

La cystite interstitielle : éléments du diagnostic et place de l'examen histopathologique. A propos de 16 cas.

Interstitial cystitis: elements of diagnosis and place of histopathological examination. About 16 cases.

Selma Chaieb¹, Sarra Mestiri¹, Khaireddine Bouassida², Mehdi Jmour², Ali-Tahar Mosbah², Moncef Mokni¹

1- Laboratoire d'anatomie et cytologie pathologique, CHU Farhat Hached Sousse- Faculté de Médecine Ibn El Jazzar- Sousse

2- Service d'urologie- CHU Sahloul, Faculté de Médecine Ibn El Jazzar- Sousse.

RÉSUMÉ

Introduction : La cystite interstitielle (CI) est rare et de diagnostic difficile. L'utilité diagnostique de la biopsie vésicale reste controversée.

But : Nous avons mené une étude rétrospective pour évaluer la fréquence de la CI, analyser sa présentation clinique et les données des examens paracliniques. Nous discutons les étapes et les critères du diagnostic, ainsi que la place de l'examen histopathologique pour le diagnostic.

Méthodes : Seize patients ayant une CI ont été suivis dans le Service d'Urologie du CHU Sahloul entre 1996 et 2013. Le diagnostic, évoqué sur l'histoire clinique, a été confirmé par les résultats des examens paracliniques : étude urodynamique, cystoscopie et biopsie vésicale.

Résultats : Six hommes (37,5%) et 10 femmes (62,5%), âgés en moyenne de 56 ans ont consulté pour des douleurs pelviennes et des troubles mictionnels évoluant en moyenne depuis deux ans avant le diagnostic. L'étude urodynamique a trouvé une compliance vésicale diminuée dans 13 cas et une instabilité vésicale dans neuf cas. La cystoscopie a objectivé une muqueuse inflammatoire chez 13 patients (81%). Sur le plan histologique, la forme ulcéreuse classique représentait 50% des cas. Le nombre de mastocytes était élevé au niveau de la muqueuse et de la musculature dans 12 cas, tant dans les formes classiques que dans les formes non ulcéreuses.

Conclusion : La CI reste un diagnostic d'élimination. Les patients sont sélectionnés en fonction des symptômes après exclusion des affections de présentation similaire. La biopsie vésicale est nécessaire pour la confirmation du diagnostic et la classification de la maladie.

Mots-clés

Cystite interstitielle, syndrome de la vessie douloureuse, ulcère de Hunner, cystoscopie, biopsie vésicale, examen histopathologique.

SUMMARY

Background: Interstitial cystitis (IC) is a rare disease of difficult diagnosis. The diagnostic utility of histopathological examination of bladder biopsy remains controversial.

Aim: We conducted a retrospective study to assess the frequency of interstitial cystitis, to analyze its clinical presentation and the data from the paraclinical examinations. We discuss the steps and criteria of diagnosis, as well as the place of histopathological examination for diagnosis.

Methods: Sixteen patients diagnosed with IC were followed in the Urology Department of the Sahloul University Hospital between 1996 and 2013. The diagnosis was suggested by clinical history and confirmed on the basis of clinical symptoms and results of the paraclinical explorations: urodynamic assessment, cystoscopy and bladder biopsy.

Results: Six men (37.5%) and ten women (62.5%), with an average age of 56 years complained of pelvic pain and urination disorders for two years on average before the diagnosis. The urodynamic study found decreased bladder compliance in 13 cases and bladder instability in nine cases. Cystoscopy demonstrated inflammatory mucosa in 13 patients (81%). Histologically, the classic ulcerative form accounted for 50% of the cases. The number of mast cells was high in both the mucosa and the muscular in 12 cases, both in the classical and non-ulcerative forms.

Conclusion: The IC remains a diagnosis of exclusion. The first line of diagnosis is patient selection based on symptoms and an exclusion of diseases with similar presentation. Vesical biopsy is useful for confirmation and classification of the disease.

Key-words

Interstitial cystitis, bladder pain syndrome, Hunner ulcer, cystoscopy, bladder biopsy, histopathologic examination

INTRODUCTION

La cystite interstitielle (CI) est une affection rare et invalidante, caractérisée par une inflammation chronique de la vessie, responsable de douleurs pelviennes et de pollakiurie (1). Ses mécanismes étiopathogéniques restent mal connus.

En 1987, le National Institute of Health (NIH) a établi des critères de diagnostic de la CI (2). En 2002, la Société internationale de continence (ICS) a remplacé la terminologie « cystite interstitielle » par « cystite interstitielle/syndrome de la vessie douloureuse » (CI/SVD) (3). En 2005, l'European Society for the Study of Interstitial Cystitis (ESSIC) l'a définie comme un syndrome associant « des douleurs sus-pubiennes en relation avec le remplissage vésical, accompagnées d'autres symptômes tels qu'une pollakiurie diurne et nocturne, en l'absence d'infection urinaire ou d'autres affections prouvées » (4).

Le diagnostic de CI doit être suspecté sur les données cliniques et confirmé sur la combinaison des résultats des examens complémentaires, dont le principal but est d'écartier d'autres pathologies. Aucun test pathognomonique n'est disponible. Le diagnostic de CI reste un diagnostic d'élimination (1).

A partir d'une série de 16 patients, nous discutons les caractéristiques épidémiologiques et clinicopathologiques des CI, les critères de son diagnostic et la place centrale de l'examen histopathologique des biopsies vésicales.

MÉTHODES

Critères d'inclusion et d'exclusion :

Seize patients ont été pris en charge pour CI dans le Service d'Urologie du CHU Sahloul de Sousse (Tunisie), du 1^{er} janvier 1996 au 31 Décembre 2013. Tous les cas répondaient aux critères d'inclusion établis par le NIH (National Institute of Health) (2) : ils présentaient un critère majeur et deux critères mineurs. Le critère majeur était la présence d'un ulcère de Hunner à l'examen microscopique. Les critères mineurs comprenaient les douleurs au remplissage vésical, soulagées par la miction, une pollakiurie diurne supérieure à huit fois par jour, des douleurs pelviennes, la présence de glomérulations à la cystoscopie et la perte de la compliabilité vésicale à la cystomanométrie.

Les patients âgés de moins de 18 ans ou n'ayant pas de pollakiurie nocturne, ou dont l'évolution de la symptomatologie était inférieure à neuf mois, ceux qui présentaient une pollakiurie diurne inférieure à huit fois par jour, ceux ayant présenté une cystite infectieuse ou une prostatite depuis moins de trois mois et ceux ayant des antécédents de cystite tuberculeuse, radique ou chimique, d'herpès actif, de néoplasie utérine, vaginale, urétrale, prostatique ou vésicale, de calculs, de diverticules urétraux ou d'infection génitale ont été exclus de l'étude.

Données cliniques et paracliniques:

L'âge, le sexe, les antécédents personnels de pathologie urogénitale, les signes fonctionnels urinaires et leur durée d'évolution avant le diagnostic et les données de l'examen physique ont été relevés dans les dossiers cliniques des patients. Les données des examens paracliniques comprenaient les paramètres biologiques, les données de l'échographie, de l'urétrocystographie rétrograde, de l'urographie intraveineuse, de l'étude urodynamique et de la cystoscopie et de l'examen histopathologique des biopsies vésicales.

RÉSULTATS

Données épidémiologiques :

En 18 ans, le nombre d'hospitalisations pour CI au service d'Urologie du CHU Sahloul de Sousse (Tunisie), variait de zéro à trois cas/an, dont neuf ont été diagnostiqués au cours des quatre dernières années. La prévalence était de 0,03% des hospitalisations en Urologie.

Données cliniques :

Les 16 patients étaient âgés en moyenne de 56 ans (36 à 83 ans). Dix patientes (62,5%) étaient des femmes.

Tous les patients se plaignaient de douleurs pelviennes diurnes et nocturnes, soulagées par la miction, d'une pollakiurie avec un nombre moyen de 21 mictions par jour (11 à 36) et d'impériosité mictionnelle. La pollakiurie était plus importante (jusqu'à 36 mictions/jour) dans les formes ulcéreuses de CI par rapport aux formes non ulcéreuses (jusqu'à 16 mictions/jour). Une hématurie terminale, épisodique et de faible abondance a été rapportée par trois patients de sexe masculin (19% des cas). Une douleur provoquée à la pression de l'hypogastre a été notée dans 11 cas (68,8%).

Données paracliniques :

L'étude cyto bactériologique des urines était négative chez tous les patients.

L'étude urodynamique, réalisée chez 13 patients (81%), a trouvé une diminution de la compliabilité vésicale dans 13 cas et une instabilité vésicale chez neuf patients (56%). Aucune anomalie de l'activité sphinctérienne n'a été observée.

L'échographie pelvienne, réalisée dans 12 cas (75%), a montré une dilatation du haut appareil urinaire dans un cas (6%), confirmée par l'urographie intraveineuse et une vessie à paroi épaissie dans quatre cas (25%).

L'urétrocystographie rétrograde, pratiquée chez neuf patients (56%), a objectivé un reflux vésico-urétral chez deux patients (12%), respectivement de grade III et IV, une vessie de capacité réduite dans quatre cas et un épaississement de la paroi vésicale dans deux cas. Aucun patient n'avait de résidu post-mictionnel.

La cystoscopie, pratiquée chez 16 patients (100%), a objectivé une muqueuse inflammatoire dans 13 cas (81%) et d'aspect normal dans trois cas (19%). L'inflammation était de siège trigonal dans cinq cas, latérale gauche chez un patient et circonférentielle dans sept cas. Les méats urétraux, vus chez 11 patients, étaient béants chez deux patients et d'aspect normal dans neuf cas.

Etude histopathologique :

La biopsie vésicale, réalisée chez tous les patients, a objectivé des lésions histologiques de sévérité variable.

La surface vésicale était intacte dans deux cas, polypoïde dans quatre cas, abrasée ou érodée dans huit cas et ulcérée dans six cas (figure 1), remplacée par un tissu de granulation jeune (figure 1). L'urothélium de surface était intact dans deux cas, desquamé dans huit cas, vacuolisé dans deux cas, en métaplasie malpighienne dans deux cas (figure 2). Le chorion était remanié par l'œdème (figure 2) et la congestion vasculaire dans 14 cas, avec une augmentation de la densité vasculaire dans 12 cas (figure 2). Des suffusions hémorragiques étaient présentes dans six cas. Un infiltrat inflammatoire chronique à prédominance lymphocytaire était présent dans tous les cas (figure 2),

comportant des polynucléaires éosinophiles et des mastocytes dans 10 cas et des amas lymphoïdes dans six cas. Les mastocytes ont été mis en évidence à la coloration à l'hématoxyline-éosine dans six cas de CI classique et dans quatre cas de CI non ulcéreuse (tableau 1). Leur présence était marquée dans huit cas, dépassant 10 mastocytes par champ au fort grossissement. La musculature était atrophiée dans six cas, hypertrophiée dans six cas, comportant un infiltrat inflammatoire chronique (figure 1) riche en mastocytes. Elle était dissociée par la fibrose dans quatre cas (figure 3). L'adventice comportait des filets nerveux hyperplasiques dans quatre cas (figure 4), entourés par de la fibrose dans un cas et par un infiltrat inflammatoire chronique dans quatre cas.

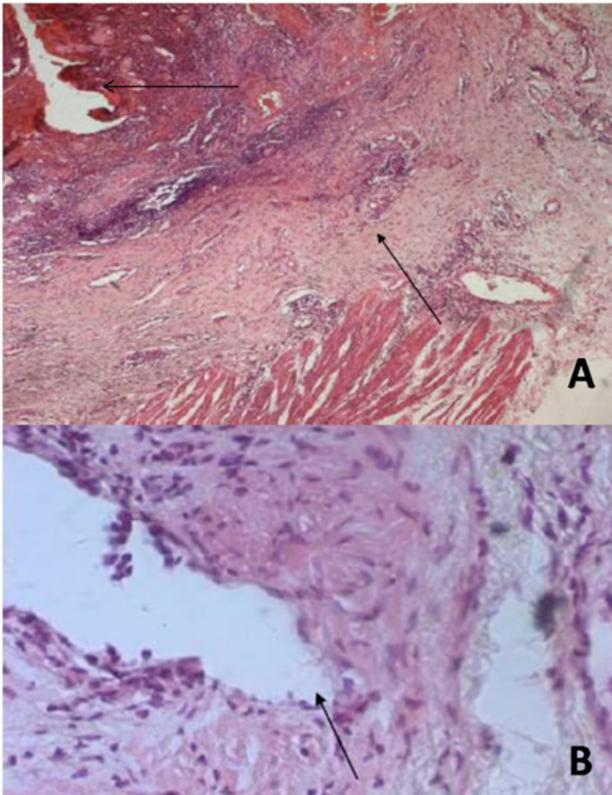


Figure 1 : A - H.E. x 40 : Muqueuse érodée avec un chorion et une musculature dissociées par la fibrose. B - H.E. x 400 : Ulcération atteignant la musculature, avec en regard un urothélium en voie de desquamation.

Tableau 1 : Densité en mastocytes au niveau de la paroi vésicale.

Densité en mastocytes	Siège	
	Chorion	Musculature
Elevée : > 10 mastocytes par CFG	8 cas	6 cas
Moderée : 3-10 mastocytes par CFG	2 cas	-
Faible : < 3 mastocytes par CFG	2 cas	-

CFG : champ au fort grossissement.

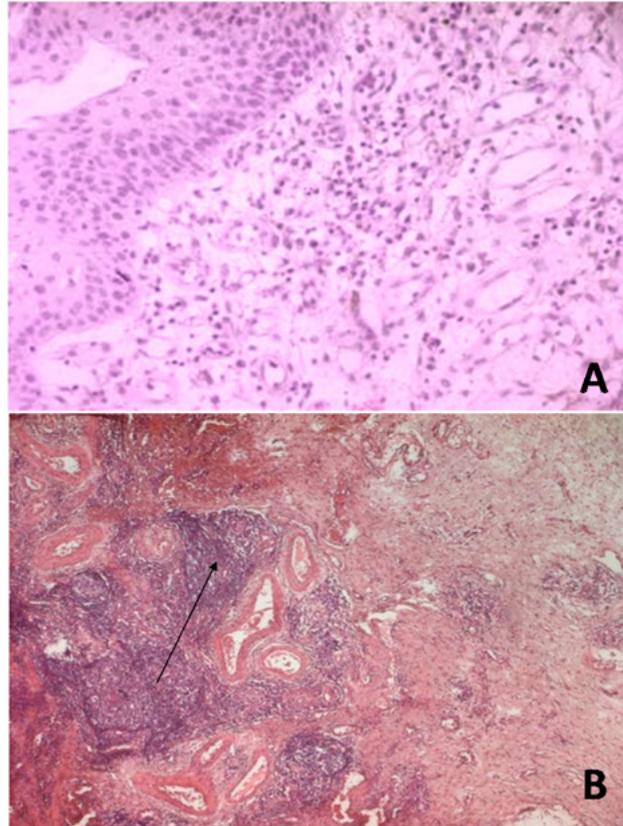


Figure 2 : A - H.E x 200 : Cystite interstitielle non ulcéreuse avec un urothélium en métaplasie malpighienne et un chorion oedémateux renfermant un infiltrat inflammatoire chronique. B - H.E. x 40 : Muqueuse vésicale renfermant un infiltrat inflammatoire

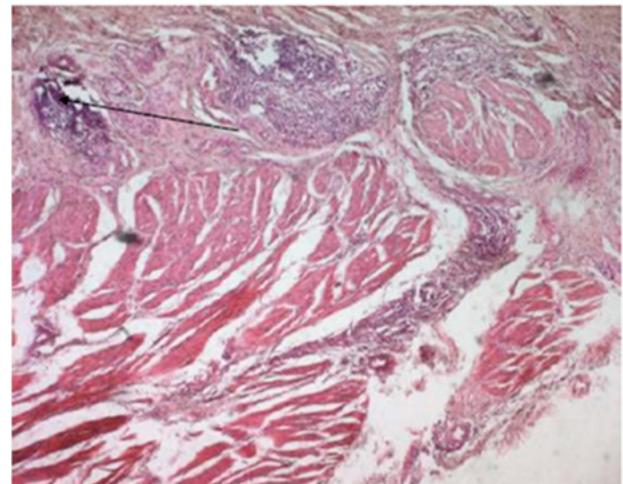


Figure 3 : H.E. x 40. Musculature dissociée par la fibrose mêlée à des amas lymphoïdes.

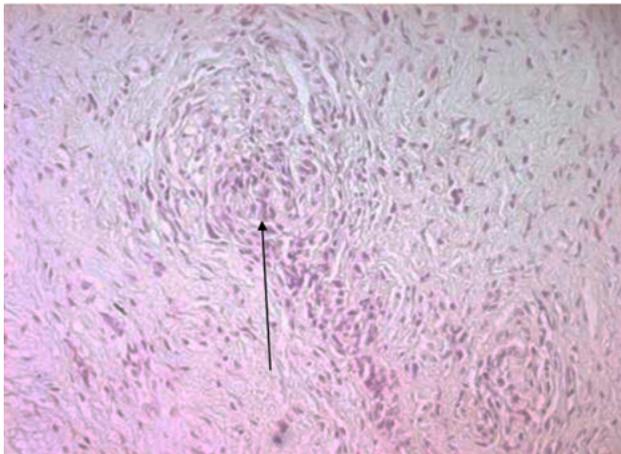


Figure 4 : H.E. x 100 : Adventice fibrosée, renfermant des filets nerveux hyperplasiques.

DISCUSSION

La définition de la CI/SVD a évolué (2-4). L'Association américaine d'urologie (AUA) la décrit comme une sensation désagréable (douleur, pression, inconfort) perçue comme étant liée à la vessie, associée à des symptômes du tractus urinaire inférieur évoluant depuis plus de six semaines, en l'absence d'infection ou d'autres causes identifiables (5). La CI est rare, souvent méconnue. Son incidence est difficile à apprécier, en raison des difficultés et de la variabilité des critères du diagnostic.

Dans notre série, la prévalence de la CI a été estimée à 30 cas/100 000 patients hospitalisés, sur une période de 18 ans. Aucune estimation de la prévalence de la CI n'a jusque là été publiée en Tunisie. La prévalence a été estimée à huit à 16 cas pour 100 000 habitants en Norvège (6) et 41 cas pour 100 000 habitants aux Etats-Unis (7). Ces différences seraient dues à une meilleure sensibilisation des praticiens (7). Ceci peut expliquer l'augmentation du nombre de cas diagnostiqués au cours des quatre dernières années dans notre série. Dans notre série, la CI a été observée chez les adultes d'âge moyen et 62,5% étaient des femmes.

Une prédominance féminine avec un sex-ratio de 3:1 à 10:1 est rapportée (2,8). La CI serait sous-diagnostiquée chez l'homme en raison du chevauchement important de ses symptômes avec ceux d'autres affections, telles que la prostatite chronique (9).

Dans notre série, le tableau clinique associait dans tous les cas, des troubles du bas appareil urinaire et des douleurs pelviennes intermittentes. Le diagnostic était tardif avec un délai moyen de 22 mois (neuf à 60 mois) par rapport au début des symptômes.

L'European Society for the Study of Interstitial Cystitis (ESSIC) (4) a proposé un algorithme de diagnostic en trois étapes, où l'étape initiale consiste à sélectionner les patients sur la base du syndrome clinique. La seconde étape est l'exclusion d'autres affections, sur les données cliniques et paracliniques (4): analyse d'urine et culture, antigène prostatique spécifique chez les hommes de plus de 40 ans, débitmètre urinaire et recherche de résidu post-mictionnel... Ces maladies comprennent le carcinome in situ, diverses infections, les diverticules, le prolapsus urogénital, l'endométriose, la candidose vaginale, les cancers gynécologiques, les cancers de la prostate, l'hypertrophie

bénigne de la prostate, la prostatite chronique bactérienne ou non bactérienne, la névralgie pudendale, la vidange incomplète de la vessie et les douleurs musculaires du plancher pelvien. Ces affections constituaient des critères d'exclusion dans notre étude.

La troisième étape est la classification de la CI (4), sur les données de la cystoscopie et de l'examen histopathologique. La cystoscopie peut montrer des glomérulations de grade 2-3, des ulcères de Hunner ou les deux. Les signes histologiques comprennent l'infiltrat inflammatoire et/ou le tissu de granulation et/ou la mastocytose du détrusor et/ou la fibrose intrafasciculaire. Chaque type de la classification est associé à deux groupes de symboles. Les symboles 1, 2 et 3 représentent des découvertes cystoscopiques (X, non fait, 1, normal, 2, glomérulations et 3, lésion de Hunner) et les symboles A, B et C indiquent les résultats de la biopsie (X, non fait, A, normal, B, non concluant, et C positif).

L'utilité de l'examen histopathologique des biopsies vésicales reste controversée. Son principal objectif est d'exclure les autres causes d'algies vésicales (10), principalement le carcinome in situ. Cet examen distingue la forme ulcéreuse et la forme non ulcéreuse, dont les aspects histologiques ne sont pas spécifiques.

La lésion classique de la forme ulcéreuse est l'ulcère de Hunner, caractérisé par une ulcération de la muqueuse vésicale associée à une inflammation sévère et à un tissu de granulation. Les infiltrats inflammatoires sont souvent superficiels et limités au chorion. Les capillaires sont dilatés, à lumière congestive, avec augmentation de la densité vasculaire. Dans notre étude, la forme ulcéreuse a été observée dans huit cas (50%).

Des mastocytes sont présents en grand nombre dans le chorion et dans le muscle détrusor. Ils ont été observés dans six cas de CI classique et quatre cas de CI non ulcéreuse, dans notre série. Pour certains auteurs (11,12), l'augmentation significative de la densité en mastocytes de la paroi vésicale et de la musculature est une caractéristique de la forme ulcéreuse de la CI. Pour d'autres, elle n'est pas spécifique car elle est observée dans plus de 30% des syndromes algiques vésicaux (13,14). L'urothélium sus-jacent est souvent le siège d'une vacuolisation apicale et/ou de décollement parcellaire. Il ne présente pas de perte de substance, mais une congestion vasculaire et des zones de fragilisation. Le décollement muqueux est plus fréquent dans la forme ulcéreuse que dans la forme non ulcéreuse (15). Dans notre série, l'urothélium de surface était desquamé dans huit cas et vacuolisé dans deux cas. Ce phénomène de dénudation est attribué à un déficit en collagène de type IV au niveau de la membrane basale, responsable d'une fragilité de l'urothélium, favorisée par les manœuvres instrumentales (16). Dans la forme non ulcéreuse, l'urothélium peut être normal, atrophique ou abrasé, rendant le diagnostic différentiel difficile (15).

Le chorion est oedématisé avec une congestion veineuse et une hémorragie stromale. Dans un tiers des cas, des polynucléaires neutrophiles sont abondants dans les veinules avec margination. L'hémorragie du chorion est plus fréquente dans la forme ulcéreuse (17). Elle a été observée chez six patients de notre série.

Des suffusions hémorragiques localisées du chorion s'observent dans 90% des formes non ulcéreuses avec des glomérulations (17). L'infiltrat inflammatoire est moins marqué dans la forme non ulcéreuse, mais l'œdème et la congestion vasculaire sont fréquents (17).

La fibrose du muscle détrusor, présente chez seulement 10% des patients, est exclusivement observée dans la CI ulcéreuse. L'adventice contient des infiltrats inflammatoires chroniques mononucléés de siège essentiellement périnerveux, observés chez environ 80% des patients.

Mais ils s'observent aussi fréquemment dans le cancer de la vessie et ne sont pas spécifiques de la CI (18). La fibrose intrafasciculaire a été décrite comme étant spécifique de l'IC, mais cette constatation n'a pas été soutenue par des études ultérieures (19).

Le large éventail de lésions élémentaires observées dans la CI a conduit à rechercher une corrélation entre les signes cystoscopiques, histopathologiques et cliniques.

Tomaszewski (20) a observé chez 204 patients atteints de CI que seule la présence d'un ulcère de Hunner à la cystoscopie était corrélée à la pollakiurie. En analyse multivariée, certaines lésions histologiques telles que la desquamation et l'abrasion de l'urothélium, la présence de tissu de granulation, la densité vasculaire accrue et les suffusions hémorragiques étaient corrélées à la pollakiurie, au volume urinaire minimum par miction et à la présence de douleur.

Yokoyama (21) a noté chez 15 patients atteints de CI, que les lésions urothéliales étaient constantes, mais que leur sévérité était significativement corrélée à la sévérité de la symptomatologie. Cependant, ni la densité en mastocytes, ni le degré d'inflammation au niveau du chorion n'avaient d'incidence sur la symptomatologie.

La forme ulcéreuse de la CI est caractérisée par une pancystite, une expansion clonale des cellules B et une dénudation épithéliale. Une analyse clinico-pathologique des formes classiques de CI, démontrant une restriction des chaînes légères des immunoglobulines des lymphocytes B et des plasmocytes et une corrélation entre l'infiltration lymphoplasmocytaire et la sévérité de l'ulcération de l'urothélium, a amené à considérer la CI non ulcéreuse et la CI ulcéreuse comme des entités pathologiques distinctes (22). Ces anomalies des cellules

B (augmentation significative des lymphoplasmocytes et restriction de la chaîne légère d'immunoglobulines) pourrait être impliquée dans la pathogenèse de la CI classique (23).

Différents facteurs prolifératifs sont élevés dans la CI (24). Le facteur antiprolifératif APF est le biomarqueur urinaire le plus prometteur (25). Il inhibe la prolifération urothéliale induite par les facteurs de prolifération, en bloquant la phase G2 du cycle cellulaire. L'APF a été détecté dans l'urine de 95% des patients atteints de CI, comparativement à 9% dans un groupe témoin. Sa sensibilité et sa spécificité sont élevées dans le diagnostic de CI. L'analyse des gènes des marqueurs pro-inflammatoires urothéliaux montre que les gènes régulés par l'APF favorisent la réponse inflammatoire au niveau de la vessie. Ces entités moléculaires pourraient constituer des cibles thérapeutiques prometteuses.

CONCLUSION

La CI/SVD reste un diagnostic d'exclusion. La sélection des patients se fait sur la base des symptômes cliniques et l'exclusion des maladies ayant une symptomatologie similaire. La cystoscopie et la biopsie aident à confirmer et classer les CI. Des hypothèses ont récemment été émises concernant l'étiopathogénie de la CI/SVD. D'autres études sont nécessaires pour une meilleure compréhension de la physiopathologie de la CI et pour orienter le développement de molécules permettant une prise en charge ciblée.

REFERENCES

- Vij M, Srikishma S, Cardoza L. Interstitial cystitis : Diagnosis and management. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* 2012; 161:1-7.
- Gillenwater JY, Wein AJ. Summary of the National Institute of arthritis, diabetes, digestive and kidney diseases workshop on interstitial cystitis, Bethesda, Maryland, August 28—29, 1987. *J Urol* 1988;140:203-6.
- Abrams PH, Cardozo L, Fall M et al. The standardisation of terminology of lower urinary tract function: report from the standardisation subcommittee of the International Continence Society. *Neurourol Urodyn* 2002;21:167-78.
- Van De Merwe JP, Nordling J. Interstitial cystitis: definitions and confusable diseases. ESSIC meeting 2005 Baden. *Eur Urol* 2006 [p. 6,7,16-7].
- Hanno P, Dmochowski R. Status of international consensus on interstitial cystitis/bladder pain syndrome/painful bladder syndrome: 2008 snapshot. *Neurourol Urodyn* 2009;28:274-86.
- Teichman JM, Parsons CL. Contemporary clinical presentation of interstitial cystitis. *Urology* 2007 ; 69 (suppl 4) : 41-7.
- Clemens JQ, Meenan RT, Rosetti MC, Gao SY, Calhoun EA. Prevalence and incidence of interstitial cystitis in a managed care population. *J Urol*. 2005 Jan;173(1):98-102; discussion 102.
- Lechevalier E. Cystite interstitielle : Prise en charge. *Prog Urol* 2004 (Suppl 2); 2 : 3-7.
- Suskind AM, Berry SH, Ewing BA et al. The prevalence and overlap of interstitial cystitis/bladder pain syndrome and chronic prostatitis/chronic pelvic pain syndrome in men: Results of the RAND Interstitial Cystitis Epidemiology male study. *J Urol* 2013;189:141-5.
- Humphrey L, Arbuckle R, Moldwin R et al. The bladder pain/interstitial cystitis symptom score : development validation, and identification of a cut score. *Eur Urol* 2012 ; 61 : 271-9.
- Theoharides TC, Kempuraj D, Sant G.R. Mast cell involvement in interstitial cystitis : a review of human and experimental evidence. *Urology* 2001 : 57 (6 Suppl 1) : 47-55.
- Larsen MS, Mortensen S, Nordling J, Horn T. Quantifying mast cells in bladder pain syndrome by immunohistochemical analysis. *BJU Int*. 2008; 102 : 204-7 : discussion 207.
- Aldenberg F, Fall M, Enerbäck L. Proliferation and transepithelial migration of mucosal mast cells in interstitial cystitis. *Immunology* 1986; 58 : 411-6.
- Peeker R, Enerbäck L, Fall M, Aldenberg F. Recruitment distribution and phenotypes of mast cells interstitial cystitis. *J urol* 2000 ; 163 : 1009-15.
- Lynes WL, Flynn SD, Shortliffe LD et al. Mast cell involvement in

- interstitial cystitis. *J Urol* 1987;138:746-52
16. Wilson CB, Leopard J, Nakamura RM, Cheres DA, Stein PC, Parsons CL. Selective type IV collagen defects in the urothelial basement membrane in interstitial cystitis. *J Urol* 1995;154:1222-6.
 17. Hyun-Jung K. Update on the pathology and diagnosis of interstitial cystitis/ bladder pain syndrome: A review. *Int NeuroUrol J* 2016;20:13-17.
 18. Johansson SL, Fall M. Pathology of interstitial cystitis. *Urol Clin North Am* 1994;21:55-62.
 19. Larsen S, Thompson SA, Hald T et al. Mast cells in interstitial cystitis. *Br J Urol* 1982;54:283-6.
 20. Tomaszewski JE, Landis JR, Russack V et al. Biopsy features are associated with primary symptoms in interstitial cystitis: results from the interstitial cystitis database study. *Urology* 2001 ;57 (Suppl 6) : 67-81.
 21. Yokoyama T, Fukumoto K, Yoshimasa K et al. Correlation with urinary epithelium and primary symptoms in interstitial cystitis : investigation of scanning electron microscopy. *J Urol* 2012 ; 187 (suppl 4) : e336.
 22. Maeda D, Akiyama Y, Morikawa T et al. Hunner-type (classic) interstitial cystitis: a distinct inflammatory disorder characterized by pancystitis, with frequent expansion of clonal B-cells and epithelial denudation. *PLoS One* 2015;10:e0143316. -
 23. Gamper M, Viereck V, Eberhard J et al. Local immune response in bladder pain syndrome/interstitial cystitis ESSIC type 3C. *Int Urogynecol J* 2013;24:2049-57.
 24. Grigorescu B, Powers K, Lazarou G. Update on urinary tract markers in interstitial cystitis/bladder pain syndrome. *Female Pelvic Med Reconstr Surg* 2016;22:16-23.
 25. Keay S, Zhang CO, Trifillis AL et al. Decreased 3H-thymidine incorporation by human bladder epithelial cells following exposure to urine from interstitial cystitis patients. *J Urol* 1996;156:2073-8.