

L'enuresi, un problema che non va nascosto

Chiozza ML¹, Di Mauro D²

¹Urologo Pediatra - Azienda Ospedaliera Università di Padova

²Clinica Pediatrica - Università di Parma



Parole chiave

enuresi, incontinenza, vasopressina, terapia

Key words

enuresis, incontinence, vasopressin, therapy

Riassunto

L'articolo si propone di fare acquisire nozioni aggiornate sulle nuove evidenze scientifiche riguardo alla fisiopatologia e gestione terapeutica dell'enuresi notturna. Sono riportati i dati epidemiologici di prevalenza in età pediatrica, adolescenziale, adulta e le connessioni evidenziate tra enuresi in età pediatrica e sviluppo di incontinenza nell'età adulta/senile. Questa forma di incontinenza urinaria notturna è discussa alla luce della nuova classificazione dell'*International Continence Childrens' Society* per le disfunzioni vescicali, che distingue due tipologie di enuresi: monosintomatica e non-monosintomatica. Vengono, inoltre, presentate le più recenti conoscenze in merito ai meccanismi genetici e fisiopatologici dell'escrezione notturna di acqua, della funzione vescicale, della difficoltà di risveglio che influenzano la risposta terapeutica. Particolare rilevanza hanno i risultati della ricerca sulla perdita del ritmo circadiano di secrezione notturna dell'Adenosinvasopressina (AVP) in questi pazienti, sul ruolo svolto dalle acquaporine (AQP) a livello sia del tubulo prossimale (AQP₁) che distale (AQP₂), sulle nuove conoscenze relative al ruolo dell'ansa ascendente di Henle nel riassorbimento del Na⁺/K⁺ urinario e sulle interferenze esercitate sull'AVP dal calcio urinario nella traduzione dei segnali di membrana a livello del tubulo collettore distale. Vengono, inoltre, presentati i più recenti risultati sullo studio della funzione vescicale particolarmente rilevanti per le forme di enuresi non-monosintomatica in cui l'enuresi è associata a sintomi disfunzionali vescicali. Si riportano, infine, i dati della Letteratura sulle conoscenze emerse sui meccanismi sottostanti la difficoltà di risveglio tipica e trasversale a tutti i bambini/e con enuresi e le relazioni evidenziate tra apnee notturne e poliuria. Vengono illustrate le opzioni terapeutiche oggi proposte, la loro modalità di azione sulle AQP₂, sulle modalità di sospensione graduale della terapia. La presentazione ha la finalità di fornire il razionale fisiopatologico utile a formulare la diagnosi differenziale delle diverse tipologie di enuresi su cui basare l'approccio terapeutico.

Abstract

The article aims to acquire updated knowledge about new scientific evidence regarding the pathophysiology and therapeutic management of nocturnal enuresis. Epidemiological prevalence data are reported in childhood, adolescence, adulthood and highlighted the relationship between enuresis in pediatric age and the development of incontinence in adult/elderly people. This type of nocturnal urinary incontinence is discussed in light of the International Continence Childrens' Society new classification for bladder dysfunction that distinguishes two types of enuresis: monosymptomatic and non-monosymptomatic enuresis. The latest findings about the genetic mechanisms and pathophysiological nocturnal excretion of water, bladder function, wake-up difficulties that influence the therapeutic response, are reported. Particular importance present the results of research on the circadian rhythm loss of Adenosine Vasopressin nocturnal secretion (AVP) in these patients, on the role played by aquaporin (AQP) at both the proximal (AQP₁) and distal (AQP₂) tubule, new knowledge of the role of ascending limb of Henle in the reabsorption of Na⁺/K⁺ urinary and interference exercised on AVP from the urinary calcium in the translation of membrane signals. In addition, the latest results on the study of bladder function particularly relevant in patients with non-monosymptomatic enuresis are reported. Finally, we discuss the data of the literature on knowledge emerged about the mechanisms underlying the difficulty of awakening and the relationships between nocturnal polyuria and apnea. Treatment options currently proposed their effects on AQP₂, therapy options are also discussed. The review aims to provide a new rationale on the pathophysiology of enuresis both useful to both classify the different types of enuresis and to manage the therapy.

L'enuresi è una forma di incontinenza urinaria notturna (ICCS 2006) di cui si parla e scrive in maniera più o meno argomentata fin dal 2.500 a.c. L'osservazione che i pazienti con enuresi notturna presentano un'aumentata produzione di urine durante la notte risale al lontano 1953.

Solo dal 1985, tuttavia, si è cominciato ad affrontare questo problema in maniera scientifica dimostrando, in un gruppo di pazienti adulti enuretici, che la poliuria notturna iposmotica dei pazienti dipendeva da un disturbo del ritmo circadiano di riassorbimento tubulare dell'acqua da carente increzione notturna di vasopressina (AVP). Anche la componente ereditaria di questo problema è sempre stata sottolineata. Recentemente sono stati identificati i cromosomi coinvolti (Cromosoma 8q, 13, 12q13, 22q11). Von Gontard ha, inoltre, evidenziato un rischio genetico per enuresi e incontinenza urinaria. Gli oltre 2.600 articoli pubblicati a oggi e le definizioni imposte dall'ICCS a tutta la Comunità scientifica dal 2006 hanno rappresentato un'importante svolta per la ricerca, permettendo di "ripulire" le casistiche dagli errori di classificazione e arrivando a categorizzare 2 tipi di enuresi dette rispettivamente **monosintomatica e non-monosintomatica**.

Questa nuova classificazione dell'enuresi ha permesso, inoltre, di interpretare meglio i risultati ottenuti con la terapia e di raffreddare l'enfasi posta nella distinzione tra **enuresi primaria** (controllo minzionale notturno mai raggiunto per almeno 6 mesi) ed **enuresi secondaria** (sintomo comparso dopo almeno 6 mesi asciutti) in quanto la fisiopatologia del problema è analoga. È stato infatti dimostrato che questa distinzione non indirizza dal punto di vista diagnostico né ha impatto sulla risposta terapeutica. In particolare, non è vero quanto spesso affermato, cioè che le enuresi secondarie siano di origine psicologica, in quanto queste ultime sono in realtà strettamente correlate a problemi disfunzionali vescicali. Poliuria notturna e difficoltà di risveglio sono problemi comuni sia ai pazienti con enuresi monosintomatica sia a quelli con enuresi non-monosintomatica. La presenza di una vescica piccola e iperattiva è invece caratteristica peculiare delle forme non-monosintomatiche.

Il peso epidemiologico del quadro

L'enuresi è il secondo problema per prevalenza in età pediatrica. Gli studi condotti nell'ultimo decennio riportano, infatti, una prevalenza del sintomo, con frequenza di almeno 1 volta al mese, nel 10-20% dei bambini all'età di 5 anni, del 5-10% all'età di 10 anni e del 3% nei ragazzi tra i 15-20 anni. Infine, a differenza di quanto normalmente ritenuto, l'enuresi non scompare con l'adolescenza, ma è

ancora presente nello 0,5-1% dei pazienti adulti.

In età pediatrica la prevalenza è maggiore nei maschi rispetto alle femmine, sebbene questa differenza tenda a stemperarsi dopo i 10 anni.

I contributi scientifici più recenti impongono una revisione critica dei dati pubblicati prima del 2006, sicuramente sottostimati e disomogenei per l'età dei pazienti reclutati, per le modalità di raccolta dati, e perché nella valutazione vengono esclusi i pazienti che da enuretici sono virati in nicturici, per cui sono costretti ad alzarsi più di una volta per notte per mingere. In realtà, questi pazienti presentano gli stessi problemi dei pazienti enuretici per quanto attiene a poliuria notturna e capacità vescicale ridotta. Unica differenza con gli enuretici è il fatto che lo stimolo minzionale riesce a stimolare il risveglio evitando di bagnare il letto. Dato confermato dalla dimostrazione di una significativa presenza di nicturia nelle madri di pazienti enuretici.

Inoltre, i dati sino a oggi riportati sono falsati dal fatto che sotto il termine di enuresi sono state inglobate sia le forme attualmente classificate come monosintomatiche che quelle non-monosintomatiche, non tenendo conto del rigore classificativo richiesto dalla ICCS a partire dal 2006.

Il fatto, infine, che si osservasse clinicamente una soluzione spontanea del sintomo nel 14-16% dei casi/anno di questi pazienti ha indotto spesso ad assumere atteggiamenti attendisti di fronte al problema, sperando in una sua soluzione spontanea.

Tuttavia i dati di studi retrospettivi su coorti numericamente significative di pazienti con incontinenza urinaria o sindrome della poliuria notturna evidenziano una correlazione con la presenza di enuresi in età pediatrica in oltre l'80% dei pazienti con incontinenza, promuovendo l'enuresi a fattore di rischio di incontinenza in età adulta. Da sottolineare il dato che nei pazienti con ADHD la presenza di enuresi rappresenta una delle principali comorbidità.

L'impatto psicologico e fisico dell'enuresi sul bambino

Ancora oggi oltre il 65% dei pazienti non riceve un inquadramento diagnostico e un trattamento adeguato per via di un atteggiamento astensionista dei medici e dei genitori, che considerano il sintomo irrilevante e di sicura risoluzione nel tempo.

Il fatto che questo problema sia rilevato nello 0,5-1% della popolazione adulta significa che le famiglie e/o i Pediatri non hanno ritenuto rilevante segnalare o prendere in carico questo problema di salute. Una survey telefonica

su oltre 13.000 chiamate pervenute a un numero verde dedicato ai problemi urinari ha rilevato che ben il 61% di queste riguardavano pazienti con enuresi che non si erano mai rivolti al loro Pediatra e che non assumevano terapia farmacologica. Di questi pazienti, oltre il 16% avevano una età superiore ai 12 anni.

Hägloff ha dimostrato che questo atteggiamento ha rilevanti conseguenze perché l'enuresi diminuisce il grado di autostima dei pazienti in maniera ben più grave di altre malattie croniche invalidanti come diabete, eczema, alopecia, nonché la propria immagine corporea, limitando pesantemente la crescita identitaria e le autonomie, in quanto la presenza del sintomo preclude tutte quelle esperienze sociali tra pari, così importanti proprio dai 6-14 anni per permettere il raggiungimento di queste tappe evolutive.

Spesso, inoltre, se il sintomo compare dopo la nascita di un fratellino o in concomitanza di difficoltà relazionali nella coppia, i sensi di colpa per l'evento notturno si amplificano e il bambino/a si colpevolizza per non essere in grado di governare la propria vescica costringendo i genitori a un *surplus* di attività domestiche.

Ne deriva che i problemi psicologici riscontrati sono spesso conseguenza dell'impatto del problema sulla vita del paziente, e non causa dell'enuresi come per troppo tempo si è ritenuto. Non va infine dimenticato che i disturbi legati all'iperattività vescicale notturna e al sonno frammentato che ne deriva, nel vano tentativo di svegliarsi, comportano nei bambini/e che soffrono di enuresi un minor rendimento scolastico legato alla difficoltà d'attenzione conseguente alla frammentazione del sonno. L'intervento terapeutico, invece, favorisce un rapido e duraturo miglioramento della loro immagine corporea e del loro grado di autostima che, una volta risolto il problema, rientra nell'ambito della norma.

La tempestiva diagnosi e terapia dell'enuresi non sono più attività dilazionabili proprio perché questa forma di incontinenza notturna rappresenta un documento fattore di rischio di sviluppo di incontinenza urinaria da adulti, con gravi ricadute sulla qualità di vita dei pazienti affetti e un aggravio economico di spesa per il SSN.

Il fatto che la terapia correttamente eseguita in questi pazienti garantisca il ripristino in maniera definitiva delle acquaporine (AQP) 2 rappresenta un sicuro investimento in questi pazienti, con un impegno economico nettamente inferiore rispetto al costo di una incontinenza che riaffiori in età adulta protraendosi per tempistiche ben più lunghe di quelle richieste per il trattamento di una enuresi.

Il ruolo del Pediatra

Nonostante l'alta prevalenza dell'enuresi, l'attuale formazione della classe medica e pediatrica nella valutazione e gestione del problema risulta limitata. Lo spazio dedicato alla formazione sul tema dai corsi di laurea e specialistici è assolutamente ancillare e spesso i testi utilizzati si basano su evidenze ampiamente sorpassate. Questo genera un *gap* di competenza che si traduce in una scarsa attenzione alla ricerca proattiva del problema, spesso sottaciuto per ignoranza o timore dai genitori, che nutrono aspettative miracolistiche sulla sua risoluzione spontanea.

Questa duplice omertà clinica e genitoriale fa sì che il problema non sia assolutamente indagato sistematicamente nelle valutazioni effettuate durante i cosiddetti "bilanci di salute" che, attualmente, non prevedono *item* specifici sul raggiungimento della continenza notturna dopo i 5 anni. Oggi, tuttavia, la Letteratura è allineata sul fatto che le conoscenze sugli aspetti funzionali e disfunzionali del tratto urinario inferiore in ambito pediatrico sono ormai consolidate e rientrano, a pieno titolo, nella competenza richiesta ai Pediatri proprio in ottica preventiva, considerato il dato sempre più consistente in base al quale pazienti adulti o anziani con problemi di incontinenza urinaria riferiscono come dato anamnestico la presenza di problemi disfunzionali vescicali in età pediatrica. Sempre di più, pertanto, spetta al Pediatra scandagliare la parte sommersa dell'iceberg di questa forma di incontinenza notturna, non solo indagando proattivamente nell'indagine anamnestica la persistenza del problema oltre i 5 anni di tutti i bambini a lui affidati, ma anche coinvolgendo direttamente il/la bambino/a nella quantificazione del problema. Aspetto questo particolarmente rilevante, perché in grado di alleggerire il senso di colpa che affligge spesso questi pazienti che si sentono assolutamente inadeguati a rispondere alle aspettative della famiglia. Il fatto, inoltre, di togliere ogni volontarietà all'evento spiegandone la fisiopatologia in maniera comprensibile ai bambini o ai ragazzi/e che soffrono di enuresi ottiene anche il positivo risultato di fare "corticalizzare" una funzione come quella vescicale a cui, spesso, non si dedica l'attenzione dovuta né se ne conosce la fisiologia.

Il coinvolgimento diretto nella quantificazione oggettiva del problema attraverso la compilazione del calendario "notte asciutte e bagnate" e del "diario minzionale", rappresentano tappe fondamentali nell'inquadramento del problema, con un coinvolgimento diretto e attivo dei pazienti che, finalmente, vedono correttamente preso in carico il loro problema.

Cosa deve fare il Pediatra

Una volta in possesso di tutte le informazioni utili a inquadrare la periodicità dell'enuresi, la capacità e funzione vescicale, il vissuto del problema, considerato che il sonno profondo è un problema comune a tutti questi pazienti, il primo obiettivo diagnostico del Pediatra sarà quello di individuare se si tratta di una enuresi monosintomatica oppure non-monosintomatica.

Per giungere a questo inquadramento diagnostico la sua attività del sarà dedicata alla raccolta della:

ANAMNESI: il Pediatra dovrà sempre indagare la familiarità per enuresi, la presenza di disturbi minzionali e/o nicoturia. Prematurità e patologie perinatali possono, infatti, dilazionare l'acquisizione del controllo notturno. Particolare attenzione va posta nell'indagare l'età della prima richiesta del controllo minzionale diurno e le modalità attuate per il "toilet training". Vanno, inoltre, indagate le tappe dello sviluppo neuropsichico, del controllo motorio e della deambulazione ed esclusa la presenza di stipsi così come la presenza di encopresi. Altre comorbilità da indagare sono i disordini del sonno (apnee notturne e parasonnie), l'iperattività motoria o disturbi dello spettro autistico, le difficoltà di apprendimento, le pregresse infezioni urinarie delle alte e basse vie e le batteriurie asintomatiche.

ANAMNESI MINZIONALE DIURNA: va sempre raccolta dal Pediatra rapportandosi direttamente con il/la bambino/a, perché i genitori spesso sottovalutano o

non sono a conoscenza delle reali abitudini minzionali del figlio/a. Si deve indagare se il paziente riferisce un'aumentata (≥ 8 die) o diminuita (≤ 3 die) frequenza minzionale, se corre in bagno per mingere all'ultimo momento avvertendo uno stimolo irrefrenabile (urgenza minzionale), se presenta incontinenza urinaria nelle sue variabili manifestazioni: mutandine bagnate, perdita incontrollata di una minzione completa. Va inoltre indagato se vengono messe in atto manovre per evitare la perdita di urina come l'accovacciamento, saltelli, gesto dell'inchino. Va richiesta la descrizione della tipologia del mitto - esitante, debole, intermittente - l'uso eventuale della muscolatura addominale per sostenere la minzione e l'eventuale gocciolio post-minzionale. La presenza di uno o più di questi segni o sintomi è, infatti, suggestiva di una sottostante patologia disfunzionale vescicale.

Se uno o più dei sintomi sopra descritti sono presenti, l'enuresi viene classificata come non-monosintomatica.

ANAMNESI MINZIONALE NOTTURNA: il fenomeno deve essere dettagliatamente misurato. Fondamentale e propedeutico a ogni terapia è il definire il numero di notti bagnate/settimana o numero di notti bagnate/mese. Un altro dato da richiedere è se l'episodio notturno è singolo o avviene più volte per notte. Anche l'orario in cui avviene va definito specificando se è prima o dopo mezzanotte, verso mattino in quanto si trovano le urine ancora calde o se avviene più volte nella notte a orari imprevedibili.



Prima di formulare una diagnosi il Pediatra dovrà coinvolgere sia il paziente che la sua famiglia nella raccolta dei dati indispensabili a porre la diagnosi differenziale tra enuresi monosintomatica ed enuresi non-monosintomatica attraverso l'uso di:

CALENDARIO NOTTI ASCIUTTE/BAGNATE: serve a definire la periodicità del fenomeno enuretico.

DIARIO MINZIONALE: è uno strumento non invasivo in grado di "fotografare" la capacità contenitiva della vescica e il suo modo di funzionare.

CARTA FREQUENZA VOLUME: da utilizzare durante il trattamento o nel follow-up.

ESAME URINE: da richiedere nel caso si voglia eliminare il sospetto che l'enuresi sia dovuta a concomitanti infezioni urinarie delle basse vie.

QUESTIONARIO SU QUALITÀ DELLA VITA: fondamentale per valutare l'impatto della patologia, da somministrare sia ai bambini che ai genitori.

Come nasce il quadro

Meccanismi renali

La definizione di poliuria notturna, definita dall'ICCS come una diuresi che eccede più del 130% del volume vescicale atteso per l'età, è oggi indiscutibilmente correlata alla carente increzione notturna di AVP con conseguente perdita della capacità di concentrare le urine. Questo ormone, strutturalmente costituito da tre esoni (nonapeptide, neurofisina e copeptina), è sintetizzato nei neuroni del nucleo supraottico e paraventricolare, è trasportato lungo gli assoni del tratto neuroipofisario all'interno di granuli, legato alla neurofisina e immagazzinato nella post-ipofisi. La sua secrezione segue un ritmo circadiano che matura nel tempo nei bambini e raggiunge un picco massimo durante le ore notturne con conseguente contrazione della diuresi notturna di almeno il 50% dei livelli diurni e un aumento dell'osmolarità.

Studi successivi hanno dimostrato che il meccanismo della poliuria notturna è un fenomeno più complesso per cui, a livello delle cellule del dotto collettore, l'AVP agisce attivando il sistema delle AQP. Queste proteine ubiquitarie permettono un rapido flusso osmotico di acqua in tessuti epiteliali impiegati nel riassorbimento o nella secrezione dei fluidi, riequilibrando l'osmolarità del mezzo interno in risposta ai cambiamenti di osmolarità del liquido extracellulare. Tra le numerose AQP segnalate, la AQP₂ e la AQP₃ hanno una selettiva espressione a livello del rene. In particolare, l'AQP₂ è il canale per l'acqua regolato dall'AVP ed è presente nella membrana apicale delle cellule principali dei dotti collettori. L'azione dell'AVP si espleta sul dotto collettore dopo che l'ormone si è legato

al recettore V2 a livello della membrana basolaterale delle cellule principali. A seguito di questo legame, si assiste a un aumento del livello intracellulare di cAMP seguito dalla stimolazione della proteinchinasi A e successiva fusione delle vescicole contenenti le AQP₂ con la membrana apicale. Alcune proteine G trimeriche faciliterebbero l'esocitosi agendo proprio su quest'ultimo passaggio: perché questo complesso fenomeno avvenga, è necessaria un'interazione tra gli specifici recettori presenti nelle vescicole e quelli sulla membrana.

In particolare, è stato dimostrato che esistono 2 modalità di stimolazione dell'AVP: a breve e a lungo termine. Nel primo caso la stimolazione aumenta il numero dei canali per l'acqua e regola la conduttività di ogni singolo canale. Nel secondo caso la stimolazione farebbe seguito a un prolungato incremento di AVP plasmatico con successiva induzione dell'aumento di AQP₂. Va sottolineato come studi condotti in bambini sani ed enuretici abbiano dimostrato una stretta correlazione tra la concentrazione di AQP₂ urinarie e la severità dell'enuresi. Inoltre, il loro significativo incremento correla significativamente con la risposta alla terapia con desmopressina fino a completa e persistente normalizzazione, anche una volta sospesa la terapia. Questi risultati dimostrano che l'efficacia terapeutica dell'approccio farmacologico con desmopressina per il trattamento della poliuria notturna non è momentanea, ma permette un vero e proprio "reset" del traffico dell'acqua a livello delle cellule epiteliali dei dotti collettori, che persiste anche una volta sospesa la terapia.

Gli studi di Kuznetsova hanno, inoltre, dimostrato come l'AVP stimoli il riassorbimento di sodio e magnesio nell'ansa ascendente di Henle, inibito dalle prostaglandine. Una loro difettosa sintesi locale provocherebbe variazioni nella risposta delle cellule tubulari all'AVP. A sostegno di questa ipotesi, nei pazienti enuretici, sono state dimostrate variazioni statisticamente significative tra escrezione urinaria di PGE₂ e aumento della frazione di escrezione urinaria del sodio urinario.

Sottolineato dai ricercatori anche il ruolo svolto dal calcio in questo complesso meccanismo. È stato dimostrato che l'iper calciuria correla con l'escrezione osmolare nei pazienti enuretici e che un'iper calciuria assorbitiva, durante le ore notturne, ostacola l'azione di farmaci come la desmopressina, che agiscono sullo stesso recettore. Recentemente Vande Walle ha dimostrato un'assenza del ritmo circadiano della diuresi, escrezione del sodio ed escrezione glomerulare nei pazienti con enuresi monosintomatica e poliuria notturna e ha proposto una lettura della poliuria notturna più articolata.

Al ruolo indiscusso della carente increzione di AVP ha af-

fiancato l'ipotesi della compromissione, in questi pazienti, del sistema intrinseco di orologio circadiano renale e/o del sonno.

L'alterazione di questi orologi potrebbe essere causa dell'incremento notturno della pressione attraverso cambiamenti nel sistema nervoso autonomo con "conseguente" soppressione della vasopressina e degli ormoni regolanti il sodio, così come di un aumento del GFR. Il tutto risultante in un aumento dell'escrezione renale di soluti e acqua.

Il ruolo della vescica

Per quanto attiene il gruppo di enuresi non-monosintomatica, studi recenti riportano l'attenzione sulla modalità di acquisizione della capacità di raccogliere le urine e svuotarsi a intervalli regolari che avviene progressivamente attraverso la maturazione dei lobi frontali e parietali. È stato dimostrato che in presenza di iperattività detrusoriale questa maturazione non è raggiunta. Ne consegue che questo tipo di vescica risulta, pertanto, funzionalmente "piccola" e inadeguata a contenere l'urina prodotta durante la notte.

Dato confermato dagli studi di Watanabe, che hanno evidenziato che la massima capacità vescicale dei pazienti con enuresi non-monosintomatica è significativamente inferiore rispetto ai controlli. Alcuni pazienti, in particolare, manifestano una iperattività "solo" durante la notte e sono completamente silenziosi durante il giorno. Inoltre può accadere che le vesciche di pazienti con enuresi monosintomatica sono volumetricamente inadeguate a contenere l'urina prodotta durante la notte, per cui tendono a svuotarsi a volumi di riempimento molto piccoli. Spesso questo aspetto è sottovalutato dai genitori, che non conoscono le abitudini minzionali dei loro figli, interpretano l'urgenza come un atto di pigrizia o di scarsa volontà di collaborazione, così come il richiedere di andare spesso in bagno o bagnare anche con poche gocce le mutandine. Recentemente è stata anche ampiamente dimostrata l'influenza peggiorativa sulla iperattività svolta dalla stipsi che in questi pazienti va sempre indagata, perché un intestino non adeguatamente svuotato comprime la vescica. Inoltre, le frequenti e forzose contrazioni del piano perineale, messe in atto per contrastare la perdita di urina durante le contrazioni instabili, possono causare un ipertono del piano perineale. Si viene così a creare un circolo vizioso che favorisce ulteriormente la stipsi tanto da configurarsi un quadro di "Dysfunctional Elimination Symptoms" (DES).

Come noto, da sempre le correlazioni tra stress ed enuresi sono state oggetto di dibattito. Oggi, finalmente, i ricercatori hanno identificato nel *Corticotropin Releasing*

Factor (CRF), il mediatore biologico scatenato dall'ansia, coinvolto nell'asse ipotalamo-ipofisi-surrene (HPA). La relazione tra enuresi e vita sessuale nell'età adulta è stata confermata da importanti risultati relativi alla presenza di vestibuliti primarie in donne che avevano sofferto da bambine di enuresi non-monosintomatica così come la correlazione dimostrata tra eiaculazione precoce ed enuresi viene ricondotta a un deficit nei segnali a livello centrale presente in questi pazienti. Inoltre, tutti i fattori in grado di alterare la costituzione della parete vescicale, come le infezioni o la carenza di glicosaminoglicani, possono favorire la presenza di contrazioni non inibite.

Il peso dei disturbi del risveglio

Un aspetto trasversale a tutti i pazienti con enuresi, e spesso enfatizzato dai genitori, riguarda i disturbi del risveglio. L'enuresi, infatti, avviene in bambini/e o ragazzi/e che non sono in grado di svegliarsi in risposta a una sensazione di vescica piena. Tale incapacità porta a una perdita incontrollata di urina. Il fatto che i loro figli siano "dormitori profondi" è sottolineato da tutti i genitori come la "difficoltà a svegliarsi". Dai dati pubblicati risulta che questi pazienti hanno maggiori difficoltà a risvegliarsi quando sottoposti a uno stimolo sonoro in quanto presentano un'alterata elaborazione dei segnali sensitivi e un incremento di attività delle onde delta. Infatti, sia una sovradistensione vescicale che la presenza di contrazioni instabili sono stimoli in grado di svegliare una persona con sonno normale. Un'altra recente sottolineatura della Letteratura riguarda i pazienti con enuresi e apnee notturne in cui la poliuria notturna sarebbe legata alla stimolazione dei chemorecettori dell'arteria carotidea con conseguente natriuresi e un incremento della diuresi.

L'attività del locus coeruleus

Nella grande eterogeneità dei fattori eziopatogenetici coinvolti esiste tuttavia un elemento unificante in grado di legare tra loro i diversi aspetti trattati: è il "locus coeruleus", un'area anatomica cerebrale coinvolta nei meccanismi di risveglio e dell'attenzione scatenati da stimoli esterni e interni, come la distensione vescicale o l'iperattività detrusoriale. Uno scarso controllo del riflesso minzionale, come avviene nei pazienti enuretici non-monosintomatici, potrebbe essere correlato all'attività di questa area del cervello. È stato inoltre dimostrato un legame tra locus coeruleus e omeostasi dell'acqua attraverso alcune connessioni dirette e indirette tra neuroni



del locus coeruleus e cellule ipotalamiche deputate alla produzione della vasopressina, così come esiste una reciproca innervazione vasopressinergica del locus coeruleus e dell'ipotalamo. Secondo questa recente ipotesi, un disturbo del locus coeruleus può risultare in un'enuresi da poliuria notturna, iperattività detrusoriale, diminuita capacità di risveglio o a combinazione di questi elementi.

Come trattare l'enuresi

L'ICCS raccomanda di prendere in considerazione l'enuresi dopo i 5 anni di età, essendo questo il periodo in cui viene raggiunto il completo controllo minzionale. L'ingresso alla scuola elementare rappresenta una importante tappa sociale per cui si ritiene che il trattamento possa essere preso in considerazione a partire da questa fascia di età. In particolare, vanno sempre identificati alcuni fattori che possono interferire con i risultati terapeutici: la scarsa motivazione presente nel bambino e nella famiglia, la difficoltà del bambino/a a risvegliarsi, la presenza di stipsi, la ridotta capacità vescicale, l'inversione nella produzione dei volumi di urina tra notte e giorno, la tolleranza dell'ambiente familiare nei riguardi del problema. Prima di iniziare la terapia va sempre ristabilita la corretta introduzione di liquidi durante il giorno perché spesso risulta carente e sbilanciata verso il pomeriggio-sera. Inoltre, va sempre consigliata una introduzione di liquidi e una dieta serale a scarso contenuto di calcio e sodio per limitare la poliuria ed eliminare le interferenze farmacologiche fra calcio e desmopressina.

Nel caso di enuresi monosintomatica (1 episodio notturno, capacità vescicale normale) la terapia elettiva è la desmopressina (1-deamino-8-D-arginina-vasopressina).

Questa molecola, sintetizzata nel 1966, presenta caratteristiche tali da determinare un incremento nell'attività antidiuretica del farmaco e della sua durata di azione (10-12 ore) dovuta a una elettiva azione sui recettori V2 delle cellule dei dotti collettori. Questo potenziamento è ottenuto attraverso la deaminazione della cisteina. La sostituzione della L-arginina in posizione 8 con la D-arginina è responsabile, invece, della riduzione degli effetti pressori legati all'azione della vasopressina sui recettori V1 delle fibre muscolari lisce. L'efficacia e la sicurezza della desmopressina nel trattamento dell'enuresi monosintomatica è stata ampiamente documentata tanto da posizionarla nel *ranking* delle raccomandazioni tra quelle di grado A, livello 1. La recente formulazione sublinguale (*melt*) ne ha ulteriormente ridotti i dosaggi ed eliminato gli effetti collaterali da scorretta assunzione di liquidi alla sera. È disponibile in vari dosaggi: 60, 120, 240 microgrammi. Va sempre ricordata ai genitori la limitazione nell'introduzione di liquidi 2 ore prima dell'assunzione farmacologica, così come la segnalazione della terapia in caso di ricovero per patologia acuta.

La desmopressina orale presenta un massimo di concentrazione entro l'ora e una biodisponibilità dell'1%. Il suo effetto antidiuretico inizia dopo 30 minuti dalla somministrazione e raggiunge il picco di efficacia in un minimo di 2-3 ore fino a un massimo di 10 ore.

Il farmaco va somministrato un'ora prima di coricarsi e almeno due ore dopo la cena, ricordando sempre di svuotare accuratamente la vescica. L'introito di liquidi deve essere rigorosamente sospeso 2 ore prima della somministrazione.

La somministrazione va protratta sino al raggiungimento di almeno due mesi continuativi asciutti e la sua diminuzione va fatta scalando la dose gradualmente.

Se correttamente assunto, la tolleranza del farmaco è ottima e gli unici rari effetti collaterali segnalati sono una modesta cefalea (2%), e dolore addominale (1%). La prescrizione del farmaco è controindicata in pazienti con polidipsia, ipertensione o malattie cardiache. Il farmaco va somministrato alla sera.

Nei pazienti di 6-7 anni si consiglia l'assunzione di 1 compressa di desmopressina sublinguale da 120 microgrammi. Per le fasce di età superiore la dose è di 2 compresse da 120 microgrammi.

In base alla superficie corporea e alla risposta terapeutica sarà discrezionalità del Pediatra l'eventuale incremento di dosaggio.

Prima di valutare se un paziente è *responder* o meno alla terapia devono trascorrere almeno 2 mesi dal suo inizio.

Esistono, infatti, un gruppo di pazienti detti "*late responder*" che dimostrano tardivamente la loro responsività al farmaco.

Si dice che il paziente è *responder* se ha dimezzato il numero delle notti bagnate rilevate con il calendario notti asciutte/bagnate compilato prima dell'inizio della terapia. È opportuno, pertanto, rivalutare sempre il paziente dopo 2 mesi dall'inizio della terapia e decidere se incrementare le dosi. La terapia va protratta fino a ottenere 8 settimane asciutte continuative e scalata di 60 microgrammi gradualmente ogni 4 settimane asciutte continuative.

Se durante il periodo di *décalage* il paziente bagna >1 notte/mese, la cura dovrà essere ripresa al dosaggio immediatamente precedente e protratta fino a raggiungere le 4 settimane asciutte continuative prima di riproporre una nuova riduzione.

Nei casi di enuresi non-monosintomatica con capacità vescicale inferiore alla norma, >1 episodio enuretico per notte, disturbi minzionali diurni, i pazienti dovranno inizialmente integrare l'assunzione di desmopressina ai dosaggi e nelle modalità sopra riportate con un rigoroso programma di uroterapia associato al *retraining* della muscolatura addominale e del piano pelvico, con l'obiettivo di ristabilire un corretto funzionamento delle attività di contrazione e rilassamento dello sfintere uretrale esterno.

L'efficacia di questo approccio riabilitativo del piano pelvico è sostenuta da evidenze che attestano il miglioramento duraturo dei parametri funzionali vescicali rilevati urodinamicamente.

Lo stesso programma va proposto anche a quei pazienti che presentano più di un episodio notturno di enuresi in assenza di sintomi disfunzionali vescicali durante il giorno. Nel caso dopo due mesi di terapia il paziente non avesse dimezzato il numero di notti bagnate, è indicato inviare il paziente a un Centro di secondo livello, dove verrà valutata la presenza di disfunzioni vescicali associate e intrapresa opportuna terapia farmacologica.

Il trattamento con condizionamento acustico

Il condizionamento notturno acustico (allarme) è stato per molto tempo considerato l'unica modalità di approccio al trattamento dell'enuresi in quanto non ne erano note le cause fisiopatologiche né tantomeno le conseguenze in età adulta, per cui l'attenzione era solo focalizzata a risolvere il problema "letto bagnato". In questi ultimi dieci anni, la Letteratura ha confinato l'indicazione all'uso dell'allarme a quei pazienti *non responder* o parzialmente *responder* alla terapia con la desmopressina.

Fondamentale per il suo corretto utilizzo è che bambini e famiglie siano collaboranti e abbiano la possibilità di dormire nelle vicinanze del bambino/a, così da aiutarlo nella risposta al suono.

Questo sistema non è ovviamente consigliato ai pazienti con rari episodi settimanali di enuresi perché verrebbe meno l'efficacia terapeutica di rinforzo legata alla ripetitività dei risvegli o per quelli con più di un episodio di enuresi per notte per l'impatto negativo della eccessiva frammentazione del sonno sia sulla secrezione degli ormoni della crescita che sulle performance scolastiche diurne.

Per definire la risposta terapeutica oggi esistono parametri chiari: si classifica come "guarigione completa" la condizione per cui alla fine del trattamento si assiste a una riduzione completa degli episodi enuretici (<1 episodio/mese).

Se la riduzione degli episodi notturni riguarda il 90% o più di quelli registrati prima del trattamento si parla di "guarigione". Dal 50 all'89% di riduzione del numero di notti bagnate viene considerata "guarigione parziale".

I pazienti che a fine terapia continuano a bagnare >50% delle notti, si considerano "*non-responder*". In alcuni casi l'enuresi può trasformarsi in nicturia e questo viraggio andrebbe segnalato.

Se la guarigione o il miglioramento permangono dopo un follow-up di almeno 6 mesi dalla sospensione della terapia, il paziente viene classificato come "duraturo".

Se dopo 2 anni dalla sospensione non si è assistito ad alcuna ricaduta il successo è definito "completo".

Linee generali di trattamento nell'adulto

In questi pazienti l'approccio è solo farmacologico e va protratto più a lungo. Nei pazienti adulti, infatti, esiste una totale preclusione all'uso dell'allarme perché questa proposta è vissuta come punitiva e stressante. Le indicazioni presenti in Letteratura non sono ancora univoche. Gli schemi terapeutici sono analoghi a quelli presentati per l'età pediatrica: unica variante la possibilità di incrementare il dosaggio fino a 360 microgrammi. Dall'esperienza spesso risulta utile supportare terapeutamente questi pazienti per 1-2 anni a seconda dei casi. Nelle donne adulte enuretiche vanno segnalati due momenti critici che sono il periodo ovulatorio e quello premestruale. Spesso, una volta risolto il problema, le pazienti vanno sostenute terapeutamente per alcuni anni con una somministrazione *ad hoc* in questi due periodi del ciclo.

Bibliografia essenziale

- Alexopoulos EI, Malakasioti G, Varlami V, Miligkos M, Gourgoulis K, Kaditis AG. Nocturnal enuresis is associated with moderate-to-severe obstructive sleep apnea in children with snoring. *Pediatr Res*. 2014 Dec;76(6):555-9.
- Bader G, Nevés T, Kruse S, Sillén U. Sleep of primary enuretic children and controls. *Sleep*. 2002;25:573-7.
- Bardino M, Di Martino M, Ricci E, Parazzini F. Frequency and Determinants of Urinary Incontinence in Adolescent and Young Nulliparous Women. *J Pediatr Adolesc Gynecol*. 2015 Dec;28(6):462-70.
- Baeyens D, Roeyers H, Vande Walle J, Hoebeke P. Behavioural problems and attention-deficit hyperactivity disorder in children with enuresis: a literature review. *Eur J Pediatr*. 2005 Nov;164(11):665-72. Review.
- Borch L, Hagstroem S, Bower WF, Siggaard Rittig C, Rittig S. Bladder and bowel dysfunction and the resolution of urinary incontinence with successful management of bowel symptoms in children. *Acta Paediatr*. 2013;102:e215-20.
- Butler RJ, Golding J, Northstone K. Nocturnal enuresis at 7.5 years old: prevalence and analysis of clinical signs. *BJU Int*. 2005;96:404-10.
- Chiozza ML, Bernardinelli L, Caione P, Del Gado R, Ferrara P, Giorgi PL, Montomoli C, Rottoli A, Vertucci P. An Italian epidemiological multicentre study of nocturnal enuresis. *Br J Urol*. 1998 May;81 Suppl 3:86-9.
- De Bruyne E, Van Hoecke E, Van Gompel K, Verbeke S, Baeyens D, Hoebeke P, Vande Walle J. Problem behavior, parental stress and enuresis. *J Urol*. 2009;182:2015-20.
- De Guchteneere A, Vande Walle C, Van Sintjan P, Raes A, Donckerwolcke R, Van Laecke E, Hoebeke P, Vande Walle J. Nocturnal polyuria is related to absent circadian rhythm of glomerular filtration rate. *J Urol*. 2007;178:2626-9.
- Dehoorne JL, Raes AM, van Laecke E, Hoebeke P, Vande Walle JG. Desmopressin resistant nocturnal polyuria secondary to increased nocturnal osmotic excretion. *J Urol*. 2006;176:749-53.
- Dhondt K, Baert E, Van Herzeele C, Raes A, Groen LA, Hoebeke P, Vande Walle J. Sleep fragmentation and increased periodic limb movements are more common in children with nocturnal enuresis. *Acta Paediatr*. 2014; 103:e268-72.
- Dhondt K, Raes A, Hoebeke P, Van Laecke E, Van Herzeele C, Vande Walle J. Abnormal sleep architecture and refractory nocturnal enuresis. *J Urol*. 2009;182:1961-5.
- Dibner C, Schibler U, Albrecht U. The mammalian circadian timing system: organization and coordination of central and peripheral clocks. *Annu Rev Physiol*. 2010;72:517-49.
- Dossche L, Raes A, Hoebeke P, De Bruyne P, Vande Walle J. Circadian rhythm of glomerular filtration and solute handling related to nocturnal enuresis. *J Urol*. 2016;195:162-7.
- Forsythe WI, Redmond A. Enuresis and spontaneous cure rate. *Arch Dis Child*. 1974;49:259-63.
- Goessaert A, Vande Walle J, Bosch JLHR, Hoebeke P, Everaert K. Nocturnal polyuria-excess of nocturnal urine production, excess of definitions: influence on renal function profile. *J Urol*. 2016;195:670-6.
- Imeraj L, Sonuga-Barke E, Antrop I, Roeyers H, Wiersma R, Bal S, Deboutte D. Altered circadian profiles in attention-deficit/hyperactivity disorder: an integrative review and theoretical framework for future studies. *Neurosci Biobehav Rev*. 2012 Sep;36(8):1897-919.
- Kamperis K, Hansen MN, Hagstroem S, Hvistendahl G, Djurhuus JC, Rittig S. The circadian rhythm of urine production, and urinary vasopressin and prostaglandin E2 excretion in healthy children. *J Urol*. 2004;171:2571-5.
- Kamperis K, Rittig S, Jørgensen KA, Djurhuus JC. Nocturnal polyuria in monosymptomatic nocturnal enuresis refractory to desmopressin treatment. *Am J Physiol Renal Physiol*. 2006 Dec;291(6):F1232-40.
- Kamperis K, Rittig S, Radvanska E, Jørgensen KA, Djurhuus JC. The effect of desmopressin on renal water and solute handling in desmopressin resistant monosymptomatic nocturnal enuresis. *J Urol*. 2008;180:707-14.
- Koff SA. Estimating bladder capacity in children. *Urology*. 1983;21:248.
- Koo P, McCool FD, Hale L, Stone K, Eaton CB. Association of obstructive sleep apnea risk factors with nocturnal enuresis in postmenopausal women. *Menopause*. 2016 Feb;23 (2):175-82.
- Kuznetsova AA, Shakhmatova EI, Prutskova NP, Natochin YV. Possible role of prostaglandins in pathogenesis of nocturnal enuresis in children. *Scand J Urol Nephrol*. 2000;34:27-31.
- Montaldo P, Tafuro L, Narciso V, Apicella A, Iervolino LR, Del Gado R. Correlations between enuresis in children and nocturia in mothers. *Scand J Urol Nephrol*. 2010 Mar;44(2):101-5.
- Nappo S, Del Gado R, Chiozza ML, Biraghi M, Ferrara P, Caione P. Nocturnal enuresis in the adolescent: a neglected problem. *BJU Int*. 2002 Dec;90(9):912-7.
- Natochin YV, Kuznetsova AA. Defect of osmoregulatory renal function in nocturnal enuresis. *Scand J Urol Nephrol Suppl*. 1999;202:40-4.
- Nevés T, von Gontard A, Hoebeke P, Hjälmås K, Bauer S, Bower W, Jørgensen TM, Rittig S, Walle JV, Yeung C-K, Djurhuus JC. The standardization of terminology of lower urinary tract function in children and adolescents: report from the Standardisation Committee of the International Children's Continence Society. *J Urol*. 2006;176:314-24.
- Nørgaard JP, Pedersen EBDJ. Diurnal anti-diuretic-hormone levels in enuretics. *J Urol*. 1985;134:1029-31.
- O'Halloran T, Bell RJ, Robinson PJ, Davis SR. Urinary incontinence in young nulligravid women: a cross-sectional analysis. *Ann Intern Med*. 2012 Jul 17;157(2):87-93.
- Okamura H, Doi M, Fustin J-M, Yamaguchi Y, Matsuo M. Mammalian circadian clock system: molecular mechanisms for pharmaceutical and medical sciences. *Adv Drug Deliv Rev*. 2010;62:876-84.
- Raes A, Dehoorne J, Hoebeke P, Van Laecke E, Donckerwolcke R, Vande Walle J. Abnormal circadian rhythm of diuresis or nocturnal polyuria in a subgroup of children with enuresis and hypercalciuria is related to increased sodium retention during daytime. *J Urol*. 2006;176:1147-51.
- Raes A, Dossche L, Hertegonne N, Nuytemans L, Hoebeke P, Van Laecke E, Donckerwolcke R, Walle JV. Hypercalciuria is related to osmolar excretion in children with nocturnal enuresis. *J Urol*. 2010;183:297-301.
- Rittig S, Knudsen UB, Nørgaard JP, Pedersen EB, Djurhuus JC. Abnormal diurnal rhythm of plasma vasopressin and urinary output in patients with enuresis. *Am J Physiol*. 1989;256:F664-71.
- Rittig S, Matthiesen TB, Pedersen EB, Djurhuus JC. Sodium regulating hormones in enuresis. *Scand J Urol Nephrol Suppl*. 1999;202:45-6.
- Rittig S, Matthiesen TB, Pedersen EB, Djurhuus JC. Circadian variation of angiotensin II and aldosterone in nocturnal enuresis: relationship to arterial blood pressure and urine output. *J Urol*. 2006;176:774-80.
- Rittig S, Schaumburg HL, Siggaard C, Schmidt F, Djurhuus JC. The circadian defect in plasma vasopressin and urine output is related to desmopressin response and enuresis status in children with nocturnal enuresis. *J Urol*. 2008;179:2389-95.
- Rittig S, Schaumburg H, Schmidt F, Hunsballe JM, Hansen AF, Kirk J, Vestergaard P, Djurhuus JC. Long-term home studies of water balance in patients with nocturnal enuresis. *Scand J Urol Nephrol Suppl*. 1997;183:25-6; discussion 26-7.
- Starfield B. Functional bladder capacity in enuretic and non enuretic children. *J Pediatr*. 1967;70:777-81.
- Valenti G, Laera A, Pace G, Aceto G, Lospalluti ML, Penza R, Selvaggi FP, Chiozza ML, Svelto M. Urinary aquaporin 2 and calciuria correlate with the severity of enuresis in children. *J Am Soc Nephrol*. 2000;11:1873-81.
- Valenti G, Laera A, Gouraud S, Pace G, Aceto G, Penza R, Selvaggi FP, Svelto M. Low-calcium diet in hypercalciuric enuretic children restores AQP2 excretion and improves clinical symptoms. *Am J Physiol Ren Physiol*. 2002;283:F895-F903.
- Van Hoecke E, De Fruyt F, De Clercq B, Hoebeke P, Vande Walle J. Internalizing and externalizing problem behavior in children with nocturnal and diurnal enuresis: a five-factor model perspective. *J Pediatr Psychol*. 2006 Jun;31(5):460-8.

- von Gontard A, Moritz AM, Thome-Granz S, Freitag C. Association of attention deficit and elimination disorders at school entry: a population based study. *J Urol*. 2011 Nov;186(5):2027-32.
- von Gontard A, Pirrung M, Niemczyk J, Equit M. Incontinence in children with autism spectrum disorder. *J Pediatr Urol*. 2015 Oct;11(5):264.e1-7.
- Vande Walle J, Rittig S, Bauer S, Eggert P, Marschall-Kehrel D, Tekgul S. Practical consensus guidelines for the management of enuresis. *Eur J Pediatr*. 2012;171:971-83.
- Vande Walle JGJ, Bogaert GA, Mattsson S, Schurmans T, Hoebeke P, Deboe V, Norgaard JP (2006) A new fast-melting oral formulation of desmopressin: a pharmacodynamic study in children with primary nocturnal enuresis. *BJU Int*. 2006;97:603-9.
- Yakıncı C, Müngen B, Durmaz Y, Balbay D, Karabiber H. Autonomic nervous system functions in children with nocturnal enuresis. *Brain Dev*. 1997;19:485-7.
- Yeung CK, Diao M, Sreedhar B. Cortical arousal in children with severe enuresis. *N Engl J Med*. 2008;358:2414-5.
- Yeung CK, Sihoe JDY, Sit FKY, Bower W, Sreedhar B, Lau J. Characteristics of primary nocturnal enuresis in adults: an epidemiological study. *BJU Int*. 2004;93:341-5.
- Yeung CK, Sit FKY, To LKC, Chiu HN, Sihoe JDY, Lee E, Wong C. Reduction in nocturnal functional bladder capacity is a common factor in the pathogenesis of refractory nocturnal enuresis. *BJU Int*. 2002;90:302-7.
- Yeung CK, Sreedhar B, Sihoe JDY, Sit FKY, Lau J. Differences in characteristics of nocturnal enuresis between children and adolescents: a critical appraisal from a large epidemiological study. *BJU Int*. 2006;97:1069-73.
- Yousefichaijan P, Sharafkhah M, Cyrus A, Rafeie M. Therapeutic Efficacy of Hydrochlorothiazide in Primary Monosymptomatic Nocturnal Enuresis in Boys With Idiopathic Hypercalciuria. *Nephrourol Mon*. 2015 Sep 16;7(5):e29127.

Per contattare l'autore **Maria Laura Chiozza**:
marialaura.chiozza@sanita.padova.it

