεο και πρωκτική χώρα.
- Η επιτακτική ούρηση και η συχνοουρία είναι τόσο έντονη που ένας ασθενής μπορεί να ουρεί κάθε 10 λεπτά και μέχρι 60 φορές το 24ωρο.

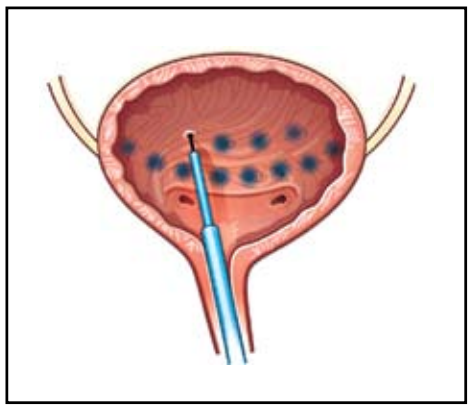
Τα συμπτώματα αρχίζουν χωρίς αιτία και πολλές φορές μετά από γυναικολογικές επεμβάσεις, όπως υστερεκτομή ή μετά από βακτηριακές λοιμώξεις της ουροδόχου κύστεως. Η έναρξη των συμπτωμάτων μπορεί να είναι ήπια ή να εμφανίζονται με ένταση από την αρχή.



Εικόνα 1. *Διάμεση κυστίτιδα*



Εικόνα 2. *Ελκωτική μορφή ή έλκος του Hunner*



Εικόνα 3. *Σημεία έγχυσης αλλαντοτοξίνης.*

Διάγνωση

Η διάγνωση της νόσου τίθεται με την κυστεοσκόπηση με ή χωρίς υπερδιάταση της κύστως και με τη λήψη βιοψιών. Η ανεύρεση του έλκους του Hunner θέτει τη διάγνωση της πάθησης. Η δοκιμασία υπερδιάτασης της ουροδόχου κύστεως εμφανίζει τις πετέχειες στο βλεννογόνο της κύστεως, χωρίς όμως να είναι και παθογνωμονικό στοιχείο (πίνακας 1).

Η τελική διάγνωση γίνεται με τη λήψη βιοψιών και με την ανεύρεση των κυττάρων mast cells. Στις μη ελκωτικές διάμεσες κυστίτιδες τα κύρια ιστολογικά ευρήματα είναι η απογύμνωση του βλεννογόνου, η φλεγμονή, το οίδημα και η υπεραιμία των αγγείων . Η φλεγμονή είναι ήπια έως μέτρια και αποτελούνται από λεμφοκύτταρα και πλασματοκύτταρα. Οι φλεγμονώδεις διηθήσεις εντοπίζονταν κυρίως στο επιπολής τμήμα του χορίου του βλεννογόνου. Τα mast cells κύτταρα είναι σχεδόν παθογνωμικά της πάθησης.

Παρατηρείται αυξημένος αριθμός μαστοκυττάρων ανά μονάδα επιφανείας του μυϊκού χιτώνα της ουροδόχου. Ο αριθμός τους ανά τετραγωνικό χιλιοστό κυμαίνεται από 15-49.

Η λήψη βιοψίας στις περιπτώσεις διάμεσης κυστίτιδας, σύμφωνα με τις απόψεις μερικών, δεν είναι απαραίτητη, διότι τα ιστολογικά ευρήματα δεν είναι ειδικά και η χρησιμότητά της περιορίζεται μόνο στον αποκλεισμό του ενδοεπιθηλιακού καρκινώματος. Εντούτοις, άλλοι περιγράφουν ιστολογικές αλλοιώσεις, οι οποίες μολονότι δεν είναι παθογνωμονικές της νόσου στηρίζουν τη διάγνωση.

Οι δύο τύποι της διάμεσης κυστίτιδας έχουν διαφορετικές ιστολογικές αλλοιώσεις. Στον ελκωτικό τύπο, το 96% των βιοψιών παρουσιάζει κωνοειδή έλκη, που συχνά καλύπτονται από λεπτό στρώμα ινικής και επεκτείνονται σε μικρό βάθος, συνήθως έως τη βλεννογόνια μυϊκή στιβάδα. Τα ευρήματα στο μη ελκωτικό τύπο είναι λίγα και μη ειδικά. Πολύ συχνά παρατηρούνται σχισμές και απογύμνωση του βλεννογόνου. Συχνή επίσης είναι η υποεπιθηλιακή αιμορραγία, η οποία συνήθως είναι

Πίνακας 1. Διαγνωστικά κριτήρια διάμεσης κυστίτιδας

Απόλυτη διάγνωση

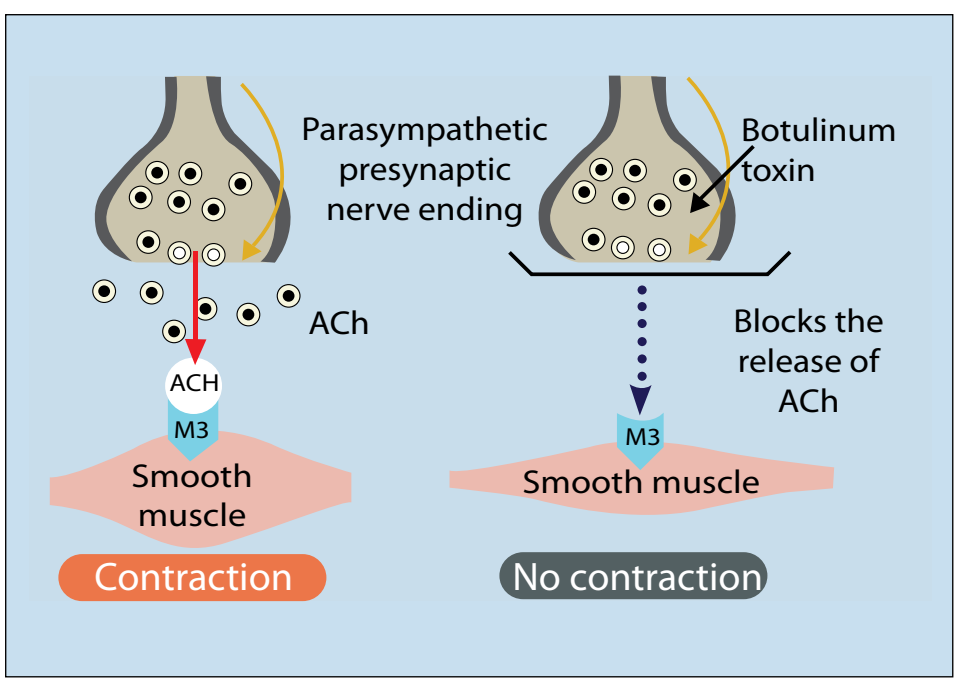
- Έλκος του Hunner

Ενδεικτικοί παράγοντες

- Πόνος κατά την πλήρωση της κύστης που ανακουφίζεται με την ούρηση.
- Πόνος (υπερηβικός, κολπικός, κοιλιακός, περινεϊκός).
- Πετέχειες μετά τη δεύτερη πλήρωση της κύστης υπό νάρκωση για 1 έως 2 λεπτά σε πίεση 80-100 cm H2O.
- Ελαττωμένη διατασιμότητα (ευενδοτότητα, ενδοτικότητα).

Κριτήρια αποκλεισμού.

- Διάρκεια των συμπτωμάτων < 9 μήνες.
- Απουσία νυκτουρίας.
- Συμπτώματα που ανακουφίζονται με αντιβιοτικά, αντιχολινεργικά, σπασμολυτικά.
- Ημερήσια συχνουρία < 8 φορές.
- Διάγνωση βακτηριακής κυστίτιδας ή προστατίτιδας σε διάστημα 3 μηνών.
- Χωρητικότητα κύστης > 350 ml χωρίς νάρκωση.
- Απουσία έντονης έπειξης για ούρηση μετά πλήρωση της κύστης με 100 mlCO2 ή 150 ml νερού σε ρυθμό έγχυσης 30-100ml/min.
- Αστάθεια κύστης.
- Κυστίτιδα: φυματιώδης, ακτινική, χημική.
- Ενεργός έρπης.
- Καρκίνος: μήτρας, τραχήλου, κόλπου, ουρήθρας.
- Όγκοι κύστης: καλοήθεις ή κακοήθεις.
- Λίθοι: κύστης, κατώτερου ουρητήρα.
- Κολπίτιδα.
- Εκκόλπωμα ουρήθρας.
- Ηλικία < 18 ετών .
- Τα κριτήρια αυτά σήμερα έχουν αναφερθεί ως προς το ότι έχει γίνει πλέον αποδεκτό το γεγονός ότι η διάμεση κυστίτιδα αφορά και τα παιδιά.



Εικόνα 4. *Μηχανισμός δράσης αλλαντοτοξίνης.*

μικρή και σε σπάνιες περιπτώσεις εκτενής[5]. Η αιμορραγία αντιστοιχεί στις κυστεοσκοπικά παρατηρούμενες πετέχειες. Στις περισσότερες περιπτώσεις δεν παρατηρείται φλεγμονή ή είναι ελάχιστη. Πολύ συχνά παρατηρείται οίδημα και υπεραιμία αγγείων (εικόνες 1, 2).

Ο αριθμός των μαστοκυττάρων ανά μονάδα επιφανείας του τοιχώματος της ουροδόχου (μαστοκύττωση) αποτελεί αμφιλεγόμενο κριτήριο στη διάγνωση της διάμεσης κυστίτιδας. Οι περισσότεροι δέχονται ότι μολονότι δεν είναι παθογνωμονικό εύρημα, εν τούτοις αποτελεί σοβαρό ενδεικτικό στοιχείο της νόσου. Τα μαστοκύτταρα παρατηρήθηκαν αρχικά κυρίως στον ελκωτικό τύπο της νόσου και κυρίως στον εξωστήρα μυ. Προτάθηκε ότι τα 28 μαστοκύτταρα ανά τετραγωνικό χιλιοστό του εξωστήρα μυ θα μπορούσαν να χρησιμοποιηθούν ως καθοριστικό διαγνωστικό όριο της διάμεσης κυστίτιδας.

Σε πρόσφατες εργασίες οπτικού και ηλεκτρονικού μικροσκοπίου παρατηρήθηκε αυξημένος αριθμός μαστοκυττάρων και σε ασθενείς με καρκίνωμα της ουροδόχου κύστης.

Συμπερασματικά μπορούμε να πούμε ότι η βιοψία είναι χρήσιμη στη διάγνωση της διάμεσης κυστίτιδας και ειδικά εκείνης του ελκωτικού τύπου. Με τη βιοψία επίσης αποκλείονται άλλες παθήσεις με παρόμοια κλινικά συμπτώματα, όπως η ηωσινοφιλική κυστίτιδα, το ενδοεπιθηλιακό καρκίνωμα και η φυματίωση.

Η δοκιμασία της ενδοκυστικής έγχυσης Κ είναι θετική στο 70% των ασθενών, προκαλώντας έπειξη για ούρηση και συχνοουρία.

Η χορήγηση αλκαλοποιημένης λιδοκαΐνης με ή χωρίς ηπαρίνη χρησιμοποιείται σα θεραπεία διάσωσης από τον πόνο. Εάν υπάρξει υποχώρηση του πόνου της ουροδόχου κύστεως, τότε αποκλείει κάθε πόνο από άλλο όργανο και ισχυροποιεί ταυτόχρονα τη διάγνωση της νόσου.

Οι υπόλοιπες διαγνωστικές εξετάσεις, όπως ivp και u/s αποσκοπούν στο να αποκλείσουν άλλες παθήσεις του ουροποιητικού και ειδικότερα του καρκινώματος In Situ.

Αντιμετώπιση

Η άγνωστη αιτιοπαθογένεια της διάμεσης κυστίτιδας καθιστά δύσκολη την αντιμετώπισή της. Οι ασθενείς πρέπει να κατανοήσουν ότι πρόκειται για μια χρόνια πάθηση, για την οποία δεν υπάρχει μια σίγουρη θεραπευτική μέθοδος. Είναι γεγονός όμως, ότι οι περισσότεροι θα παρουσιάσουν ύφεση των συμπτωμάτων με κάποια θεραπευτική παρέμβαση.

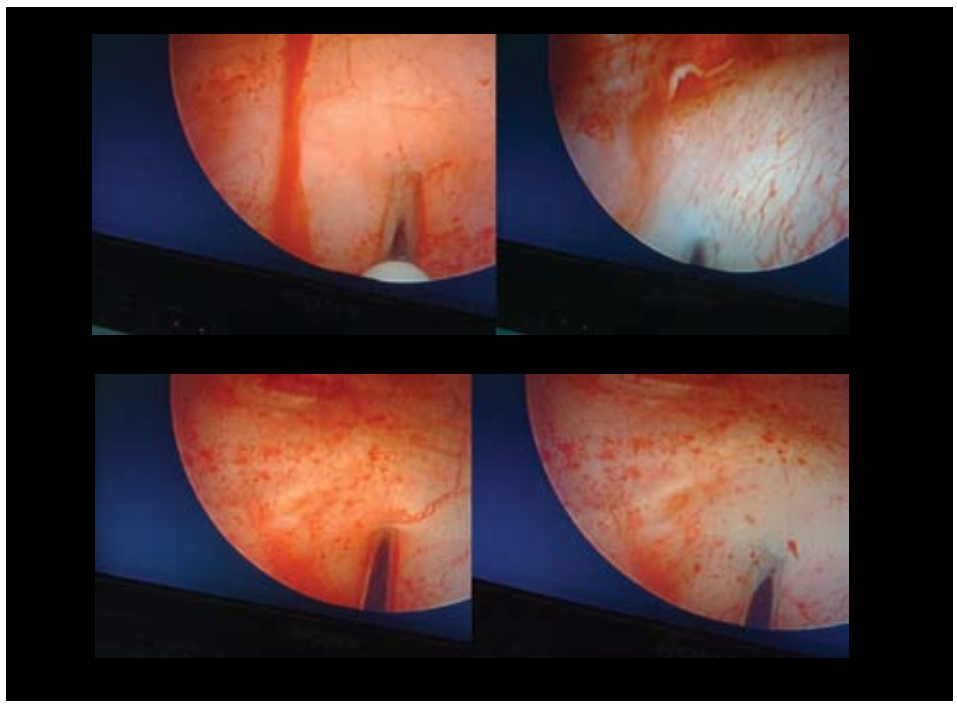
Η θεραπευτική αντιμετώπιση διακρίνεται σε συντηρητική (συστηματική και ενδοκυστική) και χειρουργική (ενδοσκοπικές και μικτές επεμβάσεις). Όλες οι θεραπευτικές μέθοδοι συνοψίζονται στον πίνακα 2.

Διατροφή

Πολλοί συγγραφείς αναφέρουν ότι σε ένα ποσοστό ασθενών 45-70%, μετά τη λήψη ορισμένων τροφών στερεών ή υγρών που περιέχουν όξινες ουσίες, όπως ανθρακούχα ποτά, καφές, πικάντικες τροφές, μαγιονέζα, σταφύλια, μπανάνες, κρεμμύδια, ξινές σταφίδες κ.α, επιδεινώνονται τα συμπτώματά τους. Ασφαλείς τροφές είναι αυτές που δεν περιλαμβάνουν όξινες ουσίες όπως ρύζι, ζυμαρικά, κοτόπουλο, κρέας κόκκινο, καρπούζι.

Αλλαντοτοξίνη - τοπική ενδοκυστική ένεση

Η αλλαντοτοξίνη είναι μια νευροτοξίνη που παράγεται από το Gram + αναερόβιο βακτήριο Clostridium botulinum και απομονώθηκε το 1897 από τον Βέλγο Pierre Emile van Ermengem. Αρχικά η χρήση της αλλαντοτοξίνης πήρε έγκριση από το FDA το 1989 για τη θεραπεία του στραβισμού και του βλεφαρόσπασμου. Από τότε η χρήση της έχει βρει εφαρμογή σε πολλές ιατρικές καταστάσεις και ειδικότερα για την ουρολογία σε περιπτώσεις νευρογενούς και μη νευρογενούς υπερλειτουργικού εξωστήρα, δυσυνέργεια σφιγκτήρα-εξωστήρα, επιτακτικότητα κινητικού και αισθητηριακού τύπου, στη διάμεση κυστίτιδα καθώς και σε σύνδρομα χρόνιου άλγους. Παρόλο που υπάρχουν 7 διαφορετικοί τύποι της αλλαντοτοξίνης, μόνο οι ομάδες Α και Β έχουν χρησιμοποιηθεί κλινικά στην ουρολογία (περισσότερο η ομάδα Α).



Εικόνα 5. *Εικόνες με έγχυση Botox α)πριν την έγχυση και β)μετά την έγχυση. (Ουρολογική Κλινική-Νοσοκομείου Άγιος Σάββας) Θ. Αρβανιτάκης*

Η διάγνωση της διάμεσης κυστίτιδας τίθεται με την κυστεοσκόπηση με ή χωρίς υπερδιάταση της κύστως και με τη λήψη βιοψιών. Η ανεύρεση του έλκους του Hunner θέτει τη διάγνωση της πάθησης.
Η δοκιμασία υπερδιάτασης
της ουροδόχου κύστεως εμφανίζει τις πετέχειες στο βλεννογόνο της κύστεως, χωρίς όμως να είναι και παθογνωμονικό στοιχείο.

Μηχανισμός δράσης

Η τοξίνη δρα εμποδίζοντας την απελευθέρωση της ακετυλοχολίνης από τις νευρομυϊκές συνάψεις (εικόνα 4). Ως αποτέλεσμα αυτής της χημικής απονεύρωσης συμβαίνει μια παροδική χαλαρή παράλυση των μυών. Η δράση αυτή έχει βρει εφαρμογές σε διάφορες ιατρικές καταστάσεις όπου ενοχοποιούνται μηχανισμοί μυϊκής υπερσυσπαστικότητας.

Η παραγωγή της χημικής απονεύρωσης είναι αναστρέψιμη διαδικασία και η αποκατάσταση, ακολουθώντας την ανάπλαση από νέες νευρικές απολήξεις, διαρκεί περίπου από 3 έως 6 μήνες. Το μόριο της αλλαντοτοξίνης δε διαπερνά τον αιματοεγκεφαλικό φραγμό και γι' αυτό το λόγο δεν εμφανίζει ανεπιθύμητες ενέργειες από το κεντρικό νευρικό σύστημα.

Σημεία έγχυσης - Τεχνική έγχυσης

Η έγχυση του φαρμάκου γίνεται υπό αναισθησία μέσω κυστεοσκοπίου με λεπτή βελόνη από 23 έως 27 G. Εγχύονται από 100 έως 300 U σε διάλυση από 10 έως 30 ml N/S 0.9% .

Τα σημεία έγχυσης ποικίλουν σε αριθμό και σε θέση. Σύμφωνα με τη διεθνή βιβλιογραφία τα σημεία έγχυσης είναι από 10 έως 30 και η θέση τους είναι υποβλεννογονίως εκτός της περιοχής του τριγώνου και θόλου της κύστεως (εικόνα 3).

Η ποσότητα που εγχέεται σε κάθε σημείο είναι 0,5cc του διαλύματος. Πολλοί χρησιμοποιούν μαζί με το διάλυμα και indigo carmine για να βλέπουν τα σημεία έγχυσης.

Το φάρμακο είναι γενικώς καλά ανεκτό από τους ασθενείς ενώ σπανίως μπορεί να προκαλέσει παροδική επίσχεση ούρων. Σπανίως αναφέρονται πονοκέφαλος, πυρετός, κοιλιακό άλγος και διάρροια. Επίσης, σπανίως οι ασθενείς εμφανίζουν γριππώδη συνδρομή και πρέπει να νοσηλευθούν, ενώ δεν έχουν αναφερθεί θάνατοι από τη χρήση του φαρμάκου.

Αποτελέσματα

Οι αρχικές μελέτες διαφαίνονται πολύ αισιόδοξες. Καλή ανταπόκριση της θεραπείας εμφανίζεται περίπου 1 εβδομάδα από την έγχυση της τοξίνης και διαρκεί από 6 έως 9 μήνες, ενώ η επανέγχυση της τοξίνης είναι συχνά απαραίτητη (εικόνα 5).

Συμπέρασμα

Η διάμεση κυστίτιδα παραμένει σήμερα μια προκλητική ουρολογική νόσος. Ενώ οι αιτιολογικοί παράγοντες παραμένουν ασαφείς, η θεραπεία βασίζεται κατά πολύ στην εμπειρία. Ήδη χρησιμοποιούνται διάφορες θεραπευτικές προσπελάσεις και, λόγω εκτεταμένης έρευνας, συνεχώς έρχονται στην επιφάνεια νέες μέθοδοι. Προτείνεται να χρησιμοποιούνται αρχικά οι πιο συντηρητικές θεραπείες, όπως η φαρμακευτική αγωγή και οι ενδοκυστικές εγχύσεις. Η συνδυασμένη θεραπεία ίσως αποδειχθεί στο βραχύ μέλλον πιο αποτελεσματική από τις μεμονωμένες μεθόδους. Τέλος, η χειρουργική αποκατάσταση έχει θέση μόνο ως ύστατη λύση και αφού έχουν προηγουμένως εξαντληθεί και αποτύχει όλες οι άλλες θεραπείες.

Πίνακας 2. Θεραπευτική αντιμετώπιση της διάμεσης κυστίτιδος

Φαρμακευτική αντιμετώπιση της διάμεσης κυστίτιδος

Συστηματική χορήγηση
- Αντισταμινικά
- Αντιφλεγμονώδη
- Αντιχολινεργικά
- Κορτικοστεροειδή
- Ανοσοκατασταλτικά
- Τρικυκλικά αντικαταθλιπτικά
- Ηπαρίνη.
- Πεντοζοπολυθειϊκό νάτριο
- Ναμελφένη
- Ανταγωνιστές των διαύλων Ca++
- L- αργινίνη

Ενδοκυστική χορήγηση
- Νιτρικός άργυρος
- Νατριούχο οξυχλωροσένιο
- Διμεθυλσουλφοξείδιο
- BCG
- Ρεσινιφερατοξίνη
- Λιδοκαΐνη.
- Δοξορουμπικίνη - επιρουμπικίνη
- Υαλουρονικό οξύ
- Χρωμογλυκονικό νάτριο

Χειρουργική αντιμετώπιση της διάμεσης κυστίτιδας

Ενδοσκοπικές μέθοδοι
- Απλή διαστολή της κύστης
- Διαστολή με μπαλόνι Helmstein
- Διουρηθρική ηλεκτροκαυτηρίαση ή εκτομή του έλκους
- Laser (Nd:YAG)
- Φαινολισμός του τριγώνου
- Τοπική έγχυση αλλαντοτοξίνης

Ανοικτές επεμβάσεις
- Απονεύρωση της κύστης
- Κυστεόλυση
- Ριζοτομή
- Διατομή των υπογαστρίων νεύρων
- Νευροτροποίηση
- Εντεροκυστεοπλαστική
- Εκτροπή των ούρων
- Κυστεοουρηθρεκτομή

Βιβλιογραφία

1. Schulte-Baukloh H, Schobert J, Stolze T, Störzebecher B, Weiss C, Knispel HH. Efficacy of botulinum-A toxin bladder injections for the treatment of neurogenic detrusor overactivity in multiple sclerosis patients: an objective and subjective analysis. Neurourol Urodyn. 2006; 25(2):110-5.
2. Lucioni A, Rapp DE, Gong EM, Fedunok P, Bales GT. Intravesical botulinum type A toxin injection in patients with overactive bladder: Trigone versus trigone-sparing injection. Can J Urol. 2006 Oct;13(5):3291-5.
3. Kalsi V, Apostolidis A, Gonzales G, Elneil S, Dasgupta P, Fowler CJ. Early effect on the overactive bladder symptoms following botulinum neurotoxin type A injections for detrusor overactivity. Eur Urol. 2008 Jul; 54(1):181-7. Epub 2007 Dec 26.
4. Schulte-Baukloh H, Weiss C, Stolze T, Herholz J, Störzebecher B, Miller K, Knispel HH.
5. Botulinum-A toxin detrusor and sphincter injection in treatment of overactive bladder syndrome: objective outcome and patient satisfaction. Eur Urol. 2005 Dec; 48(6):984-90; discussion 990. Epub 2005 Jul 18.
6. Nordling J. Surgical treatment of painful bladder syndrome/ interstitial cystitis. Women's Health (2006) 2(2).
7. Parsons JK, Parsons CL, The historical origins of interstitial cystitis, J Urol. 2004 Jan; 171(1):20-2
8. Kastrup J, Hald J, Larsen L: Histamine content and mast cells count of detrusor muscle in patients with interstitial cystitis and other types of chronic cystitis. Br J Ur 55:495-500, 1983.
9. Μιχαήλ Μελέκος σελ 252-252. Σύγχρονη Ουρολογία