Česká urologie 1997;2:26-29

Z. Mucha, F. Záťura, J. Pernička, J. Scheinar, F. Aigl

Urologická klinika FN Olomouc, přednosta doc. MUDr. F. Záťura.

KONZERVATIVNÍ LÉČBA INTERSTICIÁLNÍ CYSTITIDY

KLÍČOVÁ SLOVA:

Cystitis intersticialis
Diagnóza
Léčba.

SOUHRN:

Intersticiální cystitida (IC) je onemocnění neznámé etiologie. Proto je též jeho diagnostika a léčba obtížná. Léčba je konzervativní a operační. Autoři se rozhodli analyzovat zkušenosti s konzervativní léčbou tohoto onemocnění. Předkládají vlastní soubor 16 nemocných s intersticiální cystitidou, léčených v posledních 8 letech na urologické klinice FN v Olomouci Dimethylsulfoxidem (DMSO), distenzí močového měchýře a Peroxinormem. Po analýze výsledků léčby uzavírají, že konzervativní léčba je málo účinná. Budoucnost vidí v operační léčbě.

ÚVOD

Intersticiální cystitida (IC) je onemocnění neznámé etiologie, postihující především ženy středního věku. Fibróza stěny močového měchýře snižuje jeho kapacitu, což se projevuje polakisurií se snižujícími se porcemi moči, urgencemi, suprapubickou bolestí a nykturií. Diagnostika je obtížná a často musí být diagnóza stanovena vylučovací metodou.

Stejně obtížná je i léčba onemocnění, která je konzervativní nebo operační.

CÍL STUDIE

Cílem této studie je zhodnotit výsledky konzervativní léčby 16 nemocných léčených na urologické klinice FN v Olomouci v posledních osmi letech.

MATERIÁL A METODY

V období posledních osmi let (1990 - 1997) bylo na urologické klinice v Olomouci léčeno 16 nemocných s intersticiální cystitidou, z toho jeden 55letý muž a patnáct žen s průměrným věkem 51 let.

Průměrná délka trvání potíží do stanovení diagnózy byla 7,6 roku. U všech nemocných byla vyšetřena moč, stanovena kapacita močového měchýře bez anestezie a v celkovém znecitlivění, provedeno vyšetření endoskopické s odběrem bioptického vzorku.

V léčbě bylo použito DMSO, distenze močového měchýře, Peroxinorm. U 3 žen vedena cílená antibioterapie při výskytu ascendentní močové infekce či atace pyelonefritidy. Pro neúspěch konzervativní léčby byla provedena u jedné nemocné cystektomie s derivací moči do střeva, jednou trvalá nefrostomie u nemocné se solitární ledvinou, jedna subtotální supratrigonální cystektomie s derivací moči do nízkotlakého rezervoáru.

VÝSLEDKY

U muže a 12 žen (81 %) nebyla zjištěna močová infekce, 3 ženy měly infekci při fluoru nebo atace pyelonefritidy.

Kapacita močového měchýře se pohybovala mezi 15 - 150 ml, v anestezii mezi 120 - 450 ml.

Endoskopicky byl 12 krát (75 %) popsán "plačící měchýř", 2 krát (12,5 %) pláč měchýře současně s vředem, 2 krát byl nález negativní. Histolog popsal IC u 7 nemocných (43,75 %), chronický zánět u 5 nemocných (31,25 %), dlaždicovou buněčnou metaplazii u 4 nemocných (25 %). Pozitivní nález více než 20 mastocytů byl zjištěn u 7 nemocných (43,75 %).

Terapeuticky bylo 12 krát (75 %) užito DMSO.

Kompletní remise trvající 3 - 6 měsíců bylo dosaženo u 4 nemocných (33 %), kompletní remisi trvající 1 - 3 měsíce nebo zlepšení trvající 3 - 6 měsíců udaly 3 nemocné (25 %). Bez efektu zůstalo 5 nemocných (41 %). Distenzi měchýře jsme provedli 6 krát (37,5 %). Kompletní remise v délce 3 - 6 měsíců bylo dosaženo u 2 nemocných (33 %), u 2 nemocných byl efekt sporný. U 1 nemocného byla léčba bez efektu (16,5 %).

Jedna distenze byla komplikována rupturou močového měchýře. Byla provedena revize, kompletní uvolnění měchýře a sutura perforace.

Peroxinormu jsme užili 10 krát (62,6 %). 4 krát (40 %) s úpl-ným a déle než 6 měsíců trvajícím efektem, 6 krát (60 %) byl efekt krátkodobý (1 - 3 měsíce) a inkompletní (tab. 1). Všichni tito nemocní vyžadovali opakované aplikace Peroxinormu ve zkracujících se intervalech.

Zhoršení stavu následkem terapie jsme nezaznamenali.

Jednotlivé metody jsme nekombinovali.

Léčba byla zahajována výplachy močového měchýře DMSO. Při neúspěchu léčby či po vyčerpání léčebného efektu bylo pokračováno distenzemi a za stejných podmínek jsme přešli na injekce Peroxinormu. Jednou (6,25 %) jsme v dané sestavě pro selhání konzervativní léčby provedli cystektomii s derivací moči do střeva, jednou (6,25 %) byl stav řešen nefrostomií solitární ledviny s ponecháním exkludovaného svraštělého měchýře in situ. "Suchý" měchýř se zklidnil a nečiní nemocnému potíží. Jednou (6,25 %) byla mladé nemocné s inkompletní odpovědí na konzervativní léčbu provedena subtotální supratrigonální cystektomie a vytvořen nízkotlaký rezervoár augmentací exkludované kličky střevní. Nemocná je bez potíží, zcela kontinentní.

DISKUSE

Podezření na IC získáme ze subjektivních potíží nemocného. Je to bolest v podbřišku, urgence, časté močení ve dne i v noci se značným snížením objemu porcí moči. Toto podezření se snažíme potvrdit komplexním vyšetřením. Nejdůležitější je vyšetření endoskopické a histologické (2, 7, 8, 12).

Moč bývá bakteriologicky a cytologicky negativní. V sedimentu nejsou leukocyty, bývají nalezeny erytrocyty, někdy se vyskytuje i makroskopická hematurie.

Fyzikální nález bývá normální až na citlivost při hluboké palpaci podbřišku, uretry a přední stěny poševní. Renální funkce i nález na horních močových cestách jsou normální.

Nemoc bývá provázena často psychickou nadstavbou, ženy trpí dyspareunií, anorgasmií, sekundární dysmenorheou a často jsou vedeny pod psychiatrickou diagnózou. Manželství bývá dysharmonické a rozvodovost prokazatelně vyšší.

Urodynamicky nacházíme senzorickou instabilitu a urgenci.

Endoskopicky a histologicky rozlišujeme formy

- ulcerativní 10 %
- nonulcerativní 90 %

Ve stadiu I.		glomerulace
ve stadiu II.	nacházíme	plačící měchýř
ve stadiu III.		Hunnerův vřed

Endoskopická diagnóza.

U pokročilé IC vidíme trhliny ve sliznici měchýře nebo vzácně Hunnerovy vředy. Vyšetřením v narkóze s distenzí měchýře při tlaku 80 cm vodního sloupce nacházíme červené skvrny na sliznici, které připomínají povrch jahody. Tyto glomerulace jsou způsobeny podslizničním krvácením. Při vyprazdňování měchýře začínají krvácet a vytvoří obraz plačícího měchýře.

Histologická diagnóza.

Histologický materiál získáváme z místa maximálních změn nebo random biopsií. U nonulcerózních forem může být histologický nález normální. Jindy nacházíme zánětlivý infiltrát, zmnožení eosinofilů, krvácení do potrhané sliznice a perineurální zánětlivou infiltraci. Zvýšení počtu mastocytů nad 20 v 1 mm^3 bývá považováno za průkaz choroby. Elektronová mikroskopie nachází depozita imunoglobulinů pod bazální membránou, infiltraci eosinofily a chybění ochranné vrstvy glykosaminoglykanů. Někdy prokážeme intraepiteliální alfafrakci Tamm-Horsfallova proteinu a protilátky proti němu. Je deponován v intaktním urotelu, poškozením se dostává do oběhu, kde aktivuje imunitní systém. Protilátky pak napadají stěnu měchýře jako tělu cizí.

Rozlišujeme:

a) klasickou IC (zmnožení mastocytů, malá kapacita měchýře, urgence, častější hematurie, glomerulace, plačící měchýř, vyšší věk),

b) detruzorovou myopatii (větší kapacita měchýře, posteliminační reziduum až močová retence, strangurie),

c) eosinofilní cystitidu (nejvážnější, nejvíc rezistentní vůči terapii, nositele často invalidizuje).

IC se však nemusí projevit pozitivním endoskopickým ani histologickým nálezem. V tom případě je nutno stanovit diagnózu vylučovací metodou.

Diferenciální diagnóza

Stanovení diagnózy IC je nemožné, pokud prokážeme bakteriální infekci, divertikl či kámen v měchýři, tumor dolních močových cest nebo malé pánve, herpes genitalis, vaginitidu, hypotonický detruzor, chybění nykturie, menší frekvenci močení než 8x za den. Někteří autoři odmítají diagnózu IC při kapacitě nad 350 ml, jiní připouštějí existenci velkokapacitní formy.

Kapacita měchýře je prognostickým faktorem. Se snižující se kapacitou roste rezistence k léčbě.

LÉČBA

je stále problematická, protože přes veškerou snahu zůstává příčina vzniku IC neobjasněna. Dosud se nepodařilo řadou teorií vysvětlit vznik nemoci.

Teorie hematogenní vysvětluje vznik IC hematogenní infekcí, která má za následek fibrózu močového měchýře a svráštění jeho stěny, neprostupuje však do lumen měchýře přes intaktní sliznici.

Teorie lymfatická vidí příčinu v obstrukci lymfatické drenáže měchýře s následnou zánětlivou infiltrací povrchních vrstev svaloviny a fibrotizací jeho stěny.

Teorie neurogenní upozorňuje na podobu klinického obrazu IC a chronického dráždění sakrálních nervových kořenů. Prokazuje u nemocných s IC řádově zrychlené vedení nervových vzruchů, které pak přetěžují centrum pro bolest. Komprese kořene L5 je prokazatelná pomocí NMR a vyvolává u nemocných příznaky shodné s příznaky IC. Zde má dekomprese kořene dobrý léčebný efekt.

Teorie biochemická staví na prokázaném chybění glykosaminoglykanů a methoxyhydroxyphenylglykolu, které jsou jinak ve stěně měchýře vždy přítomny. Prokazuje neschopnost syntézy normálního serotoninu a nachází změny v koncentraci metabolitů některých aminokyselin, zejména tryptofanu. Z této teorie vychází uznávaná substituční léčba IC Elminorem (sulfopentosan sodný).

Teorie imunologická vychází z vysoké koincidence IC a některých alergických a autoimunních chorob (systémový lupus erytematodes, revmatoid a nodózní arthritis, sklerodermie, autoimunní thyreoiditida a Sjogrenův syndrom). Prokazuje sérové protilátky proti proteinům stěny měchýře.

Sekundární - orgánově nespecifická forma nemoci vzniká
a) následkem dráždění stěny měchýře močí a neznámými látkami v ní obsaženými,
b) oslabením odolnosti měchýře léčbou ATB nebo cytostatiky (CFA),
c) jako následek TBC měchýře, schistosomiázy a radioterapie (iridium).

Některých poznatků, na nichž jsou založeny teorie vzniku nemoci bylo využito v některých způsobech konzervativní léčby.

Klasická konzervativní léčba je vedena steroidy, imunosupresivy, anticholinergiky, antiflogistiky, spasmolytiky, antihistaminiky, cytostatiky a psychofarmaky.

Výsledky jsou nejisté a krátkodobé. Častěji uspěly instilace lidokainu, doxorubicinu či azathioprinu do měchýře.

Moderní konzervativní léčba začala v roce 1983, kdy bylo zaznamenáno zmírnění příznaků nemoci u 80 % nemocných, kterým byl podán *sulfopentozan sodný (Elmiron)*. Jde o náhradu přirozeného glykosaminoglakynu chránícího urolel, který u IC chybí, jeho syntetickým analogem.

Chromoglykan sodný (Intal) a Cimetidin stabilizují žírné buňky, omezují sekreci a vyplavování histaminu. *Nifedipin* snižuje svalovou dráždivost, zpomaluje vedení vzruchu nervem do CNS a brzdí imunitní odpověď organismu inhibicí aktivity interleukinu 2. V poslední době je preferována *intravesikální instilační terapie.* Zahajujeme sérií výplachu měchýře *DMSO (dimethylsulfoxyd*) celkem 10 x. Toto rozpouštědlo, známé od roku 1867, poprvé použil k léčbě I. C. Steward. Příznivý efekt byl zaznamenán až u 74 % nemocných a je dán inkorporací DMSO do buněčné stěny s následným zvýšením její elasticity v důsledku změny permeability bazální membrány. Podobně se chová i *oxychlorosan sodný (Chlorpactin).*

Výhodou je možnost ambulantní léčby, nevýhodou je značný zápach z vylučování preparátu pokožkou nemocného, což řešíme krátkodobou pracovní neschopností. Instilovat do měchýře lze vyvážené směsi různých látek, např. směs Heparinu, bikarbonátu, DMSO a Kenalogu, případně samotný Heparin, který lze podávat i podkožně.

Relativně úspěšným preparátem v léčbě IC byl *orgotein (Peroxinorm).* Aplikoval se v narkóze v sérii vpichů 1 - 2 mm hluboko do detruzoru v dávce 4 - 16 mg pro dosi, v místech makroskopicky nejvíce postižených. Pro problémy s toxicitou je tento preparát opuštěn.

Efekt každé uvedené léčebné metody se opakováním postupně vytrácí. Dochází ke zkracování asymptomatických intervalů. Proto začínáme léčit nejjednodušší metodou, pokračujeme složitějšími a většina nemocných podstoupí nakonec konzervativní léčbu v celé šíři.

Součástí konzervativní léčby má být i speciální cvičení svalů dna pánevního *(bladder dril).* Alternativně můžeme doporučovat akupunkturu, která se snaží zmírnit příznaky nemoci stimulací aktivních bodů v průběhu m. tibialis post.

Tab.1 - Výsledky konzervativní léčby

	DMSO	Distenze	Peroxinorm
Kompletní remise 3-6 měsíců	33 %	33 %	40 %
Kompletní remise 1-3 měsíce nebo zlepšení 3-6 měs.	25 %		60 %
Bez efektu	41 %	16,5 %	
Sporný efekt		33 %	
Ruptura m. m.		16,5 %	

Operační léčba.

Je indikována u onemocnění rezistentního na konzervativní léčbu a tam, kde se postupně efekt konzervativní léčby vyčerpá.

Za únosně invazivní považujeme *distenzi měchýře*. Dle Helmsteina je založen v anestezii do měchýře katetr, jehož velký balon je na dobu 15 - 20 min. naplněn fyziologických roztokem pod tlakem rovným diastolickému tlaku nemocného. Cílem je násilné zvětšení kapacity měchýře a přerušení aferentních nervových pletení.

U zvlášť těžkých forem nemoci rezistentních na léčbu a působících nositeli mučivé potíže dané ztrátou jímací schopnosti měchýře a jeho svráštěním indikujeme subtotální nebo totální cystektomii.

V předoperační rozvaze je vysoce ceněn význam mnohočetných excizí z měchýře. Vzorky odebíráme ze všech jeho stěn i z hrdla měchýře, i když je znám názor, že hrdlo není nikdy postiženo. Pokud v hrdle nenalezneme endoskopické známky nemoci a histologický nález je negativní, můžeme indikovat supratrigonální cystektomii. Při prokázaném postižení hrdla je nutná subtrigonální cystektomie. Dříve byla moč derivována do střeva či navenek, nyní jsou prováděny náhrady měchýře detubulizovaným ileálním, ileocekálním nebo sigmoideálním segmentem anastomozovaným se zbytkem měchýře nebo s uretrou.

ZÁVĚR

Intersticiální cystitida je onemocnění neznámé etiologie. Neznámá příčina onemocnění neumožňuje jeho kauzální léčbu. Konzervativní léčba využívá některých poznatků získaných při výzkumu jeho etiologie.

Účinnost konzervativní léčby je však nízká a u pokročilejších stavů je nutno přejít na léčbu operační.

LITERATURA

1. Awad, S. A., Mac Diarmid, S., Gajewski, J. B., Gupta, R.: Idiopathic reduced bladder storage versus indterstitial cystitis. J. Urol. Nov., 148, 1992, 1409 - 1412.
2. Cochand-Priollet, B., Cortesse, A., Lepinard, V.: Cystite interstitielle. Prog.Urol. (France), 3, 1993, 95 - 97.
3. Geirsson, G., Wang, Y, H., Lindstrom, S., Fall, M.: Traditional acupuncutre and electrical stimulation of the posterior tibial nerve. A trial chronic interstitial cystitis. Scand. J. Urol. Nephrol., 27, 1993, 67 - 70.
4. Gillespie, L., Bray, R., Levin, N., Delamarter, R.: Lumbar nerve root compression and interstitial cystitis - response to decompressive surgery. J.rol., 68, 1991, 361 - 364.
5. Builloneau, B., Toussaint, B., Bouchot, D., Buzelin, J. M.: Treatment of interstitial cystitis with sub-trigonal cystectomy and enterocystoplasty. Prog.Urol. (France), 3, 1993, 27 - 31.
6. Hamer, A. J., Nicholson, S., Padfield, C. J.: Spontaneous rupture of the bladder in interstitialis cystitis. J. Urol., 69, 1992, 101.
7. Hanno, P., Staskin, D. R., Krane, R. J., Win, A.: Interstitial cystitis. New York, Springer-Verlag, 1990, 153 - 156.
8. Chen, T. F., Molyneaux, A. J., Doyle, P. T.: "Interstitial ureteritis": a rare cause of bilateral hydronefrozis. J. Urol., 70, 1991, 691 - 693.
9. Kisman, O. K., Lycklama a Nijeholt, A. A., van Krieken, J. H.: Mast cell infiltration in intestine used for bladder augmentation in interstitial cystitis.
10. Neal, D. E., Dilworth, J. P., Keack, M. B.: Tamm - Hosrall autoantibodies in interstitial cystitis. J. Urol., 145, 1991, 37 - 39.
11. Nurse, D. E., Parry, J. R., Mundy, A. R.: Problems in the surgical treatment of interstitial cystitis.
12. Hanuš, T., Zámečník, L., Janský, M.: Intersticiální cystitida. Rozhl. Chir., 75, 1996, 607 - 611.