

# ENURESI E DESMOPRESSINA

*I testi di questa controversia, rivisti dagli autori, sono ricavati dalla registrazione del congresso Confronti in Pediatria del dicembre 2000. Come immaginabile, e come si è verificato anche per quasi tutte le altre controversie di questa rubrica, le ragioni del sì e le ragioni del no difficilmente si scontrano, spesso si completano, e sfumano una nell'altra: dietro pensieri diversi finiscono per ritrovarsi comportamenti abbastanza simili. L'importante di queste controversie è che contribuiscono, ci sembra, a chiarire le idee.*

## Enuresi e desmopressina: le ragioni del sì

MARIA LAURA CHIOZZA

*Clinica Pediatrica, Università di Padova*

**ENURESIS AND DESMOPRESSIN: WHY SHOULD WE USE IT?**  
(*Medico e Bambino* 21, 318-319, 2002)

### Key words

*Enuresis, Desmopressin, Hypercalciuria, Bladder training*

### Summary

*The Author underlines that disturbances in three different areas (sleeping quality, bladder maturity and diuresis control) concur to the the pathogenesis of enuresis. Therefore the case management should take all of them into account. A diary of micturition, a study of quantity and quality of nocturnal urine, and a dosage of nocturnal adiuertine provide the guide for individualised management. Patients with prevalence of bladder instability (85% out of 173 children in the Author's series) will respond better to behavioural treatment and bladder training, those with nocturnal polyuria and hypoosmolar urines will be better managed with desmopressin. Patients with hypercalciuria and abnormal sodium reabsorption are more difficult to manage and should never be given desmopressin.*

**L'** enuresi non è un problema semplice, e la terapia farmacologica va affrontata solo dopo aver considerato tutti i fattori coinvolti.

### Un effetto: tre cause

Il bambino bagna il letto: questo è il delitto. Dobbiamo trovarne il colpevole. Ma i colpevoli potenziali sono almeno tre: la poliuria notturna è il primo

(l'enuretico urina di notte più che di giorno); il secondo è la vescica, di capacità normale o ridotta (l'enuretico ha "cattive abitudini minzionali" che rimpiccioliscono la vescica); il terzo colpevole è il sonno, ovvero la capacità di risveglio: perché una vescica piena non trasmette il segnale al cervello? Oppure, perché il cervello sente e non si sveglia?

Le tre cause si sovrappongono e si confondono. Non solo l'enuretico, bensì anche il bambino che si sveglia la notte per fare pipì costituisce un problema. Problema che si rifarà vivo nel vecchio, che potrà essere un nicturico, o un incontinente per le stesse cause che rendono il bambino nicturico o enuretico: una instabilità detrusoriale e/o un difetto del ciclo nictemerale della adiuretina e/o un difficile risveglio. *Sonno.* I dati sperimentali dicono che il sonno dell'enuretico è effettivamente alterato: il locus coeruleus, che è il guardiano del nostro risveglio, è probabilmente povero di dopamina. La terapia con desmopressina (DDAVP) aumenta la concentrazione di dopamina e facilita il risveglio notturno.

*Vescica.* Gli studi urodinamici ci fanno capire che i bambini enuretici non hanno "cattive abitudini minzionali", ma possono invece avere una instabilità detrusoriale che si esprime clinicamente con cattive abitudini.

Un nostro studio su 173 bambini con cattive abitudini ci ha mostrato che in realtà molti di loro (85%) hanno una instabilità detrusoriale.

*Poliuria.* La presenza di poliuria colloca i pazienti nella categoria prognosticamente più favorevole: sono quelli che rispondono meglio, come è anche comprensibile, alla terapia con DDAVP. La poliuria (con ipo-osmolarità) è dovuta a un difetto di increzione di vasopressina notturna. Quando la vasopressina si lega ai recettori V2 del

tubulo, si attiva il GMP ciclico, che muove le acquaporine-2; queste ultime sono delle vescicole di trasporto transcellulare, aderenti alla membrana cellulare, che aprono la via per il trasporto dell'acqua libera. Anche l'incresione notturna di acquaporina-2 è difettosa negli enuretici. Il difetto si corregge in terapia con DDAVP.

### I bambini enuretici non sono tutti uguali

Queste osservazioni sono quelle che ci dicono chi trattare. In realtà non tutti i pazienti sono eguali, sia per quel che riguarda la funzionalità vescicale sia per quel che riguarda il volume e la composizione delle urine notturne. Noi non possiamo, perciò, prescindere da un'accurata valutazione e selezione dei pazienti.

Ma come selezionarli?

Il primo tempo consisterà in un diario minzionale: dobbiamo sapere quante volte, quanto ogni volta e come urina il bambino. Per le urine diurne basterà un contenitore graduato, per quelle notturne, il peso del panno bagnato del mattino (sottratto del peso "secco" della sera). Dobbiamo anche sempre chiedere quante volte fa la pipì di notte.

Quante volte deve urinare un bambino? In media 7 volte al giorno.

E la sua capacità vescicale? Espressa in millilitri, corrisponde all'età in anni più 2, moltiplicata per 30; il volume medio della singola minzione di un bambino di 5 anni sarà pari a  $(5+2) \times 30 = 210$  ml, e quella di un bambino di 10 anni sarà uguale a  $12 \times 30 = 360$  ml. Se urina più spesso, o più raramente, c'è qualche problema detrusoriale.

Ma anche se urina 4 volte di giorno (cioè come di norma) e 3 di notte, anche allora c'è un problema di instabilità detrusoriale che si esprime solo durante il sonno per una più bassa soglia di controllo.

L'enuresi va anche valutata quantitativamente: quante notti bagnate? Se sono meno di 3 alla settimana, si tratta di una categoria "a basso rischio", che ha buone probabilità di guarire anche senza interventi o con un minimo di intervento.

E come dev'essere il ritmo circadia-

no delle urine? Le urine devono essere più abbondanti (e più diluite) di giorno rispetto alla notte.

Sulla base della quantità delle urine notturne (poliuria notturna), confrontate con quelle diurne ( $>1$ ,  $=1$ ,  $<1$ ), della loro qualità (ipo-osmolarità, ipercaliuria, aumentata frazione di escrezione urinaria di sodio e potassio), e dell'ADH alle ore 4.00 (basso), possiamo distinguere tre diverse categorie di bambini.

Come si può capire, non è dunque solo una questione di adiuretica: c'entra anche l'ansa ascendente di Henle (frazione di escrezione del sodio alterata); inoltre c'è la questione, non marginale, dell'ipercaliuria. I bambini che non rispondono alla terapia con DDAVP sono proprio gli ipercaliurici; ed è in ultima analisi opportuno che non rispondano, altrimenti farebbero calcoli. Si comprende anche facilmente che non si possono mettere assieme queste diverse categorie di enuretici, anche se tutti fanno la stessa cosa: bagnano il letto. Quello che si vuole ribadire è che ci sono diversi modi di bagnarlo!

### Cure diverse per bambini diversi

Dopo la prima visita attendo in genere un mese per vedere come vanno le cose; nei soggetti con meno di 3 notti bagnate alla settimana tendo a non far niente altro se non parlare e spiegare. Generalmente li faccio tornare e inizio a curarli se la situazione si cristallizza su quel numero di episodi.

A tutti i bambini va spiegato il meccanismo della minzione e va insegnato come rilassare il piano pelvico in modo che la pipì non sia interrotta o non ne resti un po' in vescica a rubare spazio (residuo vescicale). Alle bambine (ma anche ai bambini) potrà essere utile insegnare a far pipì nel bidet, con i piedi bene appoggiati per terra, il bacino e il tronco ruotati in avanti, il mito in avanti.

La decisione di trattare e di come trattare deve tener conto di tutti i dati raccolti. L'allarme è efficace ma poco gradito: tendenzialmente consiglio di iniziarlo durante le vacanze: non lo prescriverei mai se il bambino bagna più di una volta per notte (troppo stress per il

sonno e per l'ormone della crescita).

Negli ipercaliurici il DDAVP non va dato mai subito: avremo pochi successi e avremo il rischio di calcolosi. In questi bambini/e va prima messa a posto la dieta, diminuendo il calcio assunto (diminuzione del latte e dei latticini, evitamento delle acque minerali ricche di calcio), e solo dopo questa correzione va dato il DDAVP.

Nei poliurici il DDAVP rappresenta invece una ovvia indicazione, il successo è quasi certo, la compliance è molto buona, gli effetti indesiderati praticamente nulli; la terapia va continuata alla dose minima efficace. Non è una "terapia ormonale" come impropriamente si dice: il DDAVP è un analogo sintetico, destrogiro (più efficace della sostanza naturale levogira). La somministrazione per via nasale e quella per via orale hanno la stessa efficacia: i pazienti preferiscono la via orale, anche perché le compresse non vanno tenute in frigo. La via nasale non va mai scelta nei soggetti con rinite allergica.

Io mantengo il trattamento fino agli 8-9 mesi, poi smetto gradualmente: ogni 4 settimane asciutte diminuisco la dose. Si comprende bene che il controllo della diuresi e della minzione coinvolge un sistema fisiologico complesso, che ha bisogno del suo tempo per essere resettato.

Nei pazienti con franca instabilità vescicale un trattamento con ossibutina o tolterodina può migliorare l'effetto del DDAVP.

Tutte queste cose si legano. Avete visto che il DDAVP agisce anche sul locus coeruleus. Vi dirò anche che agisce, indirettamente, sulla instabilità detrusoriale: infatti la ipo-osmolarità urinaria è un potente fattore di instabilità detrusoriale, stimolando, in vitro, la contrattilità della miocellula vescicale. Il DDAVP, aumentando la osmolarità urinaria, potrebbe migliorare anche la funzionalità vescicale.

Infine, la psicologia: l'enuresi non è una questione psicologica: ma anche la psiche vuole la sua parte, e il semplice prendere in carico il paziente, e spiegargli le cose, non è solo una buona pratica clinica, ma garantisce una migliore adesione alla terapia.

# Enuresi e desmopressina: le ragioni del no

MARCO PENNESI

Dipartimento di Scienze della Riproduzione e dello Sviluppo,  
Clinica Pediatrica, IRCCS "Burlo Garofolo", Università di Trieste

## ENURESIS AND DESMOPRESSIN: WHY SHOULD WE NOT USE IT?

(Medico e Bambino 21, 320-321, 2002)

### Key words

Enuresis, Desmopressin, Bladder training

### Summary

The Author describes a series of 111 enuretic patients. 98% of them were polysymptomatic and showed signs of bladder instability. 31% suffered from behavioural stipsis as well. The management of enuresis can be symptomatic (desmopressin) behavioural (alarm), or cognitive (explanation of the mechanism of micturition and guided acquisition of control). The cognitive approach allowed the Author to obtain 63% of permanent remission of enuresis within 4 months from the beginning of treatment.

Come le ragioni del sì dell'articolo precedente sono molto articolate e "morbide", così saranno "morbide" le mie ragioni del no. Sebbene certo con minore larghezza rispetto alla professoressa Chiozza, anche il nostro gruppo utilizza la DDAVP, che è certamente un farmaco efficace e con pochi effetti collaterali ma non costituisce per noi il perno del trattamento. Il nostro approccio è forse un po' più laborioso, ma è centrato sulla riabilitazione vescicale.

Le ragioni del no sono prima di tutto basate sui dati.

### Rileggiamo la letteratura

Vorrei partire da lontano, dal lavoro "cult" di Norgaard<sup>1</sup>, a cui tutti fanno riferimento, dando per "dimostrata" la natura disendocrina dell'enuresi.

Diciamo per prima cosa che si tratta di 11 casi, di 11 adulti, quattro dei quali con una diuresi molto alta (uno urinava più di 5000 ml/die e aveva un vero diabete insipido; il secondo più di 4000); in 5 su 11 soggetti la capacità vescicale è molto bassa (inferiore a 300 ml). Tutti avevano un difetto più o meno marcato dell'increzione di adiuretina (ADH); ma i quattro sottoposti a

una riduzione di liquidi hanno risposto con una netta diminuzione della diuresi; malgrado questo 2 hanno bagnato lo stesso, con un riempimento vescicale molto inferiore ai 300 ml (dunque avevano una instabilità detrusoriale?). Come si comprende, è un lavoro molto interessante, ma tutt'altro che esauriente, e condotto su una casistica per nulla omogenea, comprendente sia diabeti insipidi veri sia sicure instabilità detrusoriali. Ciononostante tutti coloro che si riferiscono a quel lavoro asseverano che «è dimostrato che...».

Ammettiamo pure che per i soggetti cosiddetti monosintomatici (enuresi "pura" senza disturbi minzionali diurni) sia "dimostrato che" esiste un deficit di adiuretina. Quanti sono questi soggetti?

### Rivediamo le casistiche

Riporto qui le prime osservazioni del nostro gruppo (Congresso di Dui-  
no, 1996)<sup>2</sup>.

Su 111 pazienti enuretici il 98% erano polisintomatici. I sintomi potevano essere non eclatanti, ma, a cercarli, c'erano: urgenza 95%, "urge incontinenza" 81%; difetti minzionali 68%, difetti come uso del torchio addominale,

incapacità a urinare senza stimolo esterno, mitto scrosciante oppure mitto troppo debole, minzioni infrequenti, oppure minzioni troppo ravvicinate, eccetera. Il 31% presentava stipsi comportamentale. Se si cerca l'instabilità, la si trova. In effetti poco più di un anno dopo, nel 1998, il gruppo padovano<sup>3</sup> ritrova gli stessi dati: 94% di soggetti sintomatici.

Un ultimo lavoro di Yeung<sup>4</sup>, su 41 bambini, descritti come monosintomatici, resistenti alla DDAVP, tutti presentano riduzione della capacità vescicale rispetto all'atteso per l'età; in nessuno poliuria notturna; in tutti instabilità (nella metà dei casi solo durante la notte). In tutti gli enuretici nei quali la desmopressina fallisce c'è dunque una instabilità.

### Valutiamo la durata dell'effetto terapeutico

Quanto serve la desmopressina a "curare", ma stabilmente, l'enuresi?

Vediamo: 271 pazienti, tutti con enuresi definita monosintomatica, sono valutati a 3, 6, 9, 12 mesi per la compliance e l'efficacia. A 6 mesi, il 68% del gruppo trattato con desmopressina (e il 60% dei soggetti trattati con l'allarme) erano asciutti. Ma a 12 mesi, senza terapia, solo il 10% erano asciutti, mentre l'allarme manteneva il successo.

Infine, un lavoro del 1999 di Cruse<sup>6</sup>; si tratta di 22 bambini di età compresa tra 10 e 16 anni, dunque gravi, resistenti a tutte le precedenti terapie, tutti caratterizzati da una rarità delle minzioni, trattati dapprima solo con una spiegazione del meccanismo della minzione e con la raccomandazione a non posporre la diuresi, poi anche con esercizi e/o con l'allarme. Dopo un mese 16 erano migliorati, dopo 12 mesi 18 erano asciutti.

Più che i dati, che sono interessanti, è interessante la spiegazione, anzi le spiegazioni: da una parte c'è l'evidenza che, eliminando l'iperdistensione vescicale, si corregga l'instabilità detrusoriale; dall'altra c'è l'ipotesi, confermata da una serie di osservazioni, che la stessa distensione vescicale possa modulare l'increzione di adiuretina (una vescica iperdistesa stimola la produzione di adiuretina, mentre nei ci-

stectomizzati il ciclo nicterale della adiuretina si annulla). È dunque possibile che il difetto di adiuretina notturna negli enuretici sia dovuto al fatto che la vescica si svuota; che sia dunque un effetto, non una causa. È possibile che l'aumento delle minzioni metta in riposo il detrusore e lo renda stabile. L'evitare il riempimento della vescica durante il giorno riduce la vasopressina diurna e l'aumento di notte.

Dunque, e concludo:

- le evidenze della letteratura che individuano un difetto del ritmo nicterale dell'adiuretina sono deboli;
- la maggior parte dei pazienti, se l'indagine anamnestica è incisiva, risultano affetti da instabilità detrusoriale;
- la desmopressina serve, in quanto riduce la quantità di urine in vescica e quindi porta il paziente "sotto soglia"; ma il trattamento non guarisce (non può guarire: anche se la patogenesi fosse realmente quella suggerita da Norgaard, si tratterebbe di una semplice terapia sostitutiva). La riabilitazione vescicale, basata prima di tutto sulla funzione/disfunzione detrusoria-

le, ha, a differenza del trattamento con DDAVP, un effetto stabile.

#### La nostra prassi

Ecco le cose che facciamo noi:

- cercare i sintomi: pollachiuria, flusso scrosciante, posizione e movimenti per reprimere lo stimolo; incontinenza diurna da urgenza (poche gocce);
- parlare con il bambino, giocare a capire come fa la pipì;
- riconoscere i sintomi di difficoltà: spinte durante la minzione, mitto irregolare, non soddisfazione post-minzionale, difficoltà a mingere in assenza di stimolo;
- chiedere informazioni di massima sull'ora e il volume delle minzioni;

*NB:* Tutte queste cose ci dicono se il bambino ha o non ha una "vescica immatura", in cui lo stimolo minzionale dato dal riempimento provoca come risposta un'eccessiva contrattura sfinteriale, che a sua volta stimola un'ipertrofia del detrusore.

- spiegare il meccanismo della minzione: è abbastanza facile far capire al

bambino che la vescica piena e distesa dà uno stimolo al cervello che poi "decide" se accettare l'invito e aprire lo sfintere uretrale, oppure chiuderlo e rimandare la minzione;

*NB:* Questa comprensione del meccanismo della minzione apre la strada alla comprensione dei successivi consigli.

- chiedere un diario prospettico preciso con la registrazione dell'orario e del volume delle minzioni, delle notti asciutte e delle notti bagnate, e possibilmente dell'ora in cui è avvenuta la minzione notturna involontaria;
- dare opportuni consigli, raccomandando in genere minzioni più ravvicinate di quelle rilevate anamnesticamente, raccomandando l'attesa e il non uso del torchio addominale.

La maggior parte dei bambini guarisce già con queste prime spiegazioni e consigli; quelli che guariscono in genere impiegano tre-quattro mesi. Se non guariscono, proviamo ad aggiungere gli esercizi di Kegel modificati, di

contrazione e rilasciamento del pavimento pelvico, spiegando di interrompere il mitto e di riattivarlo dopo aver contato fino a 5. Nel bambino piccolo raccomandiamo le minzioni a orario fisso (se non scappa la pipì); a tutti raccomandiamo di non trattenere mai la pipì se non è proprio indispensabile.

Dai nostri vecchi dati (Duino) su 111 pazienti, la percentuale dei responder<sup>7</sup> è stata del 63%. In qualche caso può essere utile il Minirin, anche a piccole dosi. È quanto basta per restare sotto soglia.

Il farmaco è certamente un aiuto, e altrettanto certamente facilita i successi che si possono ottenere con l'educazione. Bisogna ricordare però che ogni ricaduta è un insuccesso, e che le ricadute nuocciono all'autostima e possono interferire con il tempo di maturazione.

Dunque, se e quando si utilizza il farmaco, si deve anche spiegare come

e a che cosa serve, senza fare nessuna promessa.

#### Bibliografia

1. Norgaard JP, Pedersen EB, Djurhuus JC. Diurnal anti-diuretic-hormone levels in enuretics. *J Urol* 1985;134:1029-31.
2. Zerqueni G, et al. Valutazione urodinamica. Atti del Congresso "Update on enuresis", 28-9-1996, pag. 43-7.
3. Chiozza ML, Scaccianoce C, Zacchello G. Familiarità per l'instabilità detrusoriale nei bambini con enuresi associata a disturbi minzionali diurni. Atti del XIV Congresso Nazionale della SINP, 1998, pag. 187.
4. Yeung CK, Chiu HN, Sits FK. Bladder dysfunction in children with refractory monosymptomatic primary nocturnal enuresis. *J Urol* 1999;162(3):1049-54.
5. Moffat MEK, Harlos S, Kirshen AJ, Burd L. Desmopressin acetate and nocturnal enuresis: how much do we know? *Pediatrics* 1993; 92:420-5.
6. Kruse S, Hellestrom AL, Hjalmas K. Daytime bladder dysfunction in therapy-resistant nocturnal enuresis. A pilot study in urotherapy. *Scand J Urol Nephrol* 1999 Feb; 33(1):49-52.
7. Zerqueni G, et al. Approccio pediatrico all'enuresi. Atti del Congresso "Update on enuresis", 28-9-1996, pag. 123-7.

avendo raggiunto il successo. Negli altri la scelta di usare il DDAVP come farmaco curativo (Chiozza) o come coadiuvante (Pennesi) è evidentemente differenziata ma senza rigidità, e le distanze tra le due posizioni non sembrano abissali.

Il trattamento cosiddetto comportamentale (*bladder training*) fondamentalmente si basa su tre principi:

1. la spiegazione al bambino del meccanismo minzionale, che deve essere ben compreso dal bambino stesso per poter essere utile, con l'ovvia conseguenza, a quel punto, di riconoscere lo stimolo minzionale precoce ("detrusoriale" e non "sfinteriale") e di aderire a tale "richiesta" della vescica stessa;
2. il registrare un diario minzionale (orario delle minzioni, in qualche caso o in qualche fase del trattamento anche misurazione della capacità vescicale) con la sottolineatura delle eventuali notti asciutte; attività questa finalizzata soprattutto alla presa di coscienza delle modalità della minzione da parte del bambino;
3. il miglioramento dell'autostima, facilitata dall'eventuale regressione dei sintomi durante il follow-up; al bambino viene affidata una piena autonomia nel fare e viene rafforzata la soddisfazione nell'essere poi riuscito a migliorare.

L'efficacia di questo approccio è paragonabile a quella che si ottiene con il DDAVP o con l'allarme, con il vantaggio della scarsa incidenza di recidive al termine del trattamento stesso.

Il fattore che sembra influenzare di più il successo è l'adesione del bambino (non della famiglia) al training stesso; ci sono bambini già "disturbati" dall'enuresi a 5 o 6 anni e altri, anche oltre i 7 anni, che non sono disponibili a impegnarsi nel training. Quasi tutti gli insuccessi si verificano, anche se il dato non è facilmente quantificabile, in bambini con scarsa o nulla compliance al trattamento proposto.

Questo trattamento richiede tuttavia un rilevante impegno da parte del pediatra in termini di tempo e di qualità utilizzando una metodologia di counselling vero e proprio, e questa è forse la motivazione della scarsa popolarità di questo approccio.

## Enuresi e desmopressina: le ragioni del moderatore

LEOPOLDO PERATONER

UO di Pediatria, Azienda Ospedaliera "S. Maria degli Angeli", Pordenone

L'enuresi non è più un mistero. Il progressivo miglioramento delle conoscenze sull'enuresi notturna negli ultimi venti anni fa sì che oggi si conoscano molte cose sulla sua storia naturale, sull'epidemiologia e sull'eziopatogenesi. Resta da chiarire (ma anche questo è forse più un problema filosofico che pratico) quali dei fattori neuroendocrini e nefrologici chiamati in causa (ADH, acquaaporina, calciuria ecc.) siano realmente clinicamente rilevanti o quali siano altrimenti dei semplici epifenomeni.

In questi ultimi anni si sono confrontate due scuole di pensiero inizialmente antitetiche: una che vedeva nel disturbo del ciclo nictemerale dell'adiuretina la principale, se non l'unica, causa di enuresi, almeno della cosiddetta

enuresi monosintomatica; l'altra che considerava come prima e quasi unica causa di enuresi l'instabilità, o l'imaturità vescicale.

Nel tempo le posizioni si sono alquanto ravvicinate: la professoressa Chiozza trova un'instabilità detrusoriale misurabile nell'85% dei pazienti (ma la ammette implicitamente anche nei bambini con enuresi esclusivamente notturna); il dottor Pennesi trova un'instabilità detrusoriale (enuresi polisintomatica) nella quasi totalità dei suoi pazienti. I numeri non sono lontani, ed entrambi attribuiscono all'imaturità vescicale un ruolo eziopatogenetico importante, consumano tempo nello spiegare al bambino i meccanismi della minzione e il rilasciamento del piano pelvico e, in molti casi, si fermano là,