

GIULIO DEL POPOLO

SODS di Neuro-Urologia, Unità Spinale, A.O.U. Careggi, Firenze

INTRODUZIONE

La neuro-urologia è una nuova branca della medicina che negli anni '70 trattava le complicanze, quali idronefrosi, calcoli urinari estesi, con interventi salvavita per l'alto rischio di insufficienza renale. Negli anni '80 l'approccio si è diversificato con l'introduzione di strategie di prevenzione delle complicanze, riabilitative e con l'obiettivo di una migliore gestione dell'apparato urinario da parte del paziente neurologico. Nell'ultimo decennio, l'evoluzione delle tecniche di stimolazione, di neurofarmacologia e di nuove metodiche chirurgiche mininvasive, ha spostato l'obiettivo di questa branca sulla ricerca e su una migliore qualità di vita. Le metodiche utilizzate in questo ambito hanno trovato largo impiego nei disturbi del basso tratto urinario in pazienti non neurologici, ovvero non portatori di patologia neurologica manifesta, ma i cui disturbi sono a volte segno di parcellari alterazioni del meccanismo di controllo neurologico volontario dell'attività vescico-sfinterica e/o delle funzioni perineali (colonproctologiche, sessuali).

DEFINIZIONE

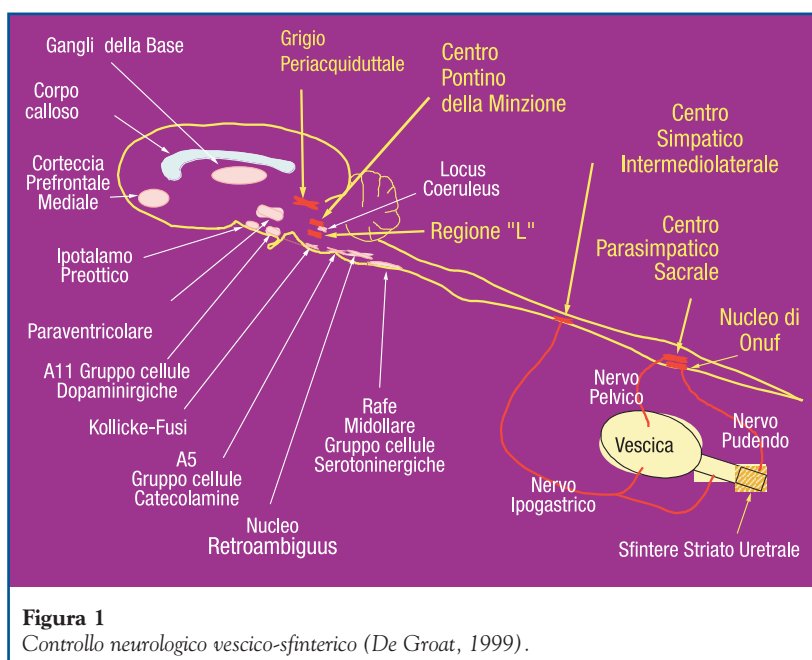
Per vescica neurologica si intende l'alterazione dei meccanismi di regolazione vescico-sfinterici da patologia neurologica documentata. L'entità delle disfunzioni del basso

tratto urinario (LUTD) dipende dal livello della lesione neurologica e dalla sua estensione.

FISIOLOGIA MINZIONALE

La minzione è un evento coordinato caratterizzato dal rilassamento dello sfintere distale, contrazione del detrusore, apertura del collo vescicale e dell'uretra con emissione del flusso urinario. La minzione fisiologica è accompagnata dall'attivazione del "riflesso minzionale". Tale riflesso si integra con il Centro Pontino della Minzione (CPM) che è localizzato nel tronco encefalico rostrale. Il Centro Sacrale della Minzione (CSM), S2-S4, può attivare una contrazione, mediante la trasmissione parasimpatica di tipo colinergico attraverso i nervi pelvici, indipendentemente dagli *input* corticali e pontini. Ma il CPM attraverso le sue vie di connessione al CSM è responsabile dello svuotamento vescicale coordinato e volontario. L'integrazione dei 2 centri e la loro integrità è un requisito indispensabile per lo svuotamento vescicale coordinato. Entrambi i sistemi, autonomico e somatico, hanno un ruolo cruciale nel controllo funzionale del basso tratto urinario. Lo svuotamento normale avviene quando la vescica risponde alla soglia di tensione attraverso i suoi meccanocettori. Mentre la volontarietà dell'atto minzionale è consentita dal controllo centrale attraverso le vie facilitatorie

e inibitorie della fase di riempimento e di svuotamento. La minzione dipende dal riflesso spino-bulbo-spinale, collegato con il CPM che riceve *input* dalla corteccia cerebrale, cervelletto, gangli della base, talamo e ipotalamo convogliati in una via comune ai motoneuroni vescicali. La maggior parte dei centri soprapontini è di tipo inibitorio, con una minima parte di tipo facilitatorio. I centri di facilitazione sono situati nel ponte anteriormente e nell'ipotalamo posteriore, mentre le aree inibitorie sono situate nella corteccia cerebrale, gangli della base e nel cervelletto. Il cervelletto è coinvolto anche nel mantenimento del tono della muscolatura striata del pavimento pelvico e della coordinazione tra contrazione detrusoriale e rilasciamento della muscolatura striata periuretrale. In sintesi i centri soprapontini in gran parte inibi-



scono la minzione, quando l'individuo decide di essere nel luogo idoneo per l'atto minzionale, si aboliscono gli input inibitori al CPM che a sua volta attiva il centro sacrale che consente il rilasciamento perineale e la contrazione detrusoriale finalizzata alla minzione (Fig. 1).

FISIOPATOLOGIA

Lesione cerebrale sovrapontina

L'interruzione degli input inibitori sovrapontini al CPM, lesioni cerebro-vascolari, atrofia cerebrale, M. di Parkinson, tumori e traumi cerebrali determinano un'attività detrusoriale non controllata ed è clinicamente il quadro dell'*iperattività detrusoriale neurogena*.

Lesione neurologica soprasacrale-sottopontina

L'interruzione delle vie nervose di connessione tra CPM e C-SM si manifesta con l'*iperattività detrusoriale associata a dissinergia dello sfintere esterno* (DESD). La DESD è caratterizzata dalla contemporanea contrazione del detrusore e dello sfintere esterno. La DESD è secondaria a lesioni midollari soprasacrali traumatiche e non, sclerosi multipla e, più raramente, a mielomeningocele e alle lesioni lombosacrali. Se la lesione è sopra il livello dei gangli simpatici (D10-L1), si può avere anche un quadro di *dissinergia detrusore-sfintere interno* (DISD) associata a DESD (doppia dissinergia). La DESD può determinare un riempimento vescicale ad alta pressione, con riduzione della *compliance* vescicale e conseguente possibile reflusso vescico-ureterale, idronefrosi, calcolosi urinaria e urosetticiemia.

Lesione neurologica sacrale e/o periferica

Lesioni sacrali possono presentare vari gradi da lesione del I e II motoneurone vescicale, con quadri che vanno dalla *iperattività detrusoriale neurogena* di tipo soprasacrale

all'*acontrattilità detrusoriale neurogena* di tipo infrasacrale. Le *lesioni infrasacrali* e periferiche determinano acontrattilità detrusoriale con ritenzione urinaria e perdita della sensibilità minzionale.

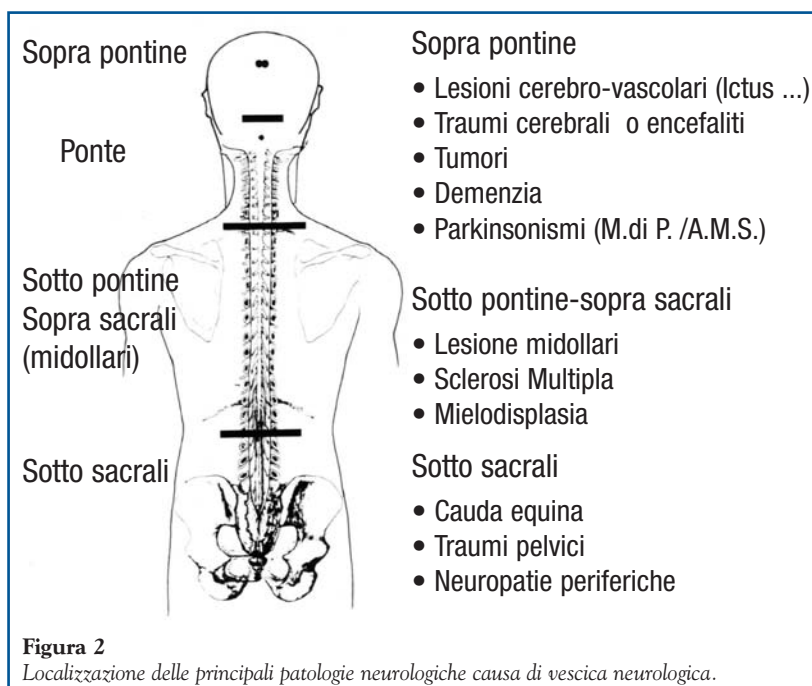
Le lesioni neurologiche che interessano l'arco riflesso sacrale, traumi, mielodisplasia, cistopatia diabetica, ernia del disco inducono un *deficit* della contrattilità detrusoriale, *deficit* intrinseco sfinterico e incompetenza dello sfintere distale (ISD). Il nervo pudendo trasporta l'*input* somatico da S2-S4 allo sfintere esterno. Il comando è inviato alla vescica attraverso il nervo pelvico, mentre vengono inibite le vie ipogastriche e pudendo per consentire il rilasciamento dei meccanismi dello sfintere e lo svuotamento coordinato. Questo meccanismo si inattiva in caso di lesione midollare con perdita della coordinazione e del controllo volontario se soprasacrale e perdita della capacità di svuotamento se sacrale (Fig. 2).

CLINICA

Lesioni sovrapontine possono causare la perdita dell'*input* inibitorio, le contrazioni detrusoriali non inibite determinano frequenza minzionale, urgenza e incontinenza da urgenza. Non vi è rischio di danneggiamento dell'alto apparato urinario ed il residuo vescicale post-minzionale è assente o insignificante. Pazienti con M. di Parkinson possono presentare iperattività detrusoriale associata a deficit della contrattilità, in parte farmacodotta dalla terapia specifica per il M. di Parkinson, che associato al ritardato rilasciamento perineale può causare ritenzione urinaria parziale. In questi casi l'ostruzione prostatica, se presente, può essere solo un aggravante della disfunzione neurologica.

Nelle *lesioni midollari soprasacrali* vi può essere incontinenza e ritenzione urinaria associata. Se la lesione midollare è sopra D6, la fase di svuotamento si può accompagnare a sintomi neurovegetativi da iperattività simpatica:

è il quadro di disreflessia autonoma (sudorazione, piloerezione, crisi ipertensiva). L'iperattività detrusoriale è causa di incontinenza e l'iperattività dello sfintere esterno di flusso ostruito e ritenzione urinaria, che pone a rischio la funzionalità renale. La manifestazione clinica più frequente in caso di lesione sacrale e/o periferica è la ritenzione urinaria con possibile incontinenza da rigurgito. Si può avere dilatazione renale anche in assenza di reflusso vescico-ureterale, da sovradistensione vescicale con dilatazione da rallentato transito reno-uretero-vescicale. La sovradistensione è causa di *stretching* detrusoriale, con danno muscolare che facilita anche le infezioni urinarie ricorrenti. Si possono associare a disturbi sensitivi, oltre alla perdita di sensibilità minzionale, in quadri tipo "cauda equina" con alterata sensibilità, una sensazione di bruciore neurogeno perineale ed uretrale.



DIAGNOSTICA

La *International Consultation on Incontinence (ICI)* fornisce un algoritmo diagnostico-terapeutico che prevede un approccio di primo livello non specialistico e un approccio di secondo livello specialistico per i LUTD con soluzione chirurgica o *non responder* all'approccio di primo livello. Possiamo riassumere l'iter diagnostico come segue:

1. corretto inquadramento neurologico clinico e strumentale con esami neuroelettrofisiologici;
2. esame obiettivo neuro-urologico che comprende valutazione della statica pelvica nella donna, della sensibilità perineale, contrazione perineale volontaria, valutazione del riflesso bulbo-cavernoso e riflesso anale alla tosse. Stress test. Valutazione della motilità e autonomia funzionale;
3. esami ematici della funzionalità renale (Azotemia, Creatinina), urinocoltura ed esame delle urine;
4. ecografia renale e pelvica;
5. diario vescicale con registrazione dell'apporto idrico frazionato, numero di minzioni spontanee o mediante cateterismo, episodi di incontinenza urinaria, diuresi complessiva e frazionata, osservazioni (ematuria, urina maieodorante, dolore o sintomi neurovegetativi alla minzione), nella sua forma più complessa o semplicemente riportando numero di minzioni, volumi espulsi spontaneamente o mediante cateterismo, episodi di incontinenza.

La valutazione specialistica prevede:

1. esame urodinamico con registrazione vescicale, rettale, emg, da considerare la videourodinamica per valutare eventuale reflusso vescico-ureterale (passivo, attivo), la morfologia vescicale ed il comportamento del collo vescicale in fase di riempimento e di svuotamento.

Esami opzionali:

1. cistografia (se non eseguibile videourodinamica);
2. urografia se l'ecografia depone per un sospetto di anomalie delle alte vie urinarie;
3. scintigrafia renale sequenziale se la vescica neurologica è a rischio per l'alto apparato urinario.

TERAPIA

Approccio conservativo

Trattamenti:

- manovre di facilitazione (percussione sovrapubica, *bladder expression*);
- trattamento farmacologico;
- ausili (cateterismo a intermittenza, catetere a permanenza sovrapubico/transuretrale).

La *percussione sovrapubica*, metodica di stimolazione che sfrutta l'attività riflessa detrusoriale in pazienti affetti da lesione midollare, è indicata solo in pazienti selezionati e necessita di controlli frequenti.

Bladder expression (Credè o Valsava) è una metodica rischiosa per pazienti con detrusore acontrattile. Può provocare ostruzione a livello del pavimento pelvico, ed è controindicata se induce alta pressione endovescicale e/o in presenza di reflusso vescico-ureterale (anche in presenza di prolasso uro-genitale e/o emorroidi). Può essere la metodica stessa causa di prolasso urogenitale con grave al-

terazione della statica pelvica e per questo motivo è da evitare nel sesso femminile.

Si può adottare se ne è dimostrata urodinamicamente la sicurezza e se sono escluse le controindicazioni. Riservata ai casi che non accettano metodiche alternative.

Il *cateterismo a intermittenza pulito* è la metodica di prima scelta nei pazienti con acontrattilità detrusoriale neurogena o farmacoindotta nei pazienti con detrusore iperattivo neurogeno. La metodica necessita di un adeguato *training* del paziente, un sufficiente numero di cateterizzazioni ed eventuale associazione farmacologica (anticolinergica). Non esistono sufficienti dati sulla qualità di vita e di valutazione significativa dei vari tipi di cateteri.

Il *catetere a permanenza* non è una metodica raccomandata nei pazienti con vescica neurologica, da riservare nei casi in cui la poliuria, la limitata autonomia funzionale e la mancanza di aiuti esterni non consentono altri approcci terapeutici.

Trattamento farmacologico

La farmacoterapia ha l'obiettivo di modulare l'attività vescico-sfinterica, contribuendo ad attenuare i sintomi irritativi ed ostruttivi, permettendo così una migliore funzione della fase di riempimento e di svuotamento vescicale.

Farmaci utilizzati nell'iperattività detrusoriale

Anticolinergici

Il trospio, la tolterodina e l'ossibutinina sono i farmaci di maggior impiego clinico nell'iperattività detrusoriale. L'ossibutinina, il farmaco più datato e a più alta incidenza di effetti collaterali, è un antagonista muscarinico selettivo per i recettori M_2/M_3 ; il dosaggio utilizzato varia in base alla tollerabilità degli effetti collaterali; il dosaggio ottimale è di 5 mg 2 volte al giorno con la possibilità di aumentarlo a 3 volte al giorno. Una via di somministrazione alternativa è quella per instillazione endovescicale, in particolare in pazienti che già sono in regime di cateterismo intermittente: una compressa da 5 mg, preventivamente sciolta in 30 ml di soluzione fisiologica, viene introdotta lentamente in vescica alla fine del cateterismo vescicale di svuotamento, due o tre volte al giorno. In questo modo è possibile ottenere la medesima efficacia riducendo gli effetti collaterali. I risultati complessivi dei farmaci di più recente acquisizione hanno dimostrato che la tolterodina ha la stessa efficacia dell'ossibutinina nel ridurre i sintomi dell'iperattività vescicale utilizzando un dosaggio di tolterodina di 2 mg due volte al giorno o la forma a lento rilascio da 4 mg. La tolterodina ha dimostrato avere effetti collaterali nettamente inferiori rispetto all'ossibutinina: la xerostomia è stata riportata nel 40%, contro l'80% dei pazienti in terapia con ossibutinina. Il trospio 20 mg due volte al giorno fino a un massimo di 4 al giorno, è di eguale efficacia e con minori effetti collaterali rispetto all'ossibutinina, inoltre è una molecola che ha mostrato un'ottima efficacia in numerosi trial di studio rivolti esclusivamente a pazienti neurologici.

Antidepressivi triciclici

Il composto più utilizzato è l'imipramina, da tempo impiegata nel trattamento dell'enuresi notturna primaria. La

dose usata per l'iperattività vescicale è di 25 mg tre o quattro volte al giorno nell'adulto. Ma la sua efficacia nei pazienti neurologici non è stata dimostrata e deve essere utilizzata con estrema cautela per i possibili importanti effetti collaterali.

Miscellanea

Gli antidiuretici come la desmopressina si rivelano utili nel trattamento della nicturia e dell'enuresi notturna. Ma devono essere utilizzati con estrema cautela nei pazienti neurologici per rischio di ritenzione idrica, edemi ed iponatriemia.

Un'altra categoria di farmaci ultimamente utilizzati nell'iperattività detrusoriale intrattabile è data dagli inibitori delle fibre C, di cui ricordiamo la capsaicina, derivato del peperoncino rosso e la resinferatossina, la cui somministrazione avviene per instillazione endovescicale. Anche se i migliori risultati clinici si sono ottenuti con l'infiltrazione intradetrusoriale di tossina botulinica-A che migliora la continenza aumentando la capacità vescicale, è da considerare attualmente solo in pazienti in regime di cateterismo a intermittenza.

Farmaci per i deficit di svuotamento vescicale

Gli alfa-litici agiscono selettivamente sui recettori alfa facilitando l'apertura del collo vescicale. Il loro utilizzo nella vescica neurologica è finalizzato a ridurre le resistenze allo svuotamento. Sono disponibili: la doxazosina, la terazosina, l'alfuzosina e la tamsulosina. L'effetto sistemico dell'azione alfa-litica viene inoltre impiegato per controllare i fenomeni di disreflessia autonoma nei pazienti a rischio.

Trattamento con stimolazione elettrica

L'elettrostimolazione intravesicale è proponibile nei

pazienti con ritenzione urinaria neurogena e con preservazione, anche parziale, delle connessioni neurologiche periferiche e centrali. La neuromodulazione sacrale è un'indicazione non codificata in pazienti neurologici *non-responders* al trattamento farmacologico e con integrità, anche parziale, del tratto midollare e periferico. La rizotomia delle radici sacrali posteriori (deafferentazione) e l'impianto dello stimolatore di Brindley sulle radici anteriori (neuroprotesi) è indicato solo in pazienti con lesione midollare completa di tipo sacrale.

Trattamento chirurgico

L'ampliamento vescicale rappresenta l'ultima opzione terapeutica nei pazienti con iperattività detrusoriale neurogena *non-responders* ai trattamenti conservativi.

Le *slings* sono l'opzione di prima scelta nelle pazienti con ISD neurogena.

Lo sfintere artificiale con sistema idraulico è indicato in pazienti con incontinenza da sforzo da ISD neurogena.

CONCLUSIONI

Nei pazienti neurologici si deve sempre considerare il possibile coinvolgimento del basso tratto urinario. Attualmente si prevedono strumenti semplici di valutazione come anamnesi, diario vescicale, esame obiettivo e funzionale, ecografia dell'apparato urinario ed esame colturale delle urine. In assenza di complicanze si può procedere al trattamento di primo livello riabilitativo e farmacologico. La diagnosi precoce dei LUTD neurogeni evita le complicanze e consente una gestione ottimale della funzione vescicale a scarso impatto sulla qualità di vita dei pazienti neurogeni. Solo in caso di insuccesso o di pazienti con lesione midollare è consigliabile un approccio specialistico immediato. Le tecniche di farmacomodulazione, neuromodulazione, neurostimolazione e

le opzioni chirurgiche minivasive hanno migliorato notevolmente l'outcome di questi pazienti nell'ultimo decennio in termini di riduzione di rischi per la funzionalità renale e di qualità di vita. Ma l'apporto maggiore può essere dato dal trattamento precoce delle disfunzioni vescico-sfinteriche neurogene, che necessariamente deve coinvolgere tutte le figure dal medico di base allo specialista neurologo o fisiatra, per poter dare una risposta a un'utenza vasta come nel caso dei pazienti neurologici (Fig. 3).

Bibliografia

- ¹Nitti VW. Evaluation of the female with neurogenic voiding dysfunction. Int Urogynecol J Pelvic Floor Dysfunct 1999;10:119-29.
- ²Abrams P, Cardozo L, Khoury S, Wein A. Incontinence. 2th International Consultation on Incontinence July 1-3, 2001, 2nd Edition 2002.
- ³Del Popolo G, Rizzo M. Corso di Perfezionamento in Neuro-Urologia e Neuro-Andrologia, Università di Firenze, gennaio 2003.

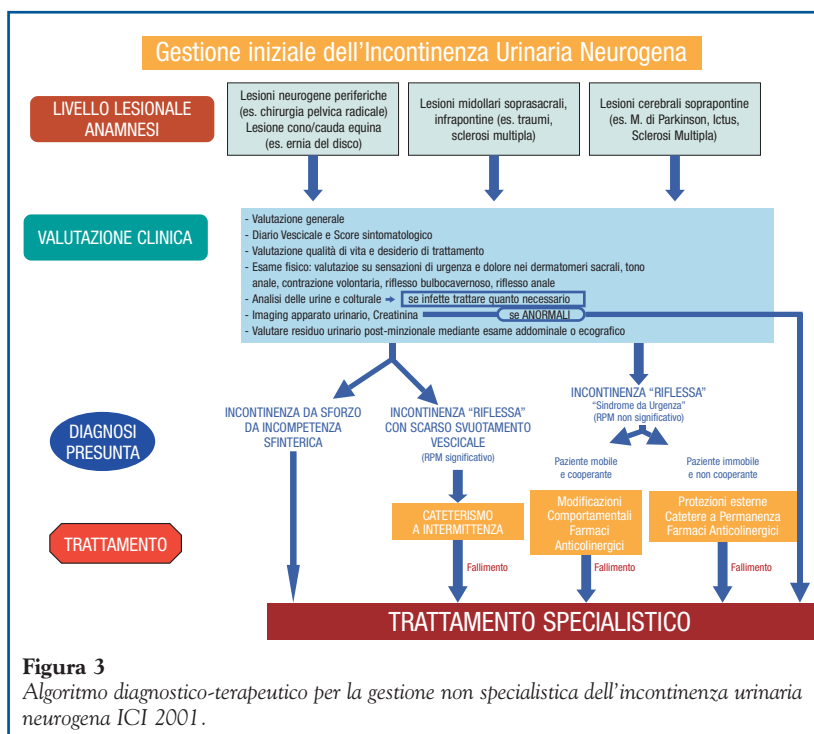


Figura 3
 Algoritmo diagnostico-terapeutico per la gestione non specialistica dell'incontinenza urinaria neurogena ICI 2001.