

G. Pelliccioni • O. Scarpino

## Terapia dei sintomi disautonomici nelle sindromi parkinsoniane: disturbi vescicali

**Riassunto** La malattia di Parkinson e le sindromi parkinsoniane si associano di frequente a patologia disautonomica, in particolare a sintomatologia urinaria, che si manifesta in grado variabile nelle diverse entità cliniche. La sintomatologia urinaria può essere il quadro d'esordio di una patologia extrapiramidale e nella maggior parte dei casi i sintomi prevalenti sono l'urgenza minzionale, la frequenza minzionale e l'incontinenza da urgenza, in relazione all'iperreflessia detrusoriale. L'incompleto svuotamento vescicale e la ritenzione urinaria sono sintomi meno frequenti. L'indagine urodinamica permette la comprensione degli eventi fisiopatologici alla base del disturbo vescicale e, pertanto, facilita un razionale trattamento terapeutico. I farmaci anticolinergici e l'autocaterismo intermittente sono i principali mezzi terapeutici disponibili anche se, di recente, sono stati testati, con successo, nuovi approcci terapeutici quali l'inoculazione intradetrusoriale di tossina botulinica e la neuromodulazione sacrale.

**Parole chiave** Vescica neurologica • Malattia di Parkinson • Sindromi parkinsoniane • Ritenzione urinaria • Incontinenza urinaria • Iperreflessia detrusoriale

G. Pelliccioni (✉) • O. Scarpino  
Unità di Neurologia, INRCA  
Via della Montagnola 81, I-60125 Ancona, Italia  
e-mail: g.pelliccioni@inrca.it

### Introduzione

Il sistema nervoso autonomo modula le funzioni sensitive, motorie, viscerali e neuroendocrine ed è regolato centralmente attraverso una serie di complesse interconnessioni tra l'encefalo ed il midollo spinale. La via finale comune per i sistemi autonomi centrali comprende i neuroni simpatici e parasimpatici pregangliari del tronco encefalico, del midollo spinale e del sistema nervoso enterico. I disturbi disfunzionali del sistema nervoso autonomo, ed in particolare i disturbi vescicali, nei pazienti con deficit neurologici, sono scarsamente esplorati e difficilmente riconosciuti. Questo avviene frequentemente a causa dell'erronea convinzione dell'associazione casuale della patologia neurologica con disturbi connessi, nel maschio, con problemi ostruttivi prostatici e, nella femmina, con generici disturbi infiammatori del basso tratto urinario. La disautonomia associata a patologie neurodegenerative coinvolge oltre alla funzione genitourinaria, la funzione pressoria, quella gastrointestinale e la respiratoria; di frequente, i disturbi legati alla disfunzione autonoma possono precedere lo sviluppo della sintomatologia neurologica. La malattia di Parkinson (MP) e la atrofia multisistemica (MSA) sono i due prevalenti disordini del movimento associati con disfunzione autonoma, benché il grado di disautonomia sia comunque variabile. In questo capitolo saranno discussi anche altri disordini extrapiramidali con disautonomia, più rari, quali la paralisi sopranucleare progressiva (PSP) e la demenza a corpi di Lewy.

### Meccanismi fisiopatologici dei disturbi vescicali nelle sindromi parkinsoniane

La MP è un disordine degenerativo dei neuroni della zona compatta della sostanza nera mesencefalica e di altri nuclei pigmentati del tronco encefalico, quali il nucleo

motore dorsale del vago ed il locus coeruleus; in quest'ultima struttura sono presenti neuroni contenenti neuromelanina, componenti del *pontine micturition center* [1].

Caratterizzata clinicamente da rigidità muscolare, tremore e da bradicinesia, la MP associa, con percentuali variabili dal 35% al 72% dei pazienti, disturbi genito-urinari ed anomalie urodinamiche [2]. La sintomatologia urinaria nei pazienti con MP può essere conseguenza di una o più delle seguenti condizioni: delle anomalie neurologiche che risultano nella disfunzione neurogena vescico-ureterale, del deficit cognitivo talvolta associato con assenza di consapevolezza dell'evento urinario, dell'immobilità fisica delle fasi più avanzate di malattia, delle condizioni urologiche associate (iperplasia prostatica negli uomini ed incontinenza da stress nelle donne), degli effetti collaterali dei farmaci utilizzati per la malattia. I sintomi urologici dominanti in oltre la metà dei casi sono l'urgenza minzionale, la frequenza minzionale e l'incontinenza da urgenza; nel 25% dei pazienti, sono presenti, e talvolta clinicamente molto rilevanti, lo svuotamento vescicale incompleto e la ritenzione urinaria. Il 20% dei pazienti lamenta disturbi riferibili sia a deficit di riempimento sia di svuotamento. I disturbi urologici in corso di MP sono secondari sia a disfunzione della muscolatura del detrusore che dello sfintere urinario esterno. Un'accurata indagine urodinamica è la chiave per la comprensione degli eventi fisiopatologici sottostanti il disturbo vescicale e, pertanto, la base per un razionale trattamento terapeutico.

La caratteristica urodinamica distintiva del paziente affetto da MP è l'iperreflessia detrusoriale con regolare sinergia sfinterica, cioè con una coordinata attività dello sfintere esterno e del collo vescicale, clinicamente manifesta con la sintomatologia sopra descritta di urgenza, frequenza e di incontinenza da urgenza spesso associata a contrazioni detrusoriali non inibite. Di norma, quando il parkinsoniano avverte la sensazione di una contrazione detrusoriale involontaria, incrementa volontariamente il tono dello sfintere urinario in un tentativo di protrarre la continenza vescicale. Questa contrazione volontaria dello sfintere esterno, che va sotto il nome di "pseudodissinergia", non è la vera dissinergia detrusore-sfintere, tipica della vescica neurogena sostenuta, ad esempio, da lesioni spinali al di sotto del centro pontino, che condiziona invece un mancato rilasciamento sfinterico riflesso in presenza di una contrazione detrusoriale involontaria non inibita. Un reperto urodinamico comune e caratteristico del paziente con MP è infatti il ritardo nel rilascio dello sfintere esterno uretrale all'inizio della minzione che può far ipotizzare la presenza di una ostruzione dell'*outlet* e che invece è solo la manifestazione minzionale della tipica bradicinesia.

Un quadro urodinamico meno comune nel paziente con MP è la ridotta pressione di svuotamento vescicale a meno di 30 cm H<sub>2</sub>O, con alterato flusso e contrazione del detrusore di breve durata e conseguente incompleto svuo-

tamento vescicale. La scarsa contrazione sostenuta del detrusore può talora associarsi ad una condizione di iperreflessia detrusoriale tipica complicando pertanto il quadro clinico.

L'areflessia detrusoriale con vescica acontrattile è invece una condizione rara nella MP, mentre è la disfunzione neurologica disautonomica prevalente nella MSA. Nei pazienti affetti da MP più anziani la sintomatologia indotta da iperplasia prostatica spesso si sovrappone a quella da disautonomia vescicale. Pertanto la chirurgia prostatica del paziente affetto da MP è altamente a rischio di incontinenza postoperatoria. Nella popolazione generale il rischio di incontinenza urinaria postoperatoria è di circa l'1% mentre cresce a oltre il 20% nei pazienti parkinsoniani. Il rischio di incontinenza urinaria postoperatoria di pazienti parkinsoniani con un regolare controllo volontario sfinterico è del 5% mentre cresce a valori di oltre l'80% in parkinsoniani con anormale controllo sfinterico. L'incontinenza postoperatoria non è generalmente causata da un danno iatrogeno dello sfintere esterno poiché non si presenta come incontinenza da stress ma piuttosto, nella maggioranza dei casi, come incontinenza secondaria ad una contrazione involontaria detrusoriale.

La MSA si differenzia dalla MP per una degenerazione neuronale che non è ristretta ai gangli della base ma coinvolge anche altri sistemi neuronali autonomici centrali quali le cellule delle colonne intermediolaterali e il nucleo sacrale di Onuf. I sintomi genitourinari e la disfunzione erettile sono importanti manifestazioni disautonomiche della MSA e possono talora precedere la sintomatologia tipica della malattia.

La sintomatologia urinaria è presente nella quasi totalità dei casi, mentre l'ipotensione ortostatica è presente in poco meno della metà dei casi. Nei pazienti con sintomatologia associata di alterazioni urinarie e sintomi da ipotensione ortostatica, tra i due sintomi il primo a comparire è quello urinario.

I disturbi urinari riferiti dai pazienti con MSA sono molteplici, dalla difficoltà del mitto alla ritenzione urinaria completa [3]. Anche la frequenza minzionale, l'urgenza, la nicturia e l'incontinenza da urgenza, sono relativamente comuni. La difficoltà a riconoscere la natura di questi sintomi che precocemente esordiscono nel corso della malattia, conduce a inutili e, spesso, dannosi interventi urologici. I risultati delle indagini urodinamiche mostrano la significativa presenza di residuo postminzionale (PVR) in più di 2/3 dei casi, con residuo di oltre 100 ml in oltre il 50% dei pazienti.

Nella metà dei pazienti con MSA, l'indagine urodinamica rileva una iperreflessia detrusoriale, con associata dissinergia detrusore-sfintere in un terzo dei casi. Una rilevante quota di questi pazienti con iperreflessia detrusoriale evolve, dopo alcuni anni, in vescica a bassa *compliance*, con lenta evoluzione verso una vescica atonica. È ipotizzabile, che la iperreflessia detrusoriale sia probabilmente,

una fase precoce di compromissione del basso tratto urinario di questi pazienti. La presenza di un elevato PVR dipende normalmente da un'alterata contrattilità del detrusore, da una vescica flaccida da areflessia del detrusore o da un'ostruzione dell'*outlet*. L'areflessia del detrusore riflette, nella MSA, la degenerazione dei neuroni pregangliari delle cellule delle colonne intermediolaterali sacrali. Le percentuali di incremento del PVR nel paziente con MSA probabilmente esprimono il grado di degenerazione neuronale nel midollo sacrale e il suo contributo alla areflessia del detrusore. Un residuo di oltre 300 ml, in una vescica a bassa *compliance*, dovrebbero sempre suggerire, anche al neurologo, l'esecuzione di una ecografia vescicale e renale, nell'ipotesi di un deterioramento della funzione renale a monte. L'ostruzione funzionale avviene invece nei disordini neurologici più spesso come il risultato di una perdita di coordinazione tra la vescica e il suo *outlet*, condizione conosciuta come dissinergia detrusore-sfintere esterno (DESD), documentata da un incremento del *firing* elettromiografico dello sfintere esterno uretrale durante una contrazione del detrusore. La DESD può essere presente solamente in occasione di lesioni che interrompano le vie discendenti o ascendenti tra il *pontine micturition centre* (presso il locus coeruleus nell'uomo) e i neuroni sacrali pregangliari e, pertanto non è tipica, anche se descritta, della MSA. La MSA coinvolge inoltre anche il nucleo di Onuf localizzato presso i motoneuroni sacrali tra S2 ed S4, che va incontro a progressiva degenerazione; anche il nervo pudendo, che origina dagli stessi motoneuroni, mostra una neuropatia assonale con denervazione ed incremento della durata dei potenziali di unità motoria, prevalente a carico dello sfintere uretrale esterno. L'EMG dello sfintere esterno in aggiunta ai dati clinici, secondo vari studi, permetterebbe di distinguere la MSA dalla MP, dove normalmente la neuropatia assonale del nervo pudendo non è presente. Questi dati elettromiografici sono stati in seguito contestati da Giladi e coll. [4], che comparando il quadro elettromiografico di 13 pazienti affetti da MP e 10 affetti da MSA, non ha rilevato variazioni degne di nota tra i due gruppi. Anche l'esecuzione dei riflessi sacrali bulbo-cavernoso (BC) o pudendo-anale (PA), che esplorano l'integrità del nervo pudendo, sia della branca afferente che della efferente del riflesso, permetterebbero di distinguere la MSA dalle altre forme di parkinsonismo. I riflessi BC e PA sono normali nella MP e nella neuropatia autonoma pura, mentre sono precocemente alterati nella MSA. Si deve tuttavia sottolineare che i riflessi sacrali descritti possono essere assenti fino al 15% delle donne e al 5% dei maschi normali. Pertanto il dato di una assenza dei riflessi sacrali in corso di una disfunzione urinaria o sessuale senza ipotensione ortostatica e senza dati clinici pertinenti alla MSA, deve essere considerato con cautela.

Pochi studi sono stati condotti sulla disfunzione urinaria in corso di PSP [5]. Disturbi minzionali sono riportati in una percentuale di soggetti corrispondente a quella

riportata per la MSA. In oltre il 70% dei pazienti esaminati è presente incontinenza urinaria, per lo più da iperreflessia detrusoriale.

La malattia a corpi di Lewy è la seconda più comune causa di demenza degenerativa dopo la malattia di Alzheimer. Le caratteristiche cliniche di tale demenza ricomprendono parkinsonismo, allucinazioni visive e fluttuazioni delle capacità cognitive. Disturbi autonomici quali ipotensione ortostatica e sincopi posturali sono frequenti. Meno conosciuta è l'associazione con sintomi da disfunzione urinaria. In una casistica di Sakakibara e coll., il 90 % dei pazienti presentava incontinenza urinaria, più frequentemente a tipo urgenza e incontinenza da stress [6]. Nessuno presentava ritenzione urinaria anche se in meno del 30% dei casi poteva essere trovato un PVR di oltre 100 ml.

---

### Terapia medica

Il trattamento dei disturbi minzionali nei pazienti affetti da MP o da sindromi parkinsoniane è stato empirico e talvolta inefficace. Lo scopo principale della terapia è infatti quello di ottenere la continenza ed un adeguato periodico completo svuotamento urinario. Gli anticolinergici ed i dopaminergici possono sopprimere l'attività detrusoriale, ma solo pochissimi studi controllati sono stati effettuati a conferma di questa ipotesi terapeutica. A causa della scarsa correlazione tra la sintomatologia del paziente e l'esito del trattamento, un'adeguata valutazione urodinamica è raccomandabile prima di istituire qualsiasi terapia. I due principali mezzi disponibili sono i farmaci anticolinergici e l'autocateterismo intermittente. Il paziente con una documentata iperreflessia detrusoriale ed incompleto svuotamento normalmente può trarre beneficio dalla combinazione di entrambi. Tuttavia, la depressione che spesso accompagna la malattia e la perdita della coordinazione motoria, limitano in modo significativo il successo della terapia.

Dopo aver escluso un'ostruzione dell'*outlet*, il trattamento iniziale dei pazienti con MP con iperreflessia del detrusore, può essere il trattamento anticolinergico (TA). L'indicazione al TA si pone in presenza di contrazioni detrusoriali involontarie e sintomatologia di urgenza, frequenza ed incontinenza da urgenza. Tale trattamento, però, può rappresentare nei pazienti un'arma a doppio taglio. Sfortunatamente, una parte dei pazienti parkinsoniani che ha una risposta favorevole al TA, potrebbe richiedere l'autocateterismo intermittente a causa della ritenzione urinaria o degli elevati volumi residui postminzionali causati dalla terapia. A motivo della spiccata sensibilità dei parkinsoniani al TA, si dovrebbe pertanto iniziare un trattamento con bassi dosaggi, controllando frequentemente il paziente.

L'oxibutinina, farmaco antimuscarinico con un'alta affinità sui recettori M1 ed M3, ha un'azione anestetica

locale e miorilassante. La sua dose terapeutica è di 5 mg, 3 volte al dì, ma nei pazienti con MP dovrebbe essere prescritta a dosi più basse (5 mg, 2 volte al dì o 2,5 mg 3 volte al dì) controllando frequentemente il residuo postminzionale. Gli effetti collaterali più frequenti del TA sono la secchezza della bocca, la stipsi, la difficoltà di accomodazione. Sono spesso state segnalate inoltre, disfunzioni cognitive quali confusione notturna, allucinazioni, disturbi comportamentali, in corso di trattamento con oxibutina o con altri farmaci anticolinergici, che ne limitano l'uso nei pazienti con MP in fase avanzata o in pazienti con preesistenti alterazioni cognitive.

La tolterodina è un farmaco antimuscarinico che agisce selettivamente sulla vescica. A dosaggi di 2 mg, 2 volte al dì, si è dimostrato efficace e ben tollerato per il trattamento della vescica iperattiva [7] e recentemente è stato proposto con una formulazione a rilascio prolungato. Non ci sono studi controllati in letteratura, sull'utilizzo della stessa tolterodina in pazienti parkinsoniani.

Il trospio, composto quaternario di ammonio con potente attività anticolinergica non selettiva per i recettori muscarinici, può essere utilizzato come la tolterodina anche in pazienti con disfunzioni cognitive per l'incapacità di attraversare la barriera ematoencefalica. Tutti gli agenti anticolinergici antimuscarinici sono, comunque, controindicati in pazienti con glaucoma ad angolo stretto e dovrebbero essere utilizzati, con cautela, in pazienti con marcata ostruzione dell'*outlet* vescicale, a meno che non sia previsto il cateterismo intermittente.

La indicazione primaria dell'autocaterismo intermittente (CI) è l'incompleto svuotamento vescicale. Lo scopo di tale procedura è infatti il completo svuotamento della vescica per evitarne la sovradistensione. Tale procedura deve essere comunque basata su un preciso giudizio clinico. Infatti non esiste un definito *cut-off* per il residuo postminzionale che imponga un CI.

Un utile metodo empirico è quello di non superare il volume residuo di 500 ml oltre il quale è necessario iniziare la pratica di CI da eseguire con tecnica sterile. Per coloro che non possono eseguire un autocaterismo intermittente è necessario il posizionamento di un catetere a dimora.

L'apomorfina è un agonista dei recettori dopaminergici D1 e D2, altamente lipofilo con rapido inizio di azione tra 5 e 15 minuti dopo somministrazione sottocutanea e massima attività dopo circa 30 minuti. In numerosi studi clinici l'apomorfina si è dimostrata utile nelle disfunzioni vescicali dei parkinsoniani. È conosciuta la sua azione sulla riduzione della pressione di svuotamento e del residuo postminzionale con incremento del flusso soprattutto in pazienti con iperreflessia detrusoriale, con scarso o nullo effetto invece su pazienti con areflessia del detrusore. Questo dato suggerisce che l'iperreflessia detrusoriale dei pazienti affetti da MP possa essere conseguente alla deplezione nigro-striatale dopaminergica. L'assenza di risposta clinica in pazienti con areflessia detrusoriale può

suggerire che fattori diversi dalla dopamina possano essere coinvolti. L'apomorfina e il trattamento con L-dopa incrementano la pressione uretrale anche se non è ben chiaro se tale risposta uretrale sia dovuta ad una stimolazione centrale o periferica secondaria a metaboliti della dopamina [8, 9]. L'apomorfina e gli agonisti dopaminergici possono, pertanto essere d'aiuto, soprattutto nelle fasi precoci della malattia, alleviando la bradicinesia dello sfintere, l'iperreflessia detrusoriale e, solo in alcuni soggetti, l'incompleto svuotamento vescicale. In pazienti affetti da MP con lunga storia di malattia, con quadro clinico motorio deteriorato, la terapia con L-dopa tende a incrementare la sensibilità vescicale per un ridotto volume urinario e pertanto induce, nella maggioranza dei pazienti, un peggioramento dell'iperreflessia detrusoriale.

Il trattamento terapeutico della vescica a bassa *compliance* del paziente con MSA è rivolto prioritariamente a prevenire il deterioramento della funzione renale a monte, quindi a trattare le infezioni che si associano all'incremento del PVR e, da ultimo, a controllare la sintomatologia minzionale. Dovrebbe essere tenuto presente che il peggioramento dell'ipotensione, la sudorazione profusa o l'incontinenza possono talora segnalare una sepsi più che un deterioramento del quadro neurologico. La ritenzione urinaria o un significativo PVR impongono l'esecuzione di CI. Le infezioni del tratto urinario, naturalmente, richiedono l'utilizzo di terapia antimicrobica mirata e, se ripetute, impongono le indagini atte ad escludere una calcolosi vescicale. Il trattamento dell'incontinenza urinaria è la richiesta prevalente del paziente con MSA. L'incontinenza da urgenza indotta dall'iperreflessia detrusoriale è in primo luogo trattata dal TA associato ad un regolare e rapido svuotamento vescicale. Se questo regime terapeutico non è efficace, può essere utilizzato un antidepressivo tricyclic quale l'imipramina. La capacità dell'imipramina di facilitare la continenza si basa sulla doppia azione di decremento della contrattilità vescicale ed incremento della resistenza dell'*outlet*. Tutti gli agenti triciclici possiedono, infatti, in vario grado, tre maggiori azioni farmacologiche: un effetto centrale e periferico anticolinergico; un blocco del trasporto attivo presinaptico della ricaptazione di norepinefrina e serotonina ed, infine, un'azione sedativa centrale probabilmente con un meccanismo antistaminico.

Se il residuo urinario persiste possono essere utilizzati farmaci antagonisti alfa-adrenergici comunemente impiegati per il trattamento dell'ostruzione uretrale prostatica e per il trattamento della vescica a bassa *compliance*.

Un recente e promettente trattamento dell'iperreflessia detrusoriale neurogena è l'utilizzo di inoculazioni intradetrusoriali di tossina botulinica eseguite attraverso un cistoscopia, evitando il trigono vescicale. Gli effetti del trattamento sono rilevanti e talvolta sorprendenti, con incremento della capacità vescicale, riduzione della sensazione di urgenza e mantenimento dell'effetto per 6-9 mesi. La

ripetizione dell'inoculazione della tossina botulinica non si associa a decremento del beneficio clinico.

Pochi studi sono stati condotti sull'utilità della neuromodulazione sacrale in pazienti affetti da disfunzioni vescicali neurogene. L'efficacia di tale tecnica può essere provata durante un test provvisorio di circa 10 giorni. In caso di risposta positiva, viene applicato in una tasca sovraglutea uno stimolatore permanente a frequenze variabili, connesso ad un elettrodo attivo infisso presso la radice S3. I migliori risultati sembrano essere correlati con basse frequenze di stimolo per l'iperreflessia detrusoriale severa, caratterizzata clinicamente dalla sindrome urgenza-frequenza o dall'incontinenza da urgenza. Stimolazioni a frequenze più elevate possono inoltre essere efficaci nella ritenzione urinaria cronica non ostruttiva.

---

## Bibliografia

1. Blok BF, Holstege G (1997) Ultrastructural evidence for a direct pathway from the pontine micturition center to the parasympathetic preganglionic motoneurons of the bladder of the cat. *Neurosci Lett* 222:195–198
2. Giladi N, Simon ES, Korczyn AD et al (2000) Anal sphincter EMG does not distinguish between multiple system atrophy and Parkinson's disease. *Muscle Nerve* 23:731–734
3. Khullar V, Hill S, Laval KU et al (2004) Treatment of urge-predominant mixed urinary incontinence with tolterodine extended release: a randomized, placebo-controlled trial. *Urology* 64:269–274
4. Sakakibara R, Hattori T, Tojo M et al (1993) Micturitional disturbance in progressive supranuclear palsy. *J Auton Nerv Syst* 45:101–106
5. Sakakibara R, Hattori T, Uchiyama T et al (2000) Urinary dysfunction and orthostatic hypotension in multiple system atrophy: which is the more common and earlier manifestation? *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 68:65–69
6. Sakakibara R, Ito T, Uchiyama T et al (2005) Lower urinary tract function in dementia of Lewy body type. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 76:729–732
7. Sakakibara R, Shinotoh H, Uchiyama T et al (2001) Questionnaire-based assessment of pelvic organ dysfunction in Parkinson's disease. *Auton Neurosci* 92:76–85
8. Uchiyama T, Sakakibara R, Hattori T et al (2003) Short-term effect of a single levodopa dose on micturition disturbance in Parkinson's disease patients with the wearing-off phenomenon. *Mov Disord* 18:573–578
9. Winge K, Werdelin LM, Nielsen KK et al (2004) Effects of dopaminergic treatment on bladder function in Parkinson's disease. *Neurourol Urodyn* 23:689–696