

Disturbi sfinterici nella sclerosi multipla: inquadramento e gestione

Cristina Zuliani

Centro Sclerosi Multipla UOC Neurologia - Milano (VE)

Introduzione

La Sclerosi Multipla (SM), malattia immuno-mediata infiammatoria, demielinizzante e neurodegenerativa cronica del Sistema Nervoso Centrale (SNC), è gravata da una grande varietà di sintomi, imprevedibili ed estremamente variabili inter-individualmente e nella singola persona durante il decorso della malattia. In particolare i sintomi da disfunzione urinaria ed intestinale, che per la contiguità dei circuiti nervosi che controllano la funzione vescicale ed ano-rettale possono coesistere in un'alta percentuale dei casi, sono frequenti, fortemente invalidanti e hanno importanti ripercussioni negative in ambito lavorativo, familiare, personale e sulla Qualità di Vita (QoL).

Cenni di anatomia funzionale della minzione

L'apparato urinario comprende i reni e gli ureteri (tratto urinario superiore), la vescica e l'uretra (tratto urinario inferiore). L'atto della minzione è un fenomeno complesso, sotto il controllo

volontario e involontario, che vede coinvolto nella sua innervazione il sistema nervoso simpatico, parasimpatico ed autonomico; è modulato da un arco riflesso il cui centro sinaptico è situato nei segmenti sacrali del midollo spinale, con il controllo di centri nervosi superiori situati nel ponte e nella corteccia cerebrale (Fig.1).

Il funzionamento delle vie urinarie inferiori è regolato da due fasi:

Fase di riempimento: la velocità normale di riempimento della vescica è di circa 50 ml/ora, con sensazione di riempimento che inizia a volumi di 100-150 ml; durante questa fase la vescica si rilascia e si distende, grazie a caratteristiche intrinseche quali conforma-

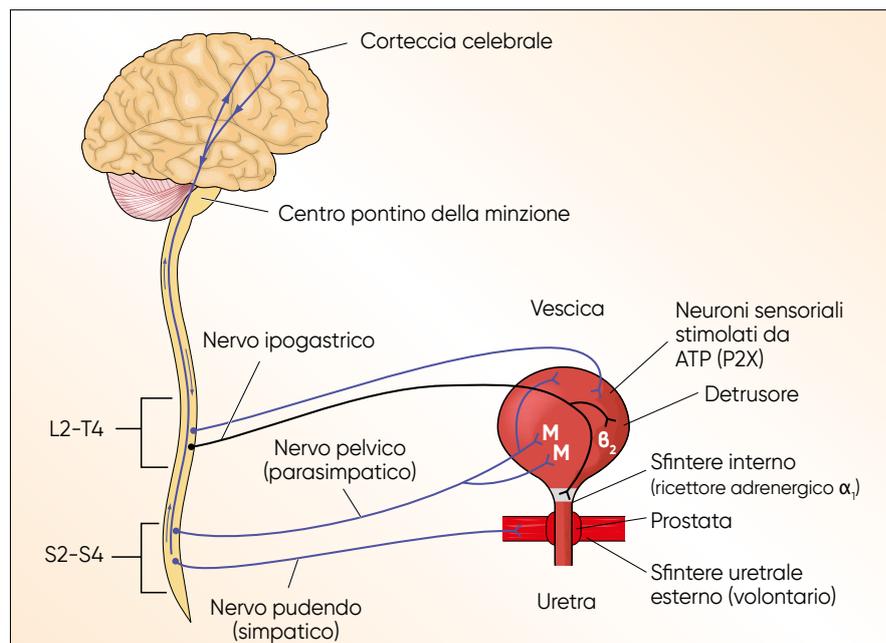


Figura 1. Anatomia funzionale della minzione.

zione anatomica, elasticità e capacità di adattamento del tessuto muscolare, mentre gli sfinteri si contraggono consentendo la “continenza”.

Fase di svuotamento: con l’incremento della distensione vescicale oltre i 150-200 ml, stimoli minzionali vengono inviati attraverso le vie nervose afferenti periferiche al midollo spinale e al SNC. A livello cerebrale gli stimoli si integrano e si interpretano, ed è possibile in condizioni normali rimandare la minzione a seconda delle situazioni sociali in cui ci si trova; in caso contrario si avvia la minzione, che si espleta tramite la contrazione del muscolo detrusore della vescica e il rilasciamento degli sfinteri, con il contestuale contributo della contrazione della muscolatura addominale. In condizioni fisiologiche la muscolatura della parete vescicale si contrae ad una pressione intracavitaria di 16-18 cmH₂O, corrispondente a un volume urinario di circa 400 ml; il controllo corticale permette però di trattenere volontariamente l’urina in vescica fino a volumi di 700-800 ml. Al di sopra di questi valori il riflesso della minzione diventa incoercibile e lo svuotamento vescicale avviene automaticamente, senza possibilità di controllo.

Disturbi vescicali nella SM

I sintomi da disfunzione del tratto urinario inferiore (*Low Urinary Tract Symptoms*, LUTS) sono fra i più comuni associati alla SM, presenti a seconda delle casistiche nel 75-90% dei pazienti durante il decorso della malattia, in oltre il 49% dei casi fra i sintomi di esordio, ed in circa il 2-5% dei casi come primo sintomo isolato; raggiungono una prevalenza del 90-100% nelle fasi avanzate di malattia, in presenza di grave disabilità e preminente interessamento midollare ⁽¹⁾.

I LUTS, in particolare l’incontinenza urinaria, vengono considerati dai pazienti fra i sintomi peggiori, con effetti negativi in ambito economico e psicosociale (lavoro, attività sociali/relazionali) tali da indurre il 19% di essi a non uscire di casa ed il 15% a non avere una vita sociale, con un notevole impatto negativo sulla QoL. Sono associati ad un alto tasso di morbilità, complicanze e necessità di ospedalizzazione. Il *pattern* dei LUTS è influenzato dalla distribuzione topografica delle lesioni demielinizzanti, con severità correlata al grado di disabilità, ed è variabile nel tempo, parallelamente al decorso “dinamico” della SM. Si possono manifestare come:

Sintomi della fase di riempimento vescicale (da vescica iperattiva – *overactive bladder*, OAB); riconoscono come meccanismo patofisiologico l’ipertonia e l’iperreflessia del muscolo detrusore, con contrazioni incontrollate per perdita dell’inibizione corticale. Il risultato è un’elevata pressione a bassi volumi, che supera rapidamente la resistenza dello sfintere uretrale e causa una perdita involontaria di urine; sono i sintomi più comuni, presenti nel 65% dei casi, ed includono:

- Aumentata frequenza urinaria (oltre 8 minzioni/die).
- Urgenza minzionale: necessità improvvisa ed indifferibile di urinare, difficile da controllare. È il sintomo più frequente lamentato dai pazienti con disfunzione vescicale.
- Incontinenza da urgenza: perdita involontaria di urine accompagnata o preceduta da urgenza minzionale; presente nel 34-72% dei pazienti con disfunzione vescicale.
- Nicturia: necessità di alzarsi una o più volte durante la notte per urinare.

Sintomi della fase di svuotamento vescicale; sintomi cosiddetti “ostruttivi”, meno frequenti, presenti in cir-

ca il 25% dei pazienti, che includono:

- Esitazione minzionale: difficoltà ad iniziare la minzione in seguito allo stimolo ad urinare.
- Necessità di utilizzare il torchio addominale per iniziare o sostenere l’atto minzionale.
- Intermittenza: il flusso di urina si arresta e riparte una o più volte durante la minzione.
- Mitto debole.
- Sensazione di incompleto svuotamento.
- comparsa di residuo vescicale post-minzionale (RPM).

Sintomi misti, irritativi ed ostruttivi, presenti in circa il 10% dei casi, risultato di una combinazione di uno o più sintomi delle due fasi vescicali; sono dovuti a iperreflessia detrusoriale con dissinergia detrusore-sfintere ed includono:

- Esitazione minzionale.
- *Dribbling* (incontinenza urinaria post-minzionale con sgocciolamento).
- Incontinenza.

Valutazione e gestione delle disfunzioni minzionali

Nella pratica clinica è possibile distinguere tre diverse fasi nella gestione dei LUTS:

- una prima fase di valutazione, focalizzata a definire precocemente la presenza e il tipo di disfunzione urinaria attraverso l’esame clinico e la raccolta anamnestica;
- la seconda fase fa riferimento alle procedure di gestione minima o di “primo livello”;
- la terza fase ha come obiettivo l’identificazione dei pazienti con quadri clinici più complessi, che necessitano di una gestione specialistica e strumentale di secondo livello, meglio se con approccio multidisciplinare/multiprofessionale ⁽²⁾.

Sono state sviluppate diverse linee

guida nazionali per la gestione dei LUTS nella SM, con differenze fra loro, in particolare per quanto riguarda la prima fase gestionale. Mentre le linee guida del Regno Unito ⁽³⁾ raccomandano di eseguire una valutazione diagnostica urologica solo nei pazienti sintomatici, le linee guida francesi ⁽¹⁾ propongono un algoritmo che prevede una valutazione di minima in tutti i pazienti, anche asintomatici, comprendente, oltre all'esame obiettivo, la compilazione del diario minzionale, l'esame delle urine e della funzionalità renale, la misurazione del RPM, l'ecografia reno-vescicale, e l'utilizzo di questionari di autovalutazione con specifiche domande sulla presenza ed entità di problemi minzionali, ano-rettali e su frequenza di infezioni urinarie; ciò al fine di ottenere uno *screening* di soggetti asintomatici ma con presenza di disfunzioni urinarie iniziali e misconosciute. Questa valutazione di minima nei pazienti asintomatici viene proposta anche nelle linee guida italiane, ma solo in funzione del grado di disabilità, della durata di malattia e della presenza di segni o sintomi da interessamento midollare ⁽⁴⁾. La valutazione deve anche escludere la presenza di concomitanti patologie a carico dell'intero tratto urinario, come ad esempio stenosi uretrali, patologie prostatiche, prolassi, etc., che possono determinare/peggiore esse stesse i LUTS da vescica neurologica. Per i pazienti sintomatici, in tutte e tre le linee guida si raccomanda la misurazione periodica del RPM e si sottolinea l'importanza di rilevare la presenza di infezioni recidivanti a carico delle vie urinarie, in particolare se con febbre, che rappresentano, insieme a dolore durante la minzione, EDSS > 6 ed età > 55 anni nel sesso maschile, fattori di rischio meritevoli di valutazioni e trattamenti più ag-

gressivi ⁽⁵⁾.

Più controversa è l'indicazione ad eseguire di *routine* esami diagnostici strumentali più invasivi quale lo studio urodinamico, indagine che cerca di riprodurre le fasi di riempimento e svuotamento vescicale, e che se completo comprende:

- **uroflussimetria**, esame funzionale che permette la valutazione del flusso minzionale mediante rappresentazione grafica;
- **cistomanometria**, che registra le variazioni pressorie endovesicali durante le fasi di riempimento e svuotamento vescicale (fornisce informazioni su *compliance*, sensibilità e capacità della vescica);
- **profilo pressorio uretrale**, che registra la pressione endouretrale lungo il percorso dell'uretra (fornisce elementi di valutazione sullo stato funzionale dell'uretra nell'ambito delle dissinergie sfintere-detrusore e collo-detrusore);
- **studio elettromiografico**, che rileva l'attività elettrica dello sfintere striato uretrale.

Lo studio urodinamico dovrebbe essere riservato a casi refrattari al trattamento o a rischio di complicanze a carico del tratto urinario superiore, o in previsione di trattamenti endovesicali o chirurgici.

Treatmento

Il primo obiettivo nella gestione dei LUTS è, come già accennato, quello di migliorare i sintomi e, in secondo luogo, prevenire le possibili complicanze a carico delle basse e, soprattutto, delle alte vie urinarie. Per quanto riguarda i sintomi da OAB, in particolare, i trattamenti di prima linea comprendono:

Approccio comportamentale: modificazioni dello stile di vita, quali ad esempio: limitazione dell'introito

di liquidi e soprattutto l'assunzione serale, per evitare la nicturia; evitamento di sostanze irritanti la vescica quali alcool, caffeina, succo di limone e dolcificanti artificiali; minzione programmata ad orario.

Se non sufficiente viene associato il trattamento farmacologico, rappresentato da:

Farmaci antimuscarinici (anticolinergici): dopo esclusione della presenza di infezioni urinarie in atto e di un RPM > 100 ml, vengono considerati il caposaldo della terapia medica; anche se il loro uso viene raccomandato nelle diverse linee guida europee già citate ^(1,3,4) le evidenze a supporto nella SM sono piuttosto scarse ⁽⁶⁾.

Agiscono attraverso il blocco dei recettori M2 e M3 per l'acetilcolina situati a livello della muscolatura detrusoriale, riducendone l'iperattività, migliorando la *compliance* vescicale e così la continenza. Fanno parte di questa classe di farmaci ossibutinina (in diverse formulazioni), trospio cloruro, solifenacina, tolterodina e propiverina.

Pur condividendo il medesimo meccanismo d'azione, presentano piccole differenze fra loro per quanto riguarda il loro profilo di efficacia e tollerabilità, in base alla selettività per i diversi sottotipi di recettori muscarinici e la capacità di attraversare la barriera emato-encefalica. Possono essere gravati da effetti collaterali sistemici, quali visione offuscata, secchezza delle fauci e oculare, prolungamento dell'intervallo QT, peggiorare sintomi già presenti nelle persone con SM quali stipsi e disturbi cognitivi, o esporre al rischio di ritenzione urinaria, per cui durante il trattamento va monitorato periodicamente il RPM. Nella figura 2 è riportato un possibile algoritmo gestionale di base dei sintomi della fase di riempimento.

Farmaci agonisti β -3 adrenergici, il cui capostipite è il mirabegron: recentemente introdotti come alternativa in caso di inefficacia o scarsa *compliance* agli antimuscarinici, non hanno però evidenze specifiche in persone affette da SM; determinano una distensione della vescica durante la fase di riempimento, aumentando in tal modo la capacità vescicale senza alterarne lo svuotamento.

Farmaci antagonisti α -1 adrenergici: utilizzati in presenza di dissinergia detrusore-sfintere, favoriscono il rilassamento uretrale ed alleviano i sintomi ostruttivi. Nella SM la tamsulosina ha dimostrato ridurre il RPM e l'entità delle contrazioni involontarie del detrusore, e aumentare il flusso urinario. Il suo uso è però limitato da possibili effetti collaterali quali vertigini, ipotensione e sonnolenza, per cui se ne consiglia la somministrazione serale.

Cannabinoidi: nei pazienti con SM hanno dimostrato efficacia nel ridurre incontinenza da urgenza, frequenza e nicturia.

Desmopressina: utilizzata per controllare il sintomo nicturia; è un analogo dell'ormone antidiuretico (ADH), per cui va raccomandato ai pazienti di ridurre l'assunzione di liquidi, per evitare un sovraccarico idrico, potenzialmente pericoloso.

Riabilitazione del pavimento pelvico: serie di esercizi volti alla presa di coscienza della muscolatura del pavimento pelvico e dell'apparato sfinteriale, al loro potenziamento e corretto utilizzo nella vita di tutti i giorni. Può migliorare sintomi quali incontinenza, urgenza, pollachiuria, nicturia e ritenzione.

Cateterismo intermittente pulito (Clear Intermittent Catheterization, CIC): indicato in presenza di disturbi della fase di svuotamento, con RPM > 100 ml. Il CIC può essere di difficile

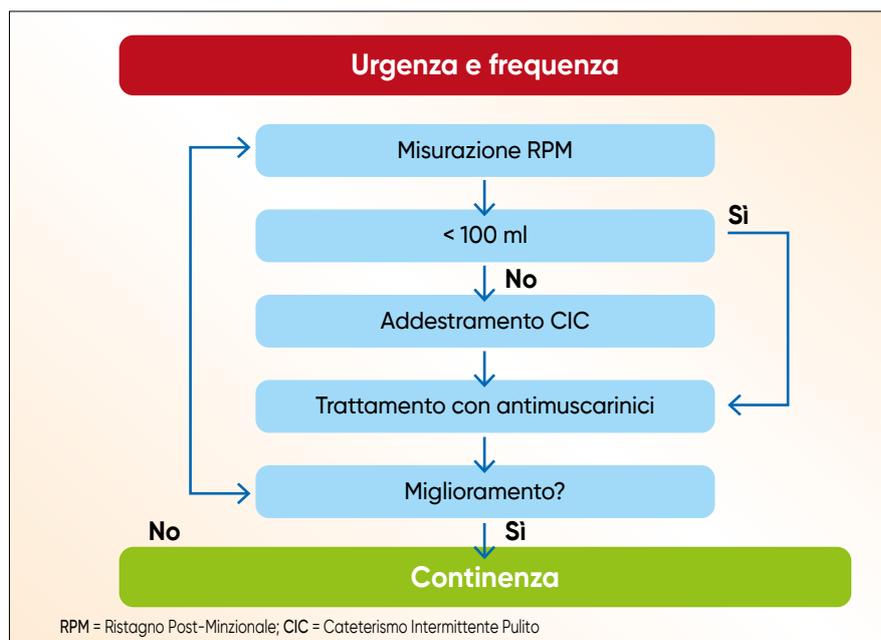


Figura 2. Algoritmo per la gestione dei sintomi della fase riempimento nella SM.

esecuzione per i pazienti con disturbi cognitivi, visivi, motori o di coordinazione a carico degli arti superiori, o in caso di grave spasticità dei muscoli adduttori delle cosce, rendendo necessario il posizionamento di un catetere vescicale a permanenza.

In caso di fallimento dei trattamenti di prima linea o di effetti collaterali, è necessario passare a trattamenti di seconda linea:

Infiltrazione con tossina botulinica tipo A (OnabotulinumtoxinA): autorizzata per l'OAB non responsiva ai farmaci orali; determina un temporaneo blocco della contrazione detrusoriale attraverso l'inibizione del rilascio sinaptico di acetilcolina. I dati di efficacia nella SM sono incoraggianti, con miglioramento clinico o recupero della completa continenza in percentuali intorno al 75%, e con contestuale miglioramento anche dei parametri urodinamici. L'effetto terapeutico inizia dopo circa 2 settimane dall'infiltrazione e può mantenersi per un intervallo di tempo variabile da 4 a oltre 10 mesi. Il maggior rischio è rappresentato da infezioni urinarie e ritenzione, per cui i pazienti devono essere informa-

ti dell'eventuale necessità di ricorso al CIC o ad altro metodo di cateterismo, per un periodo anche prolungato; altri potenziali ma rari effetti collaterali includono debolezza generalizzata, disfagia o diplopia, secondari a diffusione sistemica della tossina⁽⁷⁾.

Neuromodulazione Sacrale (NMS): tecnica mini-invasiva alternativa alle terapie conservative nei pazienti refrattari. Consiste nell'impianto di un generatore di impulsi elettrici (*pacemaker*) che stimola una radice sacrale, di solito S3, dopo aver verificato l'efficacia del trattamento con una fase test; la NMS agisce modulando la sensibilità vescicale, stimolando le vie afferenti e modificando l'attività cerebrale di controllo. Ha dimostrato di ridurre in modo significativo i sintomi di urgenza e frequenza, il numero di episodi di incontinenza e le complicanze infettive a carico delle alte vie urinarie. I problemi relativi all'utilizzo della NMS nella SM sono rappresentati dal decorso dinamico della malattia, con possibile perdita di efficacia in caso di progressione, e la necessità di espianto del neurostimolatore per eseguire la RMN.

Stimolazione percutanea del nervo tibiale posteriore: il suo meccanismo di azione è ancora poco chiaro, ma si suppone che, tramite lo stimolo afferente, moduli i segnali in arrivo e in partenza dalla vescica attraverso il plesso sacrale. Nella SM ha dato buoni risultati di efficacia in studi preliminari ⁽⁸⁾.

Cenni di anatomia funzionale della defecazione

Retto-ano, pavimento pelvico e complessi muscolare e sfinteriale interagiscono tra loro determinando la continenza anale e la defecazione. La continenza si basa per l'80% sull'attività dello sfintere anale interno (SAI), la cui contrazione tonica non determina però la chiusura completa del canale anale, che si verifica con il contributo della contrazione dello sfintere anale esterno (SAE), disposto concentricamente intorno al SAI, e del cuscinetto emorroidario. I muscoli pubo-rettali ed elevatore dell'ano, angolando la parete anteriore del retto, partecipano alla limitazione dell'accesso delle feci al canale anale. L'atto della defecazione ha inizio nel momento in cui una contrazione propulsiva dal colon raggiunge il retto: la distensione della parete rettale causata dalla massa fecale induce la comparsa di un riflesso che determina il rilasciamento del muscolo sfintere interno, con il conseguente passaggio del contenuto rettale nel canale anale, la cui natura (solida liquida, gassosa) viene percepita; è poi possibile decidere se soddisfare lo stimolo evacuativo o rimandare in funzione della possibilità di accesso al bagno. Una normale funzione intestinale dipende quindi dalla sinergia e integrità del transito intestinale, dalla funzione dei muscoli del pavimento pelvico, dalla sensibilità ano-rettale, dalla capacità di *reservoir* del ret-

to, dalla consistenza delle feci e dalle funzioni corticali. Sono poi coinvolti anche fattori ormonali e nutrizionali, che possono influire sulla consistenza della massa fecale, e fattori comportamentali.

Disfunzioni intestinali nella SM

I disturbi intestinali sono molto frequenti nei soggetti con SM, con una prevalenza riportata variabile dal 39 al 73%, maggiore rispetto alla popolazione generale; sono meno studiati rispetto ai disturbi urinari ma spesso sono ad essi associati e rappresentano una fonte di *distress* per i pazienti, contribuiscono alla disabilità fisica, sono causa di isolamento sociale, e hanno un impatto negativo su QoL, autostima, vita sessuale e relazioni intime; vengono inoltre considerati dai pazienti fra i sintomi più disabilitanti, dopo *fatigue* e riduzione della mobilità, e considerati come terza causa, dopo spasticità ed atassia, di limitazione della capacità lavorativa, inducendo circa il 15% di essi ad abbandonare il lavoro fuori casa ⁽⁹⁾.

La correlazione di disturbi intestinali con età, sesso, durata di malattia e grado di disabilità è controversa, ma la loro presenza può, nelle fasi avanzate di malattia, peggiorare altri sintomi della SM quali i disturbi urinari e la spasticità. Le persone con SM hanno poi un numero da due a tre volte maggiore, rispetto ai pazienti non neurologici, di ricoveri ospedalieri per stipsi ostinata, megacolon, sintomi occlusivi e volvolo.

Mentre i LUTS trovano una buona correlazione con il livello anatomico coinvolto dal danno neurologico, tale correlazione è meno chiaramente conosciuta per i disturbi intestinali. La loro origine nella SM è infatti multifattoriale, potendo essere seconda-

ria al processo patologico stesso della malattia, a cause non correlate ad essa o ad una combinazione di entrambe. Il contributo di ogni fattore non è determinabile con certezza, e questo trova riscontro nella mancanza di trattamenti standardizzati. I disturbi funzionali dell'alvo più frequenti delle persone con SM sono rappresentati da stipsi e incontinenza, associati in un'alta percentuale di casi; meno rappresentati sono i disturbi interessanti la parte superiore dell'intestino, anche se nelle persone con SM vi è una maggior incidenza di malattie infiammatorie intestinali.

Stipsi

La definizione di stipsi è in parte soggettiva e si riferisce in generale ad una evacuazione non frequente e difficoltosa, spesso associata a sintomi quali gonfiore o dolore addominale.

Nei criteri diagnostici più utilizzati ⁽¹⁰⁾ viene richiesta la presenza nei 2 mesi precedenti di due o più dei seguenti sintomi:

- Tre evacuazioni o meno alla settimana
- Con presenza in almeno il 25% delle scariche di:
 - Sforzo nella defecazione
 - Presenza di feci caprine o di fecalomi
 - Sensazione d'incompleta evacuazione
 - Sensazione di ostruzione o di blocco ano-rettale
 - Necessità di ricorrere a manovre manuali per la evacuazione

La stipsi interessa oltre il 50% delle persone con SM durante il decorso della malattia, il 25% in modo persistente. La sua presenza può in molti casi precedere la diagnosi, essere un sintomo precoce ed aspecifico di malattia, o occasionalmente rappresentarne il sintomo di esordio, anche se in genere correla con durata di malattia, grado di disabilità e coesistenza di disfunzioni urinarie ⁽¹¹⁾.

La stipsi può essere dovuta a (Fig.3):

- Fattori direttamente legati alla SM quali: alterazioni dell'attività colica, con rallentato tempo di transito; scarsa efficacia del riflesso gastro-colico; incoordinazione/spasticità del pavimento pelvico; presenza di dissinergia retto-ale; ridotta sensibilità di ripienezza rettale
- Fattori correlati alla SM ma estrinseci all'intestino: disturbi cognitivi; debolezza muscolare; fatica; scarsa mobilità; ridotto introito di liquidi, frequente nei pazienti con incontinenza urinaria; utilizzo del CIC, che può alterare le abitudini intestinali; utilizzo di alcuni farmaci sintomatici per la SM (miorilassanti, anticonvulsivanti, antimuscarinici, oppiacei, antidepressivi)
- Fattori non correlati alla SM: fattori psicologici e comportamentali correlati all'evacuazione; danni ostetrici; precedente chirurgia pelvica; utilizzo di farmaci per comorbidità (antiacidi, diuretici, supplementazione di calcio).

Incontinenza fecale

L'incontinenza fecale (IF) viene definita come un involontario o inappropriato passaggio di feci e/o gas attraverso il canale anale e può presentarsi come perdita passiva o conseguente all'impellente bisogno di defecare (urgenza), per incapacità a trattenere il contenuto rettale per un tempo sufficiente a recarsi in un ambiente idoneo all'evacuazione. Interessa circa il 50% delle persone con SM in modo occasionale, il 25% persistentemente. L'IF può essere dovuta a (Fig. 4):

- Fattori correlati alla SM: assente sensazione di ripienezza; ridotta compliance dell'alvo; prolungamento del riflesso inibitorio retto-ale; perdita del controllo volontario dello sfintere anale esterno; debolezza

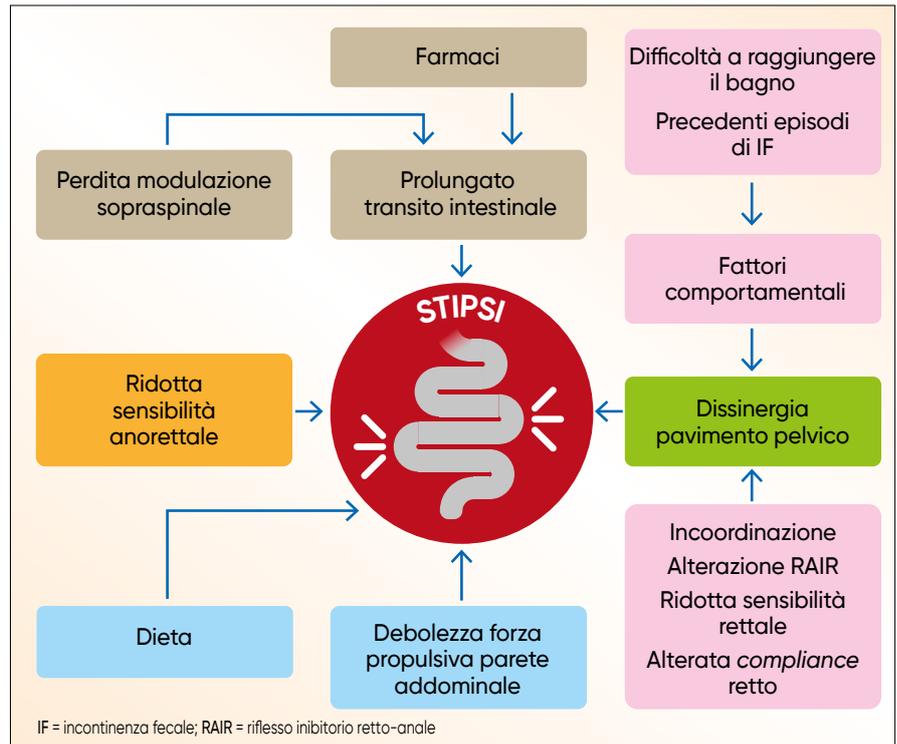


Figura 3. Diagramma che illustra l'origine multifattoriale della stipsi.

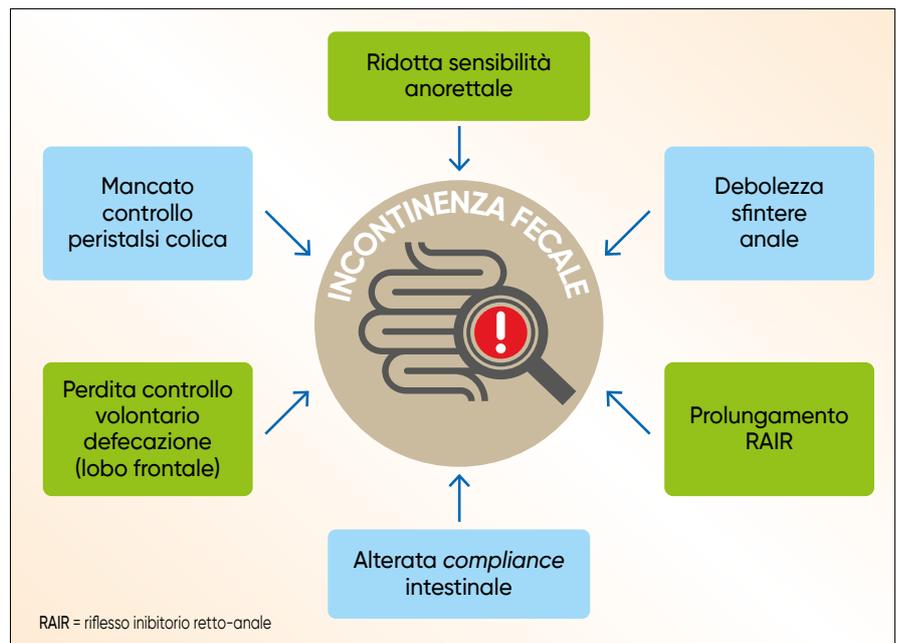


Figura 4. Diagramma che illustra l'origine multifattoriale dell'incontinenza fecale.

del SAE e dei muscoli del pavimento pelvico; generazione di alte pressioni durante la contrazione colica; utilizzo di farmaci (es. baclofen, lassativi);

- Fattori non direttamente correlati alla SM: danni ostetrici; precedente chirurgia anale; diarrea; diarrea da overflow.

Valutazione dei disturbi intestinali

La valutazione della funzione intestinale deve essere fatta regolarmente e comprendere:

Un'accurata anamnesi, che indaghi come fosse la funzionalità intestinale prima della diagnosi di SM, e che tenga conto anche delle abitudini igien-

co-dietetiche, dell'attività fisica svolta e dei farmaci utilizzati (es. farmaci costipanti come gli antimuscarinici ed il baclofen, o farmaci favorenti l'incontinenza fecale come la metformina e le statine);

- la valutazione di associate comorbidità, come diabete e malattie infiammatorie intestinali, pregressi danni ostetrici o chirurgia addominale;
- l'individuazione di sintomi *red flags*, come la presenza di sangue nelle feci, una modificazione dell'alvo senza causa apparente (es. ricaduta di malattia, modificazioni dello stile di vita, o utilizzo di nuovi farmaci), un calo ponderale immotivato; essi richiedono un approfondimento diagnostico multidisciplinare;
- misure cliniche di quantificazione dei sintomi, come la compilazione del diario intestinale per due settimane o la somministrazione di scale

di valutazione come la scala di valutazione della disfunzione intestinale neurologica (*Nurogenic Bowel Dysfunction Score*, NBD) ⁽¹²⁾ e la scala delle feci di Bristol (*Bristol Stool Scale*) ⁽¹³⁾; permettono una graduazione di severità dei sintomi e del loro impatto sulla QoL;

- l'esame clinico, rappresentato dall'esplorazione rettale digitale;
- valutazioni strumentali di secondo livello, solo in casi selezionati, in presenza di sintomi persistenti e di grado severo; comprendono test neurofisiologici, ecografici o radiologici.

Treatmento

Ad oggi la gestione dei disturbi intestinali delle persone con SM è poco soddisfacente, fondata sull'utilizzo di trattamenti per lo più empirici o con evidenze provenienti in prevalenza da studi su pazienti con lesioni midollari

traumatiche (*Spinal Cord Injury*, SCI). È necessario un approccio personalizzato e strutturato, di tipo piramidale e con *step* sequenziali, che deve tener conto dei sintomi del paziente, della sua interazione sociale, impegno lavorativo, grado di supporto.

Gli interventi atti a migliorare la stipsi possono spesso avere un effetto positivo anche sui sintomi di incontinenza fecale, se coesistenti e comprendono:

- modificazioni dietetiche e di stile di vita: una valutazione delle abitudini alimentari attraverso diari o questionari può permettere di identificare alcuni fattori scatenanti o aggravanti i sintomi. In particolare sostanze come caffeina, derivati dello zucchero, prodotti alimentari contenenti sorbitolo o lattosio, possono causare o peggiorare urgenza fecale o diarrea. Un incremento dell'assunzione di fibre, aumentando la consistenza

IT/NONNI/0719/0021 - 08/07/2019



SITO WEB

Informazioni, materiali, esperienze e consigli utili a supporto della terapia e della qualità della vita.



TEAM

Infermieri qualificati disponibili 6 giorni a settimana al Numero Verde 800 102204 (lun-sab; 8.00-20.00)



APP

Personalizzata in base al regime di trattamento di ogni paziente, con promemoria per la terapia e gli appuntamenti, video informativi e materiali utili.



PROGRAMMA

Un supporto a 360°, personalizzato e multicanale, al fianco dei pazienti in trattamento con MAVENCLAD®.

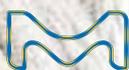
Nasce adveva®

Vicinanza e supporto al paziente con SM

adveva®
PER LE PERSONE A CUI È STATO PRESCRITTO MAVENCLAD®

adveva® è il nuovo programma di supporto multicanale personalizzato che è al fianco del paziente e del Centro SM:

- facilita l'aderenza del paziente al trattamento e al monitoraggio
- fornisce suggerimenti e strumenti utili per una migliore qualità di vita.



MERCK

LASSATIVI	MECCANISMO D'AZIONE
<p>Osmotici Carboidrati complessi: lattulosio, mannitolo Sostanze saline: idrossido di magnesio, fosfati, sorbitolo Polimeri: polietilenglicole, macrogol</p>	<p>Introdotti nel lume intestinale, non vengono assorbiti e richiamano acqua, favorendo la formazione di feci morbide che transitano con facilità e favoriscono la peristalsi intestinale.</p> <p>È necessario assumere un adeguato apporto di liquidi.</p>
<p>Di massa o di contatto Derivati del difenilmetano: bisacodile, sodio picosolfato Antrachinonici: senna, cascara; fibre di psillium e ispagula Guar, crusca Olio di ricino Docusato</p>	<p>Si gonfiano con acqua nell'intestino e forniscono un volume di materiale che fa da stimolo meccanico per la peristalsi. Alcuni contengono principi attivi irritanti, che stimolano la peristalsi intestinale.</p>
<p>Emollienti Sodio dioctil solfo succinato Paraffina liquida Glicerina</p>	<p>Oli non digeribili che "lubrificano" il contenuto intestinale, facilitando e favorendone il transito.</p>
<p>Procinetici Agonisti colinergici: betanecolo, neostigmina Agonisti serotoninergici: 5-HT₄, cisapride Analoghi delle prostaglandine: misoprostolo Antagonisti oppiacei: naltrexone, naloxone</p>	<p>Agiscono con meccanismi differenti fra loro</p>

Tabella 1. Classificazione dei farmaci lassativi e meccanismo di azione.

delle feci, può risultare utile nel controllare l'incontinenza fecale, ma anche, al contrario, peggiorare la stipsi, che può beneficiare invece dell'assunzione di adeguate quantità di liquidi, di un incremento dell'esercizio fisico, dell'innescare del riflesso gastro-colico con l'assunzione di cibi o bevande.

- **Massaggio addominale:** può essere di aiuto in caso di stipsi, ma lo sforzo richiesto è il più delle volte maggiore rispetto al miglioramento ottenuto.
- **Trattamenti farmacologici:** in caso di incontinenza fecale si può proporre l'utilizzo di farmaci "costipanti" quali antidiarroici (loperamide), antidepressivi triciclici, oppioidi, che rallentano il transito lungo il colon, diminuiscono la secrezione di fluidi e ne aumentano l'assorbimento, e riducono il rilasciamento sfinteriale. Vi sono scarse evidenze in letteratura sull'utilizzo di farmaci lassativi per il trattamento della stipsi nella SM; possono essere usati anche in combinazione, prestando

attenzione a possibili effetti collaterali quali gonfiore o dolore addominale, nausea, cefalea, diarrea. Sono suddivisibili in diverse categorie in funzione del loro meccanismo d'azione (Tab. 1).

- **Programmi di gestione intestinale:** supposte lassative a base di bisacodile o glicerina e clisteri associano nella stipsi lo stimolo farmacologico a quello fisico; utilizzati in momenti adeguati, possono ridurre il volume di feci nel retto ed aiutare a mitigare il rischio degli episodi di incontinenza.
- **Biofeedback:** tecnica comportamentale tesa a modificare la funzione intestinale facendo riacquisire consapevolezza di funzioni fisiologiche; il paziente viene condizionato ad una maggior sensibilità alla distensione del retto ed a rafforzare la risposta volontaria del muscolo sfintere striato e dei muscoli del pavimento pelvico con l'aiuto di un *device* esterno. I dati di efficacia nella SM sono scarsi, ma evidenziano un miglioramento significativo

di stipsi, incontinenza e resistenza al ponzamento, che correla positivamente con la gravità dei sintomi, con una disabilità lieve/moderata e un decorso di malattia non progressivo. Questo tipo di trattamento necessita di motivazione, funzioni cognitive integre, buona interazione paziente-terapista, ma soprattutto di un'integrità dei meccanismi di controllo neuromuscolare, per permettere di attivare in modo volontario ed efficace il *pattern* di funzionamento alterato⁽⁹⁾.

- **Irrigazione trans-ale:** si esegue con un dispositivo che permette di infondere nel colon-retto 800-900 ml di normale acqua attraverso una pompa manuale che crea una pressione positiva nel sistema. Una sonda munita di un palloncino gonfiabile posizionata nel retto garantisce una totale continenza della zona sfinterica anale, per cui la pressione positiva impressa al liquido si trasmette anche all'interno del colon, producendo la distensione del-

le sue pareti ed una sua contrazione riflessa. Questa risposta riflessa alla distensione e gli stessi movimenti dell'acqua nel lume del viscere fanno sì che lo svuotamento interessi un tratto notevole del grosso intestino in modo completo e senza residui fecali post-evacuativi. È risultata molto efficace nel migliorare i sintomi di stipsi, incontinenza o associazione di entrambi nei pazienti con SM, riducendo anche il rischio di infezioni urinarie ⁽¹⁴⁾.

In caso di fallimento della terapia conservativa si può passare a trattamenti di seconda linea, alcuni dei quali sono stati già descritti in riferimento ai disturbi urinari:

- Neuromodulazione sacrale (NMS): i dati di efficacia per il trattamento dell'IF sono relativi prevalentemente

te a pazienti con SCI, mentre sono solo aneddotici per i soggetti con SM. Mutuando l'esperienza del suo utilizzo nei pazienti SM con disfunzioni urinarie, dovrebbe essere presa in considerazione solo in una fase di stabilità della malattia, in assenza di ricadute da almeno 2 anni; gli effetti positivi sulla stipsi sono più incerti.

- Stimolazione percutanea del nervo tibiale posteriore: terapia neuromodulatoria minimamente invasiva di provata efficacia per l'incontinenza fecale non neurologica; nella SM ha dato buoni risultati preliminari, che necessitano però di conferme ⁽¹⁵⁾.
- Iniezione di sostanze *bulking*: iniezioni di materiale biocompatibile nel canale anale con lo scopo di incrementarne la resistenza al passaggio dell'aria e delle feci ⁽⁹⁾.

- Colostomia: *extrema ratio* in caso di fallimento dei trattamenti precedenti.

Conclusioni

I sintomi disfunzionali sfinterici sono molto frequenti nelle persone con SM, riconoscono un'origine multifattoriale e hanno un notevole impatto negativo sulla QoL di pazienti e *caregivers*; per il decorso della malattia, dinamico e con tendenza alla progressione nel corso degli anni, possono modificarsi nel tempo, per cui necessitano di un monitoraggio regolare e di una gestione multidisciplinare. I trattamenti devono essere personalizzati, seguendo un approccio sequenziale di tipo piramidale, che parta da semplici modificazioni dello stile di vita fino all'utilizzo nei casi più gravi e resistenti di trattamenti di tipo chirurgico ■

Bibliografia

1. de Sèze M, Ruffion A, Denys P, et al; Groupe d'Etude de Neuro-Urologie de Langue Française (GENULF). The neurogenic bladder in multiple sclerosis: review of the literature and proposal of management guidelines. *Mult Scler*. 2007;13(7):915-28.
2. Tornic J, Panicker JN. The Management of Lower Urinary Tract Dysfunction in Multiple Sclerosis. *Curr Neurol Neurosci Rep*. 2018;18(8):54.
3. Fowler CJ, Panicker JN, Drake M, et al. A UK consensus on the management of the bladder in multiple sclerosis. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 2009; 80(5):470-7.
4. Ghezzi A, Carone R, Del Popolo G, et al.; Multiple Sclerosis Study Group, Italian Society of Neurology. Recommendations for the management of urinary disorders in multiple sclerosis: a consensus of the Italian Multiple Sclerosis Study Group. *Neurol Sci*. 2011; 32(6):1223-3.
5. Denys P, Phe V, Even A, Chartier-Kastler E. Therapeutic strategies of urinary disorders in MS. Practice and algorithms. *Ann Phys Rehabil Med*. 2014;57 (5):297-301.
6. Nicholas RS, Friede T, Hollis S, Young CA. Withdrawn: Anticholinergics for urinary symptoms in multiple sclerosis. *Cochrane Database Syst Rev*. 2015;(6): CD004193.
7. Schulte-Baukloh H, Schobert J, Stolze T, et al. Efficacy of botulinum-A toxin bladder injections for the treatment of neurogenic detrusor overactivity in multiple sclerosis patients: an objective and subjective analysis. *NeuroUrol Urodyn*. 2006;25(2):110-5.
8. Barboglio Romo PG, Gupta P. Peripheral and sacral neuromodulation in the treatment of neurogenic lower urinary tract dysfunction. *Urol Clin North Am*. 2017;44(3):453-461.
9. Preziosi G, Gordon-Dixon A, Emmanuel A. Neurogenic bowel dysfunction in patients with multiple sclerosis: prevalence, impact, and management strategies. *Degener Neurol Neuromuscol Dis*. 2018;8:79-90.
10. Mearin F, Lacy BE, Chang L, et al. Bowel disorders. *Gastroenterology*. 2016. pii: S0016-5085(16)00222-5.
11. Nusrat S, Gulick E, Levinthal D, Bielefeldt K. Anorectal dysfunction in multiple sclerosis: a systematic review. *ISRN Neurol*. 2012;2012:376023.
12. Krogh K, Christensen P, Sabroe S, Laurberg S. Neurogenic bowel dysfunction score. *Spinal Cord*. 2006;44 (10):625-31.
13. Lewis SJ, Heaton KW. Stool form scale as a useful guide to intestinal transit time. *Scand J Gastroenterol*. 1997; 32(9):920-4.
14. Preziosi G, Gosling J, Raeburn A, et al. Transanal irrigation for bowel symptoms in patients with multiple sclerosis. *Dis Colon Rectum*. 2012;55(10):1066-73.
15. Sanagapalli S, Neilan L, Lo JYT, et al. Efficacy of Percutaneous Posterior Tibial Nerve Stimulation for the Management of Fecal Incontinence in Multiple Sclerosis: A Pilot Study. *Neuromodulation*. 2018;21(7):682-687.