

I disturbi urinari nella sclerosi multipla

Shalom Haggiag

Centro SM, Azienda Ospedaliera San Camillo-Forlanini, Roma

Introduzione

La sclerosi multipla (SM) è la più comune malattia autoimmune a carico del sistema nervoso centrale ed è una delle principali cause di disfunzione delle basse vie urinarie (BVU) nei pazienti neurologici.

I sintomi delle BVU sono riportati dai pazienti con SM in media 8 anni dopo la diagnosi; tuttavia, nel 10% dei casi, questi possono manifestarsi sin dall'esordio di malattia. A causa della natura progressiva della SM, la prevalenza di sintomi e disfunzioni delle BVU aumentano nel tempo e raggiungono quasi il 100% entro 10 anni dalla diagnosi di malattia. Secondo un sondaggio condotto dalla *North American Research Committee for Multiple Sclerosis* (NARCOMS), il 65% dei pazienti con SM ha segnalato almeno un sintomo urologico da moderato a severo e il 79% dei pazienti ha riferito incontinenza da urgenza minzionale come sintomo dominante. Tuttavia, solo il 32% degli intervistati ha fatto ricorso ad uno specialista per trattare i sintomi urinari nell'anno precedente.

La disfunzione delle BVU ha un significativo impatto negativo sulla qualità della vita (QoL) nei pazienti con SM e impone un onere economico significativo a carico dei Servizi sanitari nazionali. Da ciò, l'importanza della gestione neuro-urologica in questa popolazione.

Il mancato riconoscimento della disfunzione delle BVU può avere implicazioni sulla qualità dell'assistenza, anche perché terapie efficaci sono disponibili nella prevenzione delle complicanze urinarie e nel miglioramento della QoL del paziente.

Manifestazioni cliniche

La disfunzione delle BVU può presentarsi come problemi di ritenzione o di svuotamento vescicale. I sintomi di ritenzione comprendono urgenza urinaria, aumento della frequenza diurna, nicturia (frequenza notturna) e incontinenza, mentre i sintomi di svuotamento vescicale includono esitazione urinaria, flusso debole e interrotto, tensione all'urina, doppio svuotamento e sensazione di ve-

scica incompleta dopo svuotamento. La frequenza dei sintomi delle BVU in diverse casistiche SM è riportata nella tabella 1.

Il *pattern* di sintomi e disfunzione delle BVU è determinato dalla distribuzione delle lesioni demielinizzanti a carico del nevrasse. Lesioni a carico della sostanza bianca subcorticale, del tronco encefalico e nella sostanza bianca del midollo spinale possono compromettere l'integrità delle vie nervose nel controllo delle funzioni delle BVU e comparsa di sintomi urinari. I sintomi urinari nella SM possono essere raggruppati in tre sindromi principali:

a) Sindrome da iperreflessia del detrusore (OND) - la forma più comune riscontrata nel 60-80% dei pazienti ("vescica spastica"). In questo caso, il muscolo detrusore (base della vescica) è disinibito e tende a contrarsi anche quando la vescica è solo parzialmente riempita. La normale minzione si innesca quando la vescica raggiunge un volume di urina pari a circa 300-400

ml, mentre nel caso della OND si registrano contrazioni premature anche per volumi pari a 50-100 ml, provocando uno svuotamento prematuro e irregolare. I pazienti lamentano urgenza, frequenza, incontinenza da urgenza minzionale e nicturia. Questa forma è tipicamente associata a lesioni del tratto corticospinale.

b) Dissinergia detruso-sfinteriale (DSD) - nel 25% dei casi, per mancata coordinazione tra sfintere esterno e detrusore, che tendono a contrarsi contemporaneamente durante la minzione; ciò si traduce in uno svuotamento incompleto della vescica e in un elevato residuo post-minzionale (PVR). Questa forma si associa a lesioni spinali soprasacrali. I pazienti incontrano difficoltà nell'iniziare la minzione e con sintomi di svuotamento incompleto.

c) Sindrome da ipoattività del detrusore (ID) - osservata solo nel 20% dei pazienti ("vescica flaccida"), più frequentemente in fase avanzata di malattia. È dovuta ad una contrazione ipovalida del detrusore, con conseguente ritenzione di urina nella vescica. Riflette prettamente un danno a carico delle vie para-

simatiche e/o lesioni a carico del cono spinale. I sintomi principali sono flusso urinario diminuito o interrotto, esitazione, sensazione di svuotamento incompleto e incontinenza da traboccamento.

La gravità dei sintomi del controllo vescicale è correlata alla disabilità neurologica misurata mediante la *Expanded Disability Status Scale* (EDSS). Un punteggio EDSS elevato è associato a parametri urodinamici sfavorevoli che aumentano il rischio di danno del tratto urinario superiore. La disfunzione minzionale può essere accentuata da infezioni delle BVU e da farmaci.

Diagnostica

Prima di intraprendere un trattamento per la disfunzione delle BVU, è importante effettuare una rilevazione basale dei sintomi urinari, per stabilire obiettivi chiari del trattamento. A tal proposito sono somministrati questionari validati, mirati a distinguere tra sintomi ostruttivi e irritativi, a consentire una valutazione longitudinale obiettiva dei sintomi e a misurare l'effetto degli interventi terapeutici.

Sebbene numerosi siano gli strumenti validati della valutazione dei sinto-

mi urinari nei pazienti con OND, solo due sono specificamente validati nella popolazione SM. L'*Actionable Bladder Symptom and Screening Tool* è un questionario di *screening* in grado di identificare accuratamente i pazienti SM con sintomi delle BVU e che potrebbero trarre beneficio da un *videat* urologico e da un trattamento specifico. Il questionario indaga la presenza di sintomi urinari, in che misura e quali sono gli effetti di questi sintomi sulla vita quotidiana.

Ne esistono due versioni, a 8 e a 16 voci, entrambe con elevate proprietà di sensibilità/specificità.

Allo stesso modo, il *Neurogenic Bladder Symptom Score* è una misura di esito riportata dal paziente che valuta l'impatto della OND sul controllo urinario. Questo questionario è anche utile per documentare e differenziare i sintomi urinari nel tempo. Inoltre, sono utili i diari minzionali, sia al medico che al paziente, per esaminare la capacità funzionale della vescica e misurare l'impatto dei sintomi urinari sulla vita quotidiana. Queste misurazioni urologiche possono essere valutate assieme alle scale di valutazione della disabilità neurologica, al fine di mettere in relazione la OND ai restanti domini della SM.

STUDIO	N. PAZIENTI	URGENZA	FREQUENZA	INCONTINENZA	ESITAZIONE	RITENZIONE
Miller <i>et al.</i>	321	60	50	36	33	2
Bradley <i>et al.</i>	90	86	60		28	20
Hennessey <i>et al.</i>	191	71	76	19	48	
Borello-France <i>et al.</i>	133	61	71	83		
Ukkonen <i>et al.</i>	24	83	54	75	58	
Quarto <i>et al.</i>	107	61	83	32		
Haggiag <i>et al.</i>	109	44	17		9	13*
Khalaf <i>et al.</i>	1047	646				635*

Modificato da Aharony *et al.* 2017. BVU=basse vie urinarie. *Sensazione di svuotamento incompleto

Tabella 1. Frequenza dei sintomi urinari delle BVU in pazienti con sclerosi multipla.

La misurazione del PVR mediante studio ecografico andrebbe effettuata in tutti i pazienti con sintomi urinari prima del trattamento o laddove sussista un sospetto per svuotamento incompleto della vescica. Secondo le linee guida britanniche per la gestione dei disturbi neuro-urologici nella SM, la misurazione del PVR va considerata come parte essenziale della valutazione urologica basale e preferibilmente ottenuta prima di iniziare il trattamento anticolinergico muscarinico (ACM).

L'esame urodinamico riveste un ruolo chiave nella definizione della sindrome neuro-urologica e quindi per stabilire la strategia terapeutica più mirata. L'esame urodinamico può aiutare a caratterizzare lo specifico *pattern* urinario disfunzionale nel paziente sintomatico e non. Inoltre, può identificare pazienti SM con bassa *compliance* vescicale (<12 cmH₂O/ml) che presentano sintomi urinari progressivi o idronefrosi. La fluoroscopia è un esame complementare all'urodinamica per identificare visivamente la DSD, per documentare i diverticoli della vescica e/o il reflusso vescico-ureterale.

La 5th *International Scientific Committee on Incontinence* ha formulato le seguenti raccomandazioni generali per la diagnosi della disfunzione neurogenica del tratto urinario inferiore (DN-BVU):

- a) i pazienti con malattia neurologica nota associata a DN-BVU dovrebbero essere valutati per la presenza di sintomi del tratto urinario;
- b) i test urodinamici dovrebbero essere impiegati selettivamente per integrare la valutazione clinica per stabilire il trattamento della DN-BVU;
- c) l'EMG sfinteriale è da considerarsi utile nella diagnosi di pazienti con disfunzione della vescica neu-

rologica e può essere considerato un metodo diagnostico in pazienti con DN-BVU e incontinenza urinaria neurologica.

Diversi gruppi di studio di Paesi europei hanno pubblicato le proprie linee guida nella gestione della DN-BVU, seppur basate prevalentemente su dati scientifici con bassi livelli di evidenza. Unanime è il consenso sulla necessità di valutazione urologica nei pazienti sintomatici, mentre per i pazienti asintomatici le posizioni sono parzialmente divergenti e non raggiungono il consenso.

Nel Regno Unito è raccomandato effettuare l'esame urodinamico solo quando risulti fallito un primo tentativo terapeutico con un farmaco sintomatico. Negli Stati Uniti invece, non esistono linee guida che stabiliscano il momento ottimale per eseguire l'esame urodinamico nel paziente con SM. Anche secondo la metanalisi di Cetinel *et al.* i dati ad oggi disponibili non supportano l'uso di urodinamica invasiva nella valutazione iniziale dei pazienti con SM, come la cistometria di riempimento e gli studi di pressione/flusso di svuotamento andrebbero effettuati solo in pazienti refrattari al trattamento conservativo o con sintomi particolarmente invalidanti.

Al contrario, le autorità sanitarie francesi raccomandano studi urodinamici in tutti i pazienti affetti da SM con sintomi delle BVU.

Uno studio condotto presso il nostro Centro SM (Haggiag *et al.* 2017) ha documentato una sostanziale discrepanza tra sintomi urinari soggettivi e le valutazioni urometriche oggettive. Pertanto le indagini strumentali urologiche, indipendentemente dalla presenza di sintomi urinari, possono contribuire a una valutazione più affidabile della disabilità dei pazienti con SM.

Trattamento

Gli obiettivi generali del trattamento dei disturbi urinari nella SM prevedono il raggiungimento della continenza, il miglioramento della QoL, la riduzione del rischio di infezioni delle vie urinarie e quindi la protezione della funzionalità renale. Ad oggi, sono disponibili linee guida internazionali per il trattamento dei disturbi urinari, tuttavia queste non fanno specificamente riferimento alla SM.

Mentre la malattia progredisce e diventa più debilitante, i pazienti affetti da SM con sintomi urinari devono essere rivalutati. Frequentemente, la terapia conservativa e farmacologica diventa meno efficace nel tempo in molti di questi pazienti a causa di cambiamenti fisici, cognitivi e fisiologici. Di conseguenza, le strategie di trattamento urinario dovrebbero essere modulate regolarmente per il livello di disfunzione delle BVU, al fine di prevenire complicazioni e di garantire una buona QoL al paziente con SM. Lo stato dell'arte dei trattamenti sintomatici per i disturbi urinari nella SM sono riportati nella tabella 2.

Trattamenti comportamentali/fisici

Modifiche dello stile di vita possono influenzare la funzionalità vescicale. Sono da evitare irritanti della vescica, come il fumo di sigaretta ed alcuni alimenti (ad es. alcool, dolcificanti artificiali, cibi piccanti, caffeina, bevande a base di agrumi), al contrario, è consigliato aumentare l'assunzione di acqua e fibre alimentari. Il sovrappeso può accentuare i sintomi da OND. Utile il *training* vescicale, che prevede orari prestabiliti per la minzione durante il giorno, aumentando gradualmente l'intervallo di tempo tra una minzione e l'altra. Le manovre di Credè e di Valsalva possono aiutare alcuni pazienti ad urinare spontaneamente.

TRATTAMENTI		OND	OND E DSD	OND E ID	ID
1° linea	Comportamentale/fisico	Riabilitazione piano pelvico		Doppia minzione/ <i>training</i> vescicale	
	Farmacologico	ACM	Baclofen β-bloccanti	ACM (associata a CI)	
2° linea	Infiltrazioni TB	Intra-detrusore: OND refrattaria e/o rischio danno a AVU	Intra-sfintere		
	Neuromodulazione	OND refrattaria			
	CI/CF	OND refrattaria	OND refrattaria elevato PVR sintomatico		CI CF
3° linea	Altri/sperimentali	Approcci chirurgici	Approcci chirurgici	Approcci chirurgici	Approcci chirurgici

Modificato da Aharony et al. 2017

OND = Iperattività detrusoriale neurogena; DSD = Dissinergia Sfintere-Detrusoriale; ID = Ipoattività detrusoriale; ACM = agenti anticolinergici muscarinici; CI = Cateterizzazione ad intermittenza; TB = Tossina botulinica; AVU = Alte vie urinarie; CF = Cateterizzazione fissa; PVR = Residuo post-minzionale.

Tabella 2. Trattamenti sintomatici per i sintomi urinari nella sclerosi multipla.

te, ma sono associate ad un aumento delle pressioni intravesicali, per cui a maggior rischio di sviluppare complicanze nel lungo termine. La riabilitazione del pavimento pelvico (PFMT, *Pelvic Floor Muscle Training*), un insieme di tecniche specifiche di tipo conservativo, è un trattamento che si è dimostrato efficace per incontinenza e urgenza nei pazienti con SM. Il PFMT può essere efficacemente associato a stimolazione elettrica neuromuscolare ed a stimolazione transcutanea del nervo tibiale. Le linee guida britanniche raccomandano gli interventi fisici/riabilitativi come la PMFT per i pazienti SM con lieve disabilità (raccomandazione di grado B).

Anticolinergici muscarinici

Gli ACM, in monoterapia o in associazione alla CI, sono attualmente il trattamento farmacologico di prima linea per la OND (livello di evidenza: 1A). Inibendo efficacemente le contrazioni del detrusore, conferiscono un controllo sintomatico dell'incontinenza da urgenza e/o aumento di frequen-

za e urgenza minzionale. È consigliabile misurare il PVR prima e durante il trattamento. I dati pubblicati finora forniscono prove limitate dell'efficacia degli ACM nei pazienti con SM; tuttavia, la loro utilità è principalmente dedotta da studi su popolazioni con altre cause di OND. La necessità di monitoraggio del PVR e l'associazione alla CI, nel trattamento con ACM, sono questioni rilevanti e non ancora definite nella SM. Ad oggi non è stato identificato un valore soglia di PVR, basato sull'evidenza, per l'indicazione al trattamento con ACM, né stabilite priorità nell'algoritmo terapeutico per il controllo sintomatico da OND. Gli ACM più comunemente impiegati nella pratica clinica sono:

- ossibutinina, con dosaggio iniziale di 2,5 mg a 5,0 mg/die, seguito da titolazione verso un massimo di 15 mg 3 volte/die; sono disponibili anche formulazioni a rilascio prolungato e transdermiche;
- tolterodina, simile alla ossibutinina, è impiegata per il trattamento della OND alla dose di 2-4 mg/die;

c) propantelina, in dosi che vanno da 7,5 mg/die a 30 mg/ quattro volte/die;

d) solifenacina, in dose da 5 a 10 mg/die. Gli effetti indesiderati tipici per gli ACM sono sonnolenza, xerostomia e, ad alte dosi, ritenzione urinaria. Il fallimento terapeutico degli ACM è dovuto *in primis* a problemi di tollerabilità (gli effetti collaterali più comuni sono xerostomia, sonnolenza e stipsi), poi per inefficacia.

Tossina botulinica

La tossina botulinica (TB) è una neurotossina prodotta dal *Clostridium botulinum*, un batterio anaerobico Gram-positivo.

È la sostanza più tossica conosciuta dall'uomo, in grado di paralizzare i muscoli inibendo il rilascio di acetilcolina dalle vescicole presinaptiche nella giunzione neuromuscolare. L'introduzione del trattamento a base di infiltrazioni di TB nel detrusore vescicale ha rivoluzionato il trattamento della OND farmaco-resistente (seconda linea). La TB intravesicale

è un'alternativa terapeutica minimamente invasiva e con un vantaggioso profilo di efficacia, sicurezza e durata nel tempo. Ginsberg *et al.* hanno condotto il più esteso studio randomizzato in pazienti ($n=227$) con OND associata a SM e documentato una significativa riduzione degli episodi di incontinenza, della pressione intravesicale, un miglioramento della QoL, nei pazienti trattati con infiltrazioni nel detrusore di TB, rispetto al gruppo placebo.

Nel 2011, la TB è stata approvata dalla FDA per il trattamento dell'incontinenza urinaria in soggetti con SM ed iperattività del detrusore.

Le linee guida europee, invece, consigliano l'utilizzo della TB per i pazienti OND senza fare specifico riferimento alla SM. In Italia, la TB ha indicazione per "vescica iperattiva idiopatica con sintomi di incontinenza urinaria, urgenza e frequenza in pazienti adulti che non abbiano una risposta adeguata o siano intolleranti ai farmaci anticolinergici".

Il trattamento con TB è una procedura ambulatoriale, che richiede circa 30 minuti, il cui effetto è avvertito entro 24 ore.

La risposta di un singolo trattamento dura in media oltre 10 mesi e l'efficacia è mantenuta nei successivi trattamenti.

Nei casi di OND più gravi, la TB è utilizzata in associazione agli ACM.

Chirurgia

La chirurgia è riservata al trattamento della OND refrattaria ad ogni trattamento conservativo e con significativo impatto sulla QoL del paziente. Le procedure comprendono:

- a) intervento di aumento del volume vescicale, mediante tessuti intestinali, che spesso necessita di cateterismo fisso a vita;
- b) cistectomia parziale o totale, associata a posizionamento di ureterocutaneostomia per raccolta esterna dell'urina ■

Bibliografia

- Aharony SM, Lam O, Corcos J. Evaluation of lower urinary tract symptoms in multiple sclerosis patients: review of the literature and current guidelines. *Can Urol Assoc J.* 2017;11(1-2):61-64.
- Aharony SM, Lam O, Corcos J. Treatment of lower urinary tract symptoms in multiple sclerosis patients: review of the literature and current guidelines. *Can Urol Assoc J.* 2017;11(3-4):E110-E115.
- Çetinel B, Tarcan T, Demirkesen O, et al. Management of lower urinary tract dysfunction in multiple sclerosis: a systematic review and Turkish consensus report. *Neurourol Urodyn.* 2013; 32(8):1047-57.
- Cotterill N, Madersbacher H, Wyndaele JJ, et al. Neurogenic bowel dysfunction: clinical management recommendations of the Neurologic Incontinence Committee of the Fifth International Consultation on Incontinence 2013. *Neurourol Urodyn.* 2018;37(1):46-53.
- Coyle P. Symptom management and lifestyle modifications in multiple sclerosis. *Continuum (Minneapolis, Minn).* 2016; 22(3):815-36.
- Haggiag S, Bolla G, Picconi O, et al. Discrepancies between urinary symptoms assessment and objective bladder dysfunctions in multiple sclerosis. *Multiple Sclerosis and Demyelinating Disorders* 2017;2:11.
- Jaggi A, Drake M, Siddiqui E, Fatoye F. A comparison of the treatment recommendations for neurogenic lower urinary tract dysfunction in the national institute for health and care excellence, European Association of Urology and international consultations on incontinence guidelines. *Neurourol Urodyn.* 2018;37(7):2273-80.
- Mahajan ST, Patel PB, Marrie RA. Under treatment of overactive bladder symptoms in patients with multiple sclerosis: an ancillary analysis of the NARCOMS Patient Registry. *J Urol.* 2010;183(4):1432-7.
- Safarpour Y, Mousavi T, Jabbari B. Botulinum toxin treatment in multiple sclerosis—a review. *Curr Treat Options Neurol.* 2017;19(10):33.
- Stöhrer M, Blok B, Castro-Diaz D, et al. EAU guidelines on neurogenic lower urinary tract dysfunction. *Eur Urol.* 2009;56(1):81-8.