

# Estrogeni, IPB e sindrome dolorosa pelvica cronica

De Rose AF. Estrogens, IPB and chronic pelvic pain syndrome. *Trends Med* 2006; 6(4):300-302.

© 2006 Pharma Project Group srl

✉ **Aldo Franco De Rose**  
Clinica Urologica "Luciano Giuliani"  
Via Donato Somma 77/9  
16167 Genova

Le malattie benigne a carico della ghiandola prostatica costituiscono una delle cause più frequenti di consulenza urologica. Nella maggior parte dei casi, quale che sia l'esatta natura dell'affezione, o la componente preponderante (infettiva, infiammatoria, ostruttiva etc), il paziente presenta un quadro sintomatologico ampiamente sovrapponibile, con segni prevalenti a carico delle basse vie, sia di natura urinaria sia sessuali: negli ultimi anni questa sintomatologia, presente in vario grado in tutte le malattie benigne della prostata, è stata descritta come LUTS (Lower Urinary Tract Symptoms), senza però individuare alcuna etiologia specifica<sup>1-3</sup>.

Nel maschio adulto è riconosciuta da oltre 30 anni una sindrome cronica, caratterizzata da disturbi urinari (disuria, urgenza etc) e sessuali (eiaculazione dolorosa, azospermia etc), presenti in varia percentuale e con diversa gravità, ma con un sintomo prevalente su tutti: il dolore pelvico<sup>4</sup>. Questa condizione è stata recentemente inquadrata in letteratura con il termine di Sindrome da Dolore Pelvico Cronico (Chronic Pelvic Pain Syndrome - CPPS-), un sottotipo della Prostatite Cronica Abatterica (PCA)<sup>5,6</sup>. Poiché per molti anni sono ricadute sotto la dizione di prostatite cronica entità cliniche oggi ritenute differenti per etiologia e prognosi, in tabella 1 è riportata la classificazione convenzionale e quella auspicata dalla conferenza internazionale dei National Institute of Health<sup>7</sup>.

Nella dizione aggiornata di CPPS ricadono quindi sia le prostatiti croniche abatteriche infiammatorie (tipo IIIa), sia le prostatiti abatteriche con modesta o nulla componente infiammatoria (tipo IIIb). Il coinvolgimento diretto della prostata nella CPPS è stato ampiamente documentato, per quanto non siano tuttora escluse alterazioni funzionali del collo vescicale, dello sfintere preprostatico e, più in generale del complesso uretro-prostatico-vescicale, con possibile reflusso urinario nel parenchima prostatico<sup>8,9</sup>. Nell'etiopatogenesi della CPPS sono state anche ipotizzate altre cause (o concause) di natura autoimmune, post-infettiva o genetica<sup>10</sup>.

## CPPS ed Ipertrafia Prostatica Benigna: un substrato comune?

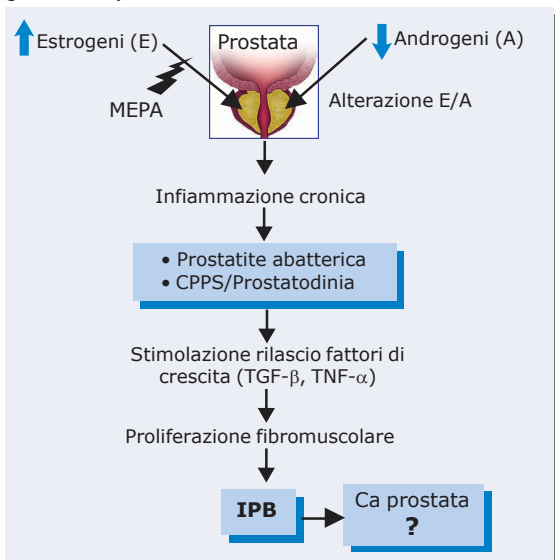
In questo contesto ci interessa esaminare le possibili relazioni esistenti fra Sindrome da Dolore Pelvico Cronico ed ipertrofia prostatica benigna (IPB), una condizione di frequente riscontro nel maschio adulto e con prevalenza crescente con l'età. L'ipotesi che le due condizioni possano condividere alcuni fattori etiologici è suffragata dall'ampia sovrapposizione della sintomatologia, spesso indistinguibile, e dalla comunanza di taluni reperti anatomopatologici, in modo particolare la proliferazione a livello prostatico della componente fibromuscolare<sup>3,5,11</sup>.

La CPPS si sviluppa, analogamente all'IPB, nell'adulto e tende ad aumentare con l'età. E' noto che con l'invecchiamento si assiste ad una diminuzione del testosterone (T) circolante ed all'aumento del rapporto estrogeni/androgeni (E/A) con conseguente diminuzione delle concentrazioni di diidrotestosterone (DHT) nell'epitelio prostatico; a questo viraggio ormonale si associa parallelamente un incremento delle concentrazioni di estrogeni (estradiolo ed estrone) nello stroma ghiandolare<sup>12</sup>. Un altro aspetto dotato di valenza fisiopatologica che sembra accomunare le due condizioni è la gestione

**Tabella 1.** Classificazione e nomenclatura delle prostatiti.

Classica (Drach 1978 <sup>4</sup> )	Attuale (NIH 1995 <sup>7</sup> )
Prostatite acuta batterica	<b>Tipo I:</b> Prostatite acuta batterica
Prostatite cronica batterica	<b>Tipo II:</b> Prostatite cronica batterica
Prostatite cronica non batterica (Infezione non dimostrabile)	<b>Tipo IIIa:</b> Sindrome da Dolore Pelvico Cronico Infiammatorio (ICPPS); la ICPPS è caratterizzata da spiccata componente infiammatoria; l'infiammazione (leucociti ed elevate concentrazioni di citochine infiammatorie nell'eiaculato) è quindi criterio diagnostico, indipendentemente dalla presenza degli altri sintomi. <b>Tipo IIIb:</b> Sindrome da Dolore Pelvico Cronico Non Infiammatorio (NICPPS); assenza o paucità della componente infiammatoria
Prostatodinia (Infezione non dimostrabile)	<b>Tipo IV:</b> Prostatite infiammatoria asintomatica (o paucisintomatica)

**Figura 1.** Ruolo degli estrogeni nella patogenesi della CPPS e nell'IPB. La somministrazione di mepartricina, riducendo le concentrazioni plasmatiche di estrogeni e ripristinando il rapporto fisiologico E/A, contribuisce alla riduzione dell'inflammatione subclinica e quindi al mantenimento dell'omeostasi endocrina della ghiandola prostatica.



vascolare registrata in corso di prostatite (sia acuta che cronica)<sup>13-15</sup>. Nella CPPS l'esistenza di una condizione di infiammazione subclinica è confermata dalla comparsa in quantità rilevante di numerosi marker infiammatori, in modo particolare IL-10, mieloperossidasi e TGF- $\beta$ <sup>16,17</sup>. La presenza di una spiccata componente infiammatoria nella CPPS è evidenziabile anche sotto il profilo clinico, sia all'esplorazione digitorettale della ghiandola (calda e dolente) sia per la presenza di leucociti e macrofagi nell'ejaculato e nel liquido da massaggio prostatico<sup>18,19</sup>. L'infiammazione è un processo parzialmente estrogeno-dipendente e si può ipotizzare che l'aumentato tono estrogenico conseguente allo sbilanciamento del rapporto E/A presente nella prostata dell'anziano diriga e/o moduli in senso sfavorevole i fenomeni di permeabilità, edema e congestione tipica della prostatite. Qualora l'infiammazione assuma connotati cronici sono ipotizzabili, ed in parte sono state dimostrate, alterazioni della matrice extracellulare con aumentata produzione di fattori di crescita e loro alterate interazioni con la matrice medesima<sup>20</sup>. In tabella 2 sono riassunti i principali effetti degli estrogeni sulla

**Tabella 2.** Effetti degli estrogeni sul tessuto prostatico (Dati da Coffey 2001<sup>21</sup>).

- Incremento sensibile del volume prostatico (400%) se somministrati congiuntamente a DHT
- Riduzione dell'apoptosi
- Blocco della funzione epiteliale
- Ossidazione del DNA cellulare
- Attività pro-infiammatoria
- Alterazione della mitosi (microtubuli)

prostata. In questo senso, la presenza di infiammazione cronica può costituire il ponte fra CPPS ed IPB in un *continuum* che dalla prostatite acuta si concretizza nella proliferazione fibromuscolare tipica dell'IPB (figura 1).

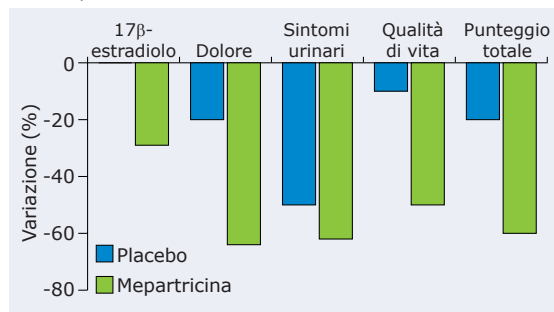
## Mepartricina nella CPPS e nell'IPB

I meccanismi fisiopatologici descritti in figura 1, per quanto non tutti sperimentalmente provati, sono ben suffragati e fra loro coerenti. Questi meccanismi sembrano inoltre confermati dagli effetti benefici, su entrambe le patologie (CPPS ed IPB), di farmaci in grado di ridurre le concentrazioni circolanti ed intraprostatiche di estrogeni e, quindi, di ripristinare un corretto rapporto E/A. Nel corso degli anni le prostatiti non batteriche sono state trattate con una pleora di farmaci e procedure, sempre con risultati complessivamente deludenti<sup>22</sup>.

Sulla base delle considerazioni fisiopatologiche summenzionate, più recentemente sono stati condotti studi con mepartricina, un chelante degli steroli intestinali che, benché privo di effetti ormonali diretti, è in grado di ridurre le concentrazioni circolanti e soprattutto quelle intraprostatiche di estrogeni, con una riduzione concomitante della densità recettoriale<sup>23,24</sup>. In uno studio condotto da Lotti e collaboratori, la mepartricina ha ridotto sensibilmente le concentrazioni plasmatiche di estrogeni in pazienti con IPB<sup>25</sup>. In studi randomizzati in pazienti con CPPS, la somministrazione di mepartricina (40 mg/die) per 60 giorni ha dimostrato di ridurre il dolore spontaneo e quello alla palpazione rettale, la frequenza minzionale (diurna e notturna) e soprattutto il volume prostatico (-14.6% vs placebo)<sup>26</sup>. Risultati analoghi sono stati ottenuti, in associazione a trattamento antibiotico, anche in pazienti con prostatite batterica, evidenziando i positivi effetti antinfiammatori ed antiedemigeni della molecola<sup>27</sup>.

Più recentemente, il nostro gruppo ha valutato gli effetti del trattamento con mepartricina (40 mg/die x 60 gg) in 26 pazienti giovani (età media 33 anni) affetti da CPPS<sup>28</sup>. Al termine dello studio si è osservata una riduzione significativa delle concentrazioni plasmatiche di 17 $\beta$ -estradiolo (ma non di T, LH ed FSH), con concomitante e sensibile riduzione della sintomatologia (figura 2).

**Figura 2.** Effetti del trattamento con mepartricina in pazienti con CPPS infiammatoria (categoria IIIa) o non infiammatoria (categoria IIIb). (Dati da De Rose et al 2004<sup>28</sup>).



## Prospettive

Sulla base di numerosi riscontri istopatologici, morfologici e farmacologici, si può ipotizzare l'esistenza di un substrato patogenetico comune che lega fra loro la prostatite, sin dalle fasi più precoci (anche batteriche), l'ipertrofia prostatica benigna e, forse, il carcinoma prostatico<sup>29,30</sup>. L'elemento comune sembra essere ascrivibile alla presenza di una componente infiammatoria subclinica a carico della ghiandola prostatica, condizione molto probabilmente sostenuta da un errato rapporto E/A sin dall'età giovanile o a stimoli non ancora ben identificati.

## Bibliografia

1. Drach GW. Prostatitis and prostatodynia: their relationship to benign prostatic hypertrophy. *Urol Clin North Am* 1980; 7:79-88.
2. Forrest JB, Schmidt S. Interstitial cystitis, chronic nonbacterial prostatitis and chronic pelvic pain syndrome in men: a common and frequently identical clinical entity. *J Urol* 2004; 172(6 Pt 2):2561-2562.
3. Nickel JC. The overlapping lower urinary tract symptoms of benign prostatic hyperplasia and prostatitis. *Curr Opin Urol* 2006; 16:5-10.
4. Drach GW, Meares EM, Fair WR, et al. Classification of benign disease associated with prostatic pain: prostatitis or prostatodynia? *J Urol* 1978; 120: 266-272.
5. Krieger JN, Ross SO, Deutsch L. The NIH Consensus concept of chronic prostatitis/chronic pelvic pain syndrome compared with traditional concepts of nonbacterial prostatitis and prostatodynia. *Curr Urol Rep* 2002; 3:301-306.
6. Habermacher GM, Chason JT, Schaeffer AJ. Prostatitis/chronic pelvic pain syndrome. *Annu Rev Med* 2006; 57:195-206.
7. National Institute of Health. Executive Summary: Chronic Prostatitis Workshop, December 1995. Bethesda, MD. Accessible at [www.niddk.nih.gov/health/urolog/pubs/](http://www.niddk.nih.gov/health/urolog/pubs/).
8. Hruz P, Danuser H, Studer UE. Non-inflammatory chronic pelvic pain syndrome can be caused by bladder neck hypertrophy. *Eur Urol* 2003; 44:106-110.
9. Dellabella M, Milanese G, Muzzonigro G. Correlation between ultrasound alterations of the preprostatic sphincter and symptoms in patients with chronic prostatitis-chronic pelvic pain syndrome. *J Urol* 2006; 176(1):112-118.
10. Pontari MA, Ruggieri MR. Mechanisms in prostatitis/chronic pelvic pain syndrome. *J Urol* 2004; 172:839-845.
11. Collins MM, Stafford RS, O'Leary MP, et al. Distinguishing chronic prostatitis and benign prostatic hyperplasia symptoms: results of a national survey of physician visits. *Urology* 1999; 53(5):921-925.
12. Krieg M, Nass R, Tunn S. Effect of aging on endogenous level of 5 alpha-dihydrotestosterone, testosterone, estradiol, and estrone in epithelium and stroma of normal and hyperplastic human prostate. *J Clin Endocrinol* 1993; 77: 375-381.
13. Cho IR, Keener TS, Nghiem HV, et al. Prostate blood flow characteristics in the chronic prostatitis/pelvic pain syndrome. *J Urol* 2000; 163:1130-1133.
14. Mehik A, Hellstrom P, Lukkarinen O, et al. Increased intraprostatic pressure in patients with chronic prostatitis. *Urol Res* 1999; 27:277-279.
15. Mehik A, Leskinen MJ, Hellstrom P. Mechanisms of pain in chronic pelvic pain syndrome: influence of prostatic inflammation. *World J*

La disponibilità quindi di una molecola, come la mepartricina, che pur priva di effetti ormonali diretti è in grado di ridurre le concentrazioni plasmatiche (e forse intraprostatiche) di estrogeni, si configura come una delle poche *targeted therapy* attualmente disponibili ed in grado di agire su una delle cause primarie della CPPS. Studi clinici disegnati *ad hoc* e di dimensioni adeguate sarebbero oltremodo auspicabili per verificare la capacità di tale molecola, somministrata per lunghi periodi, di modificare la storia clinica della CPPS e prostrarne il potenziale decorso verso l'IPB e, forse, il carcinoma della prostata. **TM**

*Urol* 2003; 21:90-94.

16. Alexander RB, Ponniah S, Hasday J, et al. Elevated levels of proinflammatory cytokines in the semen of patients with chronic prostatitis/chronic pelvic pain syndrome. *Urology* 1998; 52(5):744-749.
17. Nadler RB, Koch AE, Calhoun EA, et al. IL-1beta and TNF-alpha in prostatic secretions are indicators in the evaluation of men with chronic prostatitis. *J Urol* 2000; 164:214-218.
18. Krieger JN, Ross SO, Deutsch LA, et al. Counting leukocytes in expressed prostatic secretions from patients with chronic prostatitis/chronic pelvic pain syndrome. *Urology* 2003; 62:30-34.
19. Magri V, Cariani L, Bonamore R, et al. Microscopic and microbiological findings for evaluation of chronic prostatitis. *Arch Ital Urol Androl* 2005;77:135-138.
20. Robinette CL. Sex-hormone induced inflammation and fibromuscular proliferation in the rat lateral prostate. *Prostate* 1988; 12:271-286.
21. Coffey DS. Similarities of prostate and breast cancer: evolution, diet and estrogens. *Urology* 2001; 57 (Suppl. 4A):31-38.
22. Potts JM. Therapeutic options for chronic prostatitis/chronic pelvic pain syndrome. *Curr Urol Rep* 2005; 6:313-317.
23. Shakoutou S, Bandoh K, Yoshinaka Y, et al. Effects of mepartricin, a polyene macrolide agent, on fecal excretion and serum concentration of estrogen and number of prostatic estrogen receptors in immature rats. *Prostate* 1999; 38:17-27.
24. Yoshinaka Y, Kobayashi H, Kirihara J, et al. Effects of mepartricin (S-160) on spontaneous canine benign prostatic hyperplasia. *Eur Urol* 2000; 37:428-435.
25. Lotti T, Mirone V, Prezioso D, et al. Observation on some hormone fraction in patients with benign prostatic hyperplasia treated with mepartricin. *Curr Ther Res* 1988; 44:402-409.
26. Cavallini G. Mepartricin in the treatment of male pelvic pain syndrome secondary to chronic nonbacterial prostatitis/prostatodynia. *Minerva Urol Nefrol* 2001; 53:3-7.
27. Saita A, Morgia G, Branchina A, et al. Mepartricina e prostatiti. Esperienza clinica e razionale d'impiego. *Minerva Urol Nefrol* 2001; 53:9-13.
28. De Rose AF, Gallo F, Giglio M, Carmignani G. Role of mepartricin in category III chronic nonbacterial prostatitis/chronic pelvic pain syndrome: a randomized prospective placebo-controlled trial. *Urology* 2004; 63:13-16.
29. Leskinen MJ, Rantakokko-Jalava K, et al. Negative bacterial polymerase chain reaction (PCR) findings in prostate tissue from patients with symptoms of chronic pelvic pain syndrome (CPPS) and localized prostate cancer. *Prostate* 2003; 55:105-110.
30. Roberts RO, Bergstralh EJ, Bass SE, et al. Prostatitis as a risk factor for prostate cancer. *Epidemiology* 2004; 15:93-99.