

## **Sessione 2 PERCORSO DIAGNOSTICO: Epididimiti e prostatiti**

### **ABSTRACT**

#### **“ LE PROSTATITI ACUTE e CRONICHE “**

Vittorio Magri<sup>a</sup>, Gianpaolo Perletti<sup>b</sup>

a, Azienda Ospedaliera Istituti Clinici di Perfezionamento, Ambulatorio Territoriale di Urologia ed Ecografia Urologica, Milano.

b, Università degli Studi dell'Insubria, Laboratorio di Tossicologia e Farmacologia, Busto A/Varese.

**www.prostatite.info**

### **EPIDEMIOLOGIA**

I termini prostatite cronica batterica (CPB), e prostatite cronica/sindrome dolorosa pelvica cronica (CP/CPPS), descrivono un gruppo di patologie caratterizzate da sintomi di fastidio-dolore a livello pelvico, genitale e sovrapubico, spesso associati a sintomi urinari e a disfunzione sessuale.

Sono le patologie più frequentemente diagnosticate nella fascia d'età inferiore ai 50 anni, e rappresentano circa l'8% delle cause di visita urologica (1).

Dati di letteratura indicano che l'incidenza delle prostatiti nella popolazione varia tra il 4 e il 14% (2-5), e che il 50% degli uomini nel corso della vita presenta sintomi riconducibili ad alterazioni della ghiandola prostatica (6).

E' certo che, in seguito ad un primo episodio di prostatite, la probabilità di manifestazione di episodi successivi è elevata, ed oscilla tra il 20% e 50%, al crescere dell'età dei pazienti (7).

In Europa, la prevalenza stimata delle CPPS è pari all' 11%; in Italia raggiunge il 13.8% (8).

Poche sono le evidenze scientifiche relative a questa patologia ad alto impatto sociale; a causa di ciò, la diagnosi e la terapia della malattia sono ritenute ancora inadeguate.

### **CLASSIFICAZIONE**

Negli anni '60, Meares e Stamey (9) introdussero un importante metodo diagnostico per identificare e localizzare le infezioni delle basse vie urinarie, e conseguentemente razionalizzare la terapia antibatterica.

Il "four-glass test" (test dei quattro bicchieri) consiste nella raccolta di quattro diversi campioni: le urine primo mitto (VB1), quelle del getto intermedio (VB2), il secreto prostatico dopo massaggio prostatico (EPS), le urine post-massaggio prostatico (VB3).

La determinazione di patogeni o la presenza di un elevato numero di leucociti nei diversi campioni raccolti, possono essere utilizzate per una diagnosi differenziale di uretrite o prostatite. Inizialmente adottato con grande entusiasmo, il test è stato progressivamente abbandonato dalle successive generazioni di urologi prevalentemente per difficoltà tecniche ed organizzative.

Nel 1995 i National Institutes of Health (NIH-NIDDK [National Institute of Diabetes and Digestive and Kidney Diseases]) hanno proposto una nuova classificazione clinica-microbiologica delle prostatiti, accettata e utilizzata a livello internazionale (10):

**\*Categoria I (Prostatite acuta batterica, ABP)**

Infezione acuta della ghiandola prostatica.

**\*Categoria II (Prostatite cronica batterica, CBP)**

Infezione cronica e ricorrente della ghiandola prostatica, con iperpiressia e sintomatologia dolorosa

frequentemente associata a disturbi della minzione e disfunzioni della sfera sessuale.

#### **Categoria IIIa (Sindrome dolorosa pelvica cronica infiammatoria, CPPS)**

Stato infiammatorio cronico della prostata con presenza di un elevato numero di leucociti nel secreto, prostatico nell'urina o nello sperma dopo massaggio prostatico. Presenta una sintomatologia simile a quella osservata nella categoria II, in assenza di una dimostrata infezione batterica.

#### **\*Categoria IIIb (Sindrome dolorosa pelvica cronica non infiammatoria, CPPS)**

Stato infiammatorio cronico della prostata con presenza di un basso numero di leucociti nel secreto prostatico, nell'urina o nello sperma dopo massaggio prostatico. Presenta una sintomatologia simile a quella osservata nella categoria II, in assenza di una dimostrata infezione batterica.

#### **\*Categoria IV (Prostatite infiammatoria asintomatica, AIP)**

Presenza di leucociti e/o batteri nel secreto prostatico, nell'urina e nello sperma dopo massaggio prostatico. Asintomatica.

### **DIAGNOSI e FOLLOW-UP**

Per la diagnosi della prostatite cronica batterica è essenziale effettuare un'indagine microbiologica basata sulla coltura di campioni urinari e di secreto prostatico, finalizzata alla localizzazione del focolaio di infezione (test di Meares e Stamey). Nella nostra pratica clinica, riteniamo che l'aggiunta al test di Meares-Stamey di colture da tampone uretrale e da campioni di liquido seminale (eiaculato totale) aumenti la sensibilità e la specificità dell'indagine microbiologica (11).

Data l'importanza della sintomatologia dolorosa e degli accertamenti microbiologici, al paziente con sospetta prostatite cronica viene proposto un protocollo diagnostico in stretta conformità con le linee guida contenute nel consenso internazionale di Giessen del 2002 (12).

In particolare, i pazienti prima di un possibile trattamento medico vengono sottoposti alle seguenti indagini:

-Anamnesi, Esame obiettivo con valutazione neurologica del pavimento pelvico ed esplorazione rettale, Questionari:

NIH-CPSI, IIEF, IPSS, PEDT, UPOINT

-PSA-R, TSH-R

-Uroflussimetria (con valutazione ecografica per via sovrapubica del residuo vescicale dopo la prima minzione e calcolo della percentuale di svuotamento vescicale)

-Ecografia pelvica per via sovrapubica e transrettale

-Accertamenti Microbiologici (tampone uretrale, Test secondo Meares e Stamey, Esame batterioscopico e microbiologico dell'eiaculato totale)

Il follow-up è in funzione della categoria di prostatite in esame; nelle forme croniche batteriche, oltre alle indagini clinico-diagnostiche, è associato il controllo microbiologico.

## **OPZIONI TERAPEUTICHE**

### **Prostatite acuta batterica**

Le prostatiti acute sono chiaramente associate ad un'infezione della ghiandola prostatica da parte di un microrganismo uropatogeno. Il trattamento si basa sulla somministrazione di antibiotici, che può differenziarsi a seconda della natura del patogeno infettante. Inizialmente, la somministrazione empirica di alte dosi di antibiotici battericidi, come le penicilline ad ampio spettro o le cefalosporine di terza generazione, associate anche con aminoglicosidi, è necessaria fino alla scomparsa della febbre e di altri sintomi a livello sistemico. Dopo tale miglioramento, è possibile passare ad una terapia orale di alcune settimane con farmaci quali i fluorochinoloni (*'switch therapy'*). In presenza di un modesto residuo vescicale dopo minzione e di una sintomatologia disurica, è utile associare un farmaco alfa-litico.

### **Prostatite cronica batterica**

La localizzazione di batteri o altri microrganismi patogeni giustifica l'utilizzo come prima scelta di una terapia antibiotica. In base alla sensibilità del microorganismo infettante, il nostro protocollo terapeutico propone come antibatterico di base un fluorochinolone a spettro allargato (solitamente ciprofloxacina/o levofloxacina), cui viene associato un macrolide (solitamente azitromicina) (13-15). L'associazione di quest'ultimo al fluorochinolone è considerata particolarmente favorevole; dati di letteratura mostrano che i macrolidi sono caratterizzati da un'ottima penetrazione a livello prostatico(16), da spiccata attività nei confronti dei batteri gram-positivi, di micoplasmi e di Chlamydia, e dalla capacità di inibire la formazione di biofilm, costituiti da colonie batteriche annidate all'interno di matrici polisaccaridiche.

La persistenza dei *biofilm* batterici a livello prostatico, e la loro resistenza a concentrazioni di antibiotici che raggiungono o superano le MIC in vitro, è ritenuta essere la principale causa delle recidive e delle persistenze nelle prostatiti di tipo II. I macrolidi sono stati recentemente suggeriti da esperti internazionali quali antibiotici da impiegarsi per il trattamento delle prostatiti croniche batteriche (15,17).

Prima dell'avvento dei moderni fluorochinoloni, l'associazione sulfametossazolo-trimetoprim era considerata la terapia di prima scelta delle prostatiti croniche batteriche. Anche se i livelli di eradicazione microbiologica sono meno soddisfacenti di quelli ottenuti con i fluorochinoloni, questa opzione terapeutica è ancora valida in caso di chemoresistenze verso questi farmaci, o per terapie soppressive a lungo termine e a basso dosaggio, in caso di mancata risposta alle terapie di primo livello.

Alcuni studi documentano un effetto positivo dei farmaci alfa-bloccanti in associazione con la terapia antibiotica (18). Se il paziente presenta sintomi di tipo ostruttivo, un abbassamento del flusso massimo di urina ed un residuo di urina post-minzione, l'aggiunta dell'alfa-bloccante è una giustificata scelta terapeutica. L'associazione antibiotici-alfa-bloccanti è stata recentemente inclusa tra le raccomandazioni per il trattamento delle prostatiti croniche batteriche (14).

La terapia di associazione può comprendere un farmaco ad attività antinfiammatoria a livello prostatico. Tale protocollo, descritto in letteratura, è stato definito "delle tre 'A': Antibatterico, Antinfiammatorio, Alfa-bloccante" (19). Dato che la terapia prevede un periodo di somministrazione prolungato (4-6 settimane, con possibilità di ripetere un secondo ciclo di trattamento), si preferisce adottare farmaci che, se somministrati per lunghi periodi, non causano effetti indesiderati a livello gastrico. Inoltre, si preferisce evitare l'associazione con antinfiammatori non-steroidi, data la possibile influenza sulla soglia convulsiva del soggetto. E' stato infatti dimostrato che l'interazione ciprofloxacina-FANS può esercitare un'azione inibitoria sulla formazione di GABA, che potrebbe portare ad un'eccessiva stimolazione del sistema nervoso centrale (20). Da dati di letteratura, gli estratti di *Serenoa repens* mostrano un profilo antinfiammatorio a livello prostatico (21,22,) e possono per questo somministrati in terapia di associazione. E' inoltre possibile, per integrare la loro attività antinfiammatoria con un effetto antiossidante, l'integrazione con supplementi attivi a livello della ghiandola prostatica (licopene, selenio, ecc.).

### **Sindrome dolorosa pelvica cronica, infiammatoria**

Nonostante le prostatiti di categoria III secondo la classificazione NIH siano per definizione abatteriche, è descritto in letteratura come in numerosi casi la somministrazione di farmaci antibatterici abbia prodotto un miglioramento significativo della sintomatologia. Ciò è stato imputato a possibili proprietà antinfiammatorie intrinseche ai fluorochinoloni, ma è probabile che l'effetto favorevole della terapia antibatterica sia dovuto alla eradicazione di patogeni di difficile caratterizzazione o isolamento con le tecniche convenzionali.

L'impiego di farmaci antibatterici è stato recentemente raccomandato in letteratura per la terapia delle prostatiti croniche di categoria IIIa (17, 90) per periodi variabili tra le 2 e le 4 settimane. Agli antibatterici si possono associare, come nel caso delle prostatiti batteriche croniche, farmaci alfa-bloccanti e antinfiammatori. Il trattamento può avere durata variabile. Va ricordato che, per l'eziologia di difficile identificazione e per la complessità delle manifestazioni sintomatologiche, le sindromi dolorose pelviche croniche possono non essere caratterizzate da un soddisfacente successo terapeutico; in queste patologie l'obiettivo primario resta pertanto l'attenuazione dei sintomi e il miglioramento della qualità della vita.

**Sindrome dolorosa pelvica cronica, non infiammatoria**

Associazione farmaci alfa-bloccanti a fitoterapici e/o supplementi.

**Prostatite infiammatoria asintomatica**

Per definizione i pazienti classificati in questa categoria non presentano nessun tipo di sintomo. La diagnosi è effettuata sulla base di esami istologici o microbiologici. A nostro avviso, una terapia medica antibatterica o di associazione può essere giustificata nei pazienti che presentano elevati livelli di PSA e/o la presenza di microrganismi uropatogeni a livello prostatico. E' stato dimostrato che in alcuni pazienti la terapia medica, riducendo i valori di PSA, può contribuire alla riduzione del numero di biopsie prostatiche (24).

.  
.  
.

**BIBLIOGRAFIA**

- 1)Nickel JC. Can J Urol 2000;7:1901
- 2)Collins MM et al. J Urol 1998;159:1224
- 3)Nickel JC et al. J Urol 2001;165:842
- 4)Mehik A et al. BJU Int 2000;86:443
- 5)Rizzo el al. BJU Int 2003;92:995-959
- 6)Stewart C-Ed. Emergency Medical Clinics of North America: Philadelphia, WB saunders, 1985, vol 6:391-402
- 7)Schaeffer AJ. Eur Urol Suppl 2003; 2:5-10
- 8)Bartoletti R et al. J Urol 2007;178:2411-5
- 9)Stamey TA. Prostatitis. J R Soc Med 1981;74:22-40
- 10)Krieger JN, Nyberg L,Jr, Nickel JC. JAMA 1999;282:236-7
- 11)Magri V, et al.AJA 2009;11461-77
- 12)Nickel JC. World J Urol 2003;21:75-81
- 13)Magri V et al. Int J Antimicrob Agents 2007;29:549-56
- 14)Magri V, et al.AJA 2011;819-27
- 15)Perletti G, et Al.Moil.Med.Rep.
- 16)Wagenlehner FM, Naber KG. Expert Rev Anti Infect Ther 2003;1:275-278
- 17)Wagenlehner FM, et al. Expert Opin Pharmacother 2007;8:1667-74
- 18)Barbalias GA et al. J Urol 1998;159:883-887
- 19)Nickel JC. BJU Int 2004;94:1230-1233
- 20)Nobili A et al. Aggiornamento Medico 2007;31:312-314
- 21)Vela Navarrete R et al. Eur Urol 2003;44:549-55
- 22)Paubert-Braquet M et al. Leukot Essent Fatty Acids 1997;57:299-304
- 23)Nickel JC. Int J Antimicrob Agents 2007; Suppl 1:S112-6
- 24)Magri V et al., Arch Ital Urol Androl 2007;79:84-92