ENURESI UN PROBLEMA SOTTOSTIMATO

Antonio D'Alessio

Guida pratica per il pediatra

ENURESI
UN PROBLEMA SOTTOSTIMATO

Guida pratica per il pediatra

Con la collaborazione di:
Rita Caruso, Pediatra
Azienda Ospedaliera ICP,
Ospedale di Cinisello Balsamo (Mi)

a Daniela

Indice

Introduzione 4

Continenza e minzione 6

Acquisizione della continenza 6

Disturbi funzionali della minzione 8

Enuresi 14

Epidemiologia e classificazione 14

Fisiopatologia 16

Iter diagnostico 21

Trattare l'enuresi 32

Modifiche dello stile di vita 32

Terapie comportamentali 34

Trattamenti farmacologici 38

Casi clinici 48

con la collaborazione di Rita Caruso

Key messages 62

Bibliografia 64

Introduzione

Di enuresi si inizia a parlare già 1500 anni avanti Cristo, tanto che in un papiro egizio di questa epoca vengono consigliati alcuni rimedi per tale disturbo.
Negli anni sono stati proposti i rimedi più svariati, non esclusi i trattamenti punitivi. Solo negli ultimi 10-15 anni sono state chiarite le basi fisiopatologiche dell'enuresi e si è capito che si tratta di un evento fisiopatologico complesso in cui entrano in gioco aspetti ereditari, meccanismi biochimici e ormonali, disfunzioni del serbatoio vescicale e problemi di risveglio: è l'interreazione di questi fattori che determina il tipo di enuresi (sarebbe infatti più corretto parlare delle enuresi e non dell'enuresi) e che differenzia le scelte terapeutiche.
Nonostante le moderne ricerche e la mole veramente impressionante di lavori scientifici riguardanti tutti gli aspetti di questo fastidioso "disturbo," ancora oggi circa la metà dei casi di bambini con enuresi non viene trattata perché il più delle volte il Medico stesso e i genitori ritengono che si tratti di un problema irrilevante, di sicura risoluzione spontanea, tranquillizzati anche dal fatto che, spesso, uno dei due genitori ne ha sofferto ed è guarito spontaneamente.
A questo punto vanno fatte alcune considerazioni:

- *se è vero che l'enuresi è una condizione self-limiting per cui ci si aspetta una guarigione spontanea del 14-15% di casi/anno (1), è altrettanto vero che la prognosi dipende dalla gravità del disturbo, tanto che l'1% degli adolescenti (di cui l'80% in modo severo, con tre o più notti bagnate a settimana) (2,3) e lo 0,5-0,8% degli adulti (4) continua a esserne affetto, anche se in maniera saltuaria;*
- *l'enuresi si associa a iperattività vescicale in un'alta percentuale di casi; la presenza di sintomi disfunzionali diurni a carico delle basse vie urinarie in età pediatrica è significativamente associata a una maggior incidenza di sintomi da iperattività vescicale in età*

adulta, tanto che alcuni Autori hanno evidenziato un rischio aumentato di incontinenza urinaria nelle donne che hanno sofferto di enuresi non-monosintomatica in età pediatrica (5), laddove una presa in carico precoce del problema potrebbe portare a una significativa riduzione della percentuale di incontinenza da iperattività vescicale in età adulta;

- *in ultimo, è oggi ben noto che l'enuresi porta a una riduzione dell'autostima al pari di una malattia cronica e che i bambini/ragazzi enuretici hanno maggiori problemi depressivi e di maladattamento scolastico e familiare (6,7); basterebbe guardare come alcuni bambini e ragazzi enuretici hanno disegnato se stessi (8) per ben comprendere come l'enuresi non sia il risultato di un problema psicologico ma come, al contrario, essa determini una situazione psicologica a dir poco svantaggiosa.*

Se alle suddette considerazioni si aggiunge il fatto che le conoscenze in tema di enuresi si sono molto evolute e che il livello di sicurezza della terapia è molto migliorato, non è esagerato affermare che oggi non appare etico tralasciare di trattare questo disturbo.

Continenza e minzione

Acquisizione della continenza

La continenza urinaria si raggiunge grazie a una serie di tappe maturative che conducono:
- alla percezione della ripienezza vescicale;
- alla percezione dello svuotamento vescicale;
- al controllo volontario dello sfintere uretrale striato.

Il raggiungimento di queste tappe evolutive è il risultato di tre eventi:
- la progressiva maturazione del sistema nervoso centrale;
- il progressivo aumento della capacità vescicale;
- la maturazione del ritmo circadiano di produzione dell'ormone antidiuretico.

Tra i 0 e i 6 mesi di vita è funzionante solo l'arco riflesso sacrale; la vescica ha capacità ridotta (30-50 ml) per cui le minzioni sono frequenti, avvengono in più tempi e portano a uno svuotamento vescicale spesso incompleto.
Tra i 6 mesi e i 2 anni di vita si ha una maturazione progressiva delle vie discendenti pontine; la minzione avviene ancora in maniera riflessa (vescica riflessa) ma il numero delle minzioni diminuisce per aumento progressivo della capacità vescicale (50-90 ml) e della capacità di concentrazione renale delle urine (Fig. 1).
Tra i 2 e i 4 anni di età si sviluppa progressivamente il controllo corticale della minzione grazie all'instaurarsi di connessioni con il centro pontino; questo porta allo sviluppo del *riflesso di guardia*, ovvero la capacità di contrarre lo sfintere uretrale esterno, muscolo volontario, in situazioni di aumento, anche improvviso, della pressione vescicale (Fig. 2).
La minzione diventa sempre di più un atto *volontario* (rilasciamento del muscolo detrusore e contrazione dello sfintere uretrale esterno durante il riempimento vescicale; contrazione del destrusore e rilasciamento dello sfintere uretrale esterno durante la fase minzionale; capacità di posticipare e di interrompere la minzione) *ed efficace* (svuotamento vescicale completo per scomparsa del residuo postminzionale).

Figura 1. *<2 anni di età. La minzione avviene ancora come atto riflesso; aumentando la pressione endovescicale si ha il rilasciamento dello sfintere uretrale esterno (azzeramento dell'attività elettromiografica) e la comparsa del flusso urinario.*

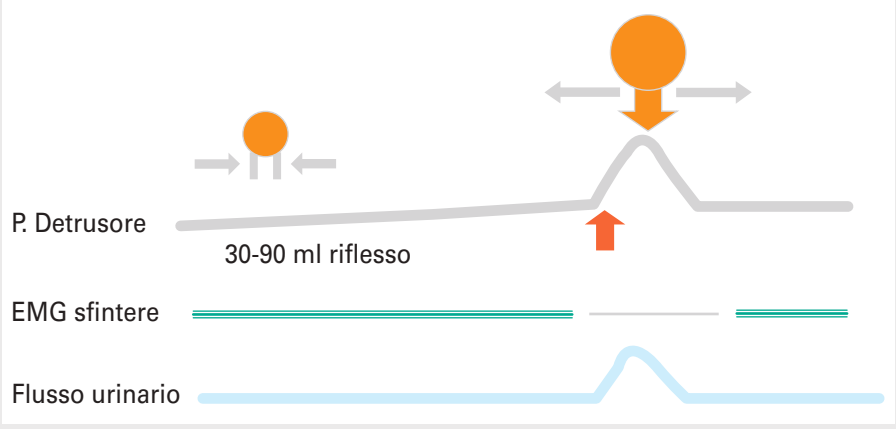


Figura 2. *2-4 anni di età. Lo sviluppo progressivo del controllo corticale permette di contrarre lo sfintere uretrale esterno quando la pressione endovescicale aumenta e di posticipare la minzione; l'imperfezione di questo meccanismo può ancora facilmente condurre a episodi di incontinenza urinaria diurna ed è responsabile della persistenza dell'incontinenza urinaria notturna, che è del tutto fisiologica a questa età.*

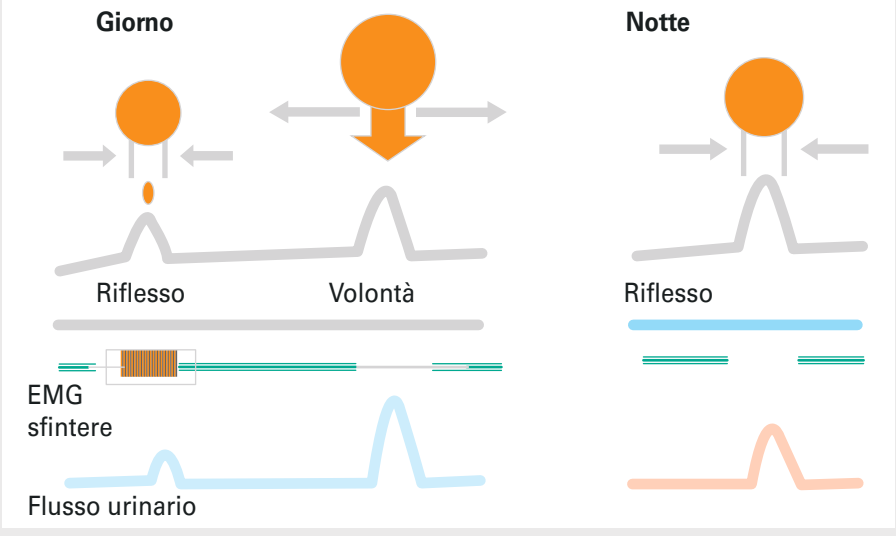
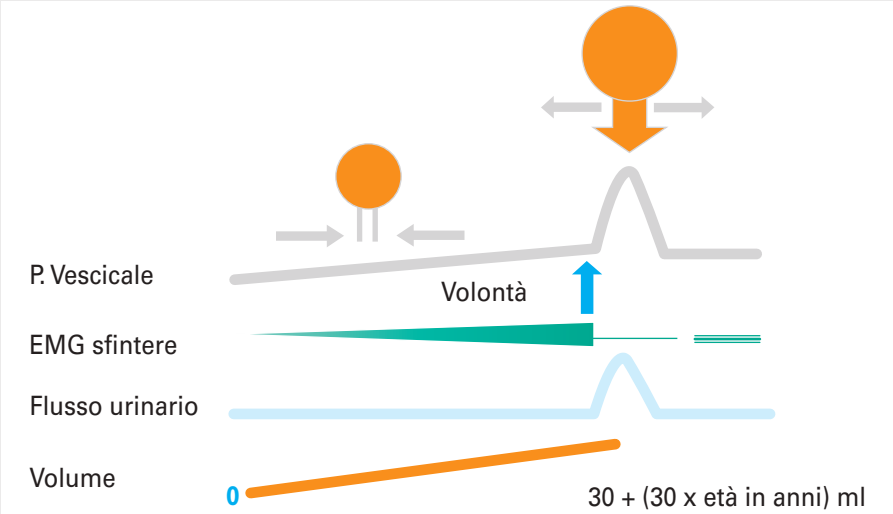


Figura 3. *Ciclo minzionale dell'adulto. Durante il giorno si susseguono atti minzionali volontari ben coordinati con svuotamento vescicale completo.*



Il residuo postminzionale è quindi normale nel bambino di età inferiore ai 3 anni, diventa patologico dopo il raggiungimento del controllo sfinterico e non dovrebbe superare il 10% della capacità vescicale stimata per l'età. Parallelamente, tra i 3 e i 4 anni di vita, si va completamente sviluppando la variazione circadiana nella produzione dell'ormone antidiuretico (ADH) da parte del lobo posteriore dell'ipofisi (aumento notturno della produzione di ADH con riduzione della produzione di urina durante la notte pari al 50% circa della quantità di urina prodotta durante il giorno). L'aumento notturno della produzione di ADH e l'incremento della capacità vescicale portano al raggiungimento del ciclo minzionale caratteristico dell'età adulta; la minzione diventa un atto volontario coordinato in cui le fasi del riempimento e dello svuotamento vescicale si susseguono in maniera ciclica sotto il controllo della volontà e viene raggiunta la continenza urinaria notturna (Fig. 3).

Disturbi funzionali della minzione

L'acquisizione della continenza urinaria è quindi un fenomeno complesso; essa richiede il succedersi di tappe maturative e il preciso ap-

prendimento di una funzione, la minzione, intesa come atto volontario coordinato. Come per l'acquisizione di una qualsiasi altra funzione possono verificarsi ritardi, come nel caso della "vescica iperattiva", in cui vi è un controllo immaturo sul detrusore da parte dei centri corticali, o dell'enuresi, in cui vi può essere un ritardo nell'aumento di produzione notturna dell'ormone antidiuretico, o errori nell'apprendimento della dinamica minzionale, come nella situazione di vescica pigra, in cui si ha un eccessivo controllo detrusoriale da parte dei centri corticali. Questi due quadri disfunzionali, vescica pigra e vescica iperattiva, possono associarsi all'enuresi e per questo motivo verranno ora brevemente descritti.

La vescica iperattiva

La vescica iperattiva (sinonimi: instabilità vescicale; urge syndrome) è causata da una insufficiente inibizione dell'attività contrattile del muscolo detrusore da parte dei centri corticali di controllo. I sintomi sono rappresentati da minzioni frequenti con emissione di volumi ridotti di urina, urgenza minzionale e talora incontinenza urinaria, che si verifica quando la pressione di chiusura dello sfintere uretrale esterno viene superata dalle elevate pressioni createsi all'interno della vescica, nonostante l'attivazione di manovre, quali posizione accovacciata, accavallamento delle gambe, pinzamento del pene, volte a mantenere la continenza e posticipare la minzione. L'incontinenza urinaria può risultare parziale o totale, anche a seconda del grado di replezione vescicale. Caratteristico è anche il tipo di mitto, che appare spesso violento, imperioso, e la sensazione di non aver svuotato completamente la vescica e di dover mingere nuovamente con emissione soltanto di qualche goccia di urina.
Il quadro sopra descritto si manifesta solitamente in bambini di 4-5 anni di età che hanno già raggiunto la continenza urinaria diurna e notturna; caratteristico, in questa situazione, è il fatto che il bambino presenti problemi minzionali quasi sempre solo diurni e sia invece perfettamente asciutto alla notte.
La vescica iperattiva è una situazione solitamente benigna, di breve durata, che va incontro a risoluzione spontanea. Tuttavia in alcuni casi i sintomi non scompaiono spontaneamente in breve tempo, rendendo complicata la vita quotidiana di questi bambini che, nella maggior parte dei casi, hanno già raggiunto la continenza diurna e hanno avuto un regolare inserimento alla scuola materna; sono questi i casi che vanno trattati.

In altri casi i disturbi minzionali diurni sopra citati si associano ad enuresi notturna (enuresi notturna non-monosintomatica), ad infezioni delle vie urinarie e a reflusso vescico-ureterale secondario, solitamente di basso grado.
La terapia della iperattività vescicale si basa sui seguenti presidi:

- idratazione elevata, per permettere un aumento della capacità della vescica ed una buona dinamica di riempimento-svuotamento vescicale;
- toilette training, cioè minzioni controllate ogni 2-3 ore, non semplice da attuare in bambini piccoli e poco collaboranti che hanno un desiderio impellente di mingere;
- utilizzo di farmaci con azione miorilassante specifica sul muscolo detrusore.

Il farmaco più utilizzato è l'ossibutinina cloridrato (DITROPAN® compresse da 5 mg; LYRINEL® compresse da 10 mg); il dosaggio è di 0,2-0,3 mg/kg di peso corporeo in 2 somministrazioni. Per completezza si rammenta che esistono formulazioni a lunga durata d'azione che permettono una monosomministrazione giornaliera, contro le 2 necessarie con la formulazione a rilascio immediato, e che è anche disponibile una formulazione costituita da un cerotto transdermico a rilascio prolungato, contenente 36 mg di ossibutinina, da applicarsi ogni 3-4 giorni (di scarso utilizzo in età pediatrica data l'elevata concentrazione del farmaco, se non in pazienti pediatrici di maggior età e peso).
L'ossibutinina viene assorbita dal tratto gastrointestinale e la concentrazione plasmatica massima viene raggiunta dopo circa 2 ore dall'assunzione; quando somministrata con il cibo, si determinano un leggero ritardo nell'assorbimento e un aumento della sua biodisponibilità.
Trattandosi di un farmaco anticolinergico, gli effetti collaterali specifici sono rappresentati da secchezza delle fauci e riduzione della sudorazione (sicuramente più fastidiosi durante le stagioni calde), comparsa di rush cutanei, soprattutto al volto e disturbi dell'accomodazione visiva. Effetti collaterali aspecifici sono: cefalea, dolore addominale, stipsi, irrequietezza, ansia. Gli effetti collaterali sono dose-dipendenti per cui è consigliabile iniziare con un dosaggio di circa 1/3 e aumentare poi gradatamente sino a raggiungere il dosaggio previsto per il peso del paziente; si raccomanda altresì una sospensione lenta e non brusca della terapia.
L'ossibutinina può avere effetto antagonista all'azione dei procinetici;

aumento delle concentrazioni di ossibutinina, da 3 a 4 volte, si possono riscontrare con l'assunzione contemporanea di farmaci inibitori del CYP3A4 (ketoconazolo, miconazolo, eritromicina, claritromicina).
Sono presenti in commercio altri farmaci ad azione spasmolitica vescicale che per completezza vengono qui riportati.

- Tolterodina tartrato (*DETRUSITOL® compresse da 1 mg e 2 mg; formulazione retard da 2 mg e 4 mg; dosaggio massimo raccomandato nel bambino 5-10 anni di età: 2 mg -1 cp da 1 mg 2 volte al dì oppure 1 cp retard da 2 mg in unica somministrazione). Riguardo all'azione anticolinergica, non vi è dimostrazione di una maggiore efficacia e migliore tollerabilità di questo farmaco in età pediatrica rispetto all'ossibutinina; è necessario inoltre fare attenzione all'effetto ipotensivo.
- Solifenacina (*VESIKER® compresse da 5 mg; dosaggio nel bambino: 5 mg al dì).
- Propiverina idrocloridrato (*MICTONORM® compresse da 15 mg; dosaggio nel bambino: 0,8 mg/kg/die). Farmaco ad attività anticolinergica e calcioantagonista; agisce come antagonista del recettore muscarinico e inibisce il passaggio intracellulare del calcio. In genere ben tollerato; l'effetto indesiderato più comune è la xerostomia.

Di fatto, nella pratica clinica, i farmaci di più largo impiego in età pediatrica sono l'ossibutinina e la tolterodina. Per quanto riguarda la durata della terapia, dobbiamo ancora rammentare che molto spesso il quadro clinico della vescica iperattiva è di breve durata e si risolve spontaneamente; nei casi in cui i sintomi durino per più di un paio di mesi e disturbino profondamente la vita del bambino, e nei casi associati a enuresi notturna, sarà opportuno proporre una terapia con anticolinergici di una durata di 6-12 mesi, con la precauzione, già sopra riportata, di raggiungere gradatamente la dose desiderata e di terminare la terapia con un lento decalage, onde evitare le ricadute.
I risultati sono molto buoni e spesso molto rapidi sui sintomi diurni quali frequenza, urgenza e incontinenza da urgenza, sulle eventuali infezioni urinarie associate, nonché sulla guarigione di un eventuale reflusso vescico-ureterale secondario associato; un miglioramento, e anche la guarigione, possono essere attesi per una concomitante enuresi notturna.

"*I farmaci indicati non riportano l'indicazione pediatrica sugli RCP. I dosaggi pediatrici qui segnalati fanno riferimento a dati di letteratura e pratica clinica. Per informazioni complete su questi farmaci consultare i relativi RCP."

La vescica pigra

La vescica pigra (sinonimi: lazy bladder; iporeflessia detrusoriale) è dovuta a una eccessiva inibizione del detrusore da parte dei centri corticali.
Talora questo eccessivo controllo si verifica in risposta ad una situazione di pregressa iperattività del detrusore; questi pazienti hanno manifestato per lunghi periodi di tempo sintomi da iperattività vescicale che sono stati ostacolati da un superlavoro dello sfintere uretrale che ha permesso di raggiungere da un lato la continenza urinaria ma che ha portato, nel tempo, all'instaurarsi di un habitus minzionale di tipo ritenzionista.
La vescica pigra è più frequente nelle pazienti di sesso femminile e si rende solitamente sintomatica in età preadolescenziale:

- ridotto numero di minzioni, di solito non superiori a tre al giorno;
- prima minzione mattutina solitamente ritardata nel tempo;
- difficoltà ad iniziare la minzione, tranne che in condizioni di vescica molto piena, con lungo tempo di attesa preminzionale e utilizzo del torchio addominale;
- flusso minzionale debole, di lunga durata, non sempre idoneo a svuotare una vescica di capacità molto aumentata, il che può portare ad avere un residuo postminzionale elevato, causa di infezioni urinarie; nelle forme più gravi il mancato svuotamento vescicale può determinare una situazione di persistente aumento della pressione all'interno della vescica con dilatazione del tratto urinario, per difficoltà allo svuotamento degli ureteri o per reflusso vescico-ureterale.

Nei casi di eccessiva inibizione del detrusore associata a iperattività dello sfintere uretrale esterno, si avrà inoltre un mitto oltre che debole anche interrotto.
Anche il quadro della vescica pigra si può associare a enuresi notturna.
Il fulcro della terapia è costituito dalla riabilitazione vescicale che consiste in:

- minzioni controllate ogni 2-3 ore;
- corretta posizione sul water, con cosce ben allargate, onde ottenere un buon rilassamento del piano perineale che può essere migliorato facendo assumere una posizione seduta sul water con lo sguardo rivolto al muro;
- minzione in due tempi per migliorare lo svuotamento vescicale.

Nei casi in cui si associa iperattività sfinteriale si potrà ricorrere all'utilizzo di farmaci antagonisti dei recettori alfa-adrenergici, i quali agiscono selettivamente su tali recettori localizzati a livello del trigono vescicale, del-

l'uretra e della prostata (alfusozina cloridrato -*XATRAL®- compresse da 2,5 mg e 5 mg, dosaggio pediatrico 0,05-0,1 mg/kg/die, facendo attenzione agli effetti ipotensivi-ipotensione ortostatica-).
Nei rari casi di vescica cosiddetta "neurogena-non neurogena" o Sindrome di Hinman (importante distensione vescicale, elevato residuo postminzionale, infezioni urinarie, dilatazione della via urinaria superiore), bisognerà intraprendere un programma di uro-riabilitazione basato sul cateterismo intermittente pulito, con l'ausilio, eventualmente, dell'elettrostimolazione vescicale per recuperare la contrattilità del muscolo detrusore.
La terapia/profilassi antibiotica sarà richiesta in caso di infezioni urinarie/reflusso vescico-ureterale.
Un utile ausilio, sia nei casi di vescica iperattiva che in quelli di vescica pigra, è rappresentato dall'utilizzo, nei bambini in età scolare, di un orologio da polso che permetta di programmare gli orari di accesso alla toilette.
La possibile coesistenza di enuresi sia ai quadri di vescica iperattiva che a quelli di vescica pigra impone una scrupolosa compilazione del diario minzionale diurno e l'esecuzione, prima di intraprendere qualsiasi terapia, di uno o più esami uroflussometrici, al fine di valutare come avviene l'atto minzionale.

"*I farmaci indicati non riportano l'indicazione pediatrica sugli RCP. I dosaggi pediatrici qui segnalati fanno riferimento a dati di letteratura e pratica clinica. Per informazioni complete su questi farmaci consultare i relativi RCP."

Enuresi

Epidemiologia e classificazione

Il termine "enuresi" descrive la perdita di urina durante il sonno notturno e talora anche pomeridiano. La perdita notturna delle urine avviene, non per forza tutte le notti, con una minzione coordinata, anche se involontaria; per convenzione il bambino, per essere definito enuretico, deve avere un'età superiore ai 5 anni (oppure un'età mentale di 5 anni nei pazienti neurologicamente compromessi); a questa età infatti è solitamente acquisito il controllo vescicale diurno e notturno (9). Il bambino con enuresi urina quindi a letto e generalmente non viene risvegliato dal bagnato.
L'incidenza di questo disturbo è molto elevata (Tab. I), senza differenze raz-

Tabella I. *Prevalenza dell'enuresi nei vari paesi del mondo.*

Nazione	Anno	Età (in anni)	% Enuresi
Italia	1998	6-14	3,8
Francia	2007	5-10	9
Spagna	2009	6-11	7,8
Germania	2011	7	15,5
UK	2008	9	9,5
Slovenia	2007	5	8,7
Svezia	2004	7	7,3
Finlandia	1998	7	6,4
Turchia	2000	6	33
Australia	1996	5-12	17
Giappone	2006	5-12	18,9
Tailandia	2005	7	5,3
Cina	2007	5	8,7
USA	2004	7	7,3

ziali, ambientali, socioeconomiche e culturali; ne è affetto il 20% dei bambini a 5 anni di vita, il 5-10% a 6 anni, l'1,5-5% a 10 anni (1,10) e l'1-2% circa degli adolescenti (2). Si tratta quindi di un problema che tende a risolversi spontaneamente in un'alta percentuale di casi (15% circa di casi/anno) (1), anche se non esistono elementi anamnestici e clinici che permettano di prevedere se, quando, e in quali casi avverrà la risoluzione spontanea sebbene le chance di guarigione siano inferiori quanto maggiore è il numero di notti bagnate, dato che le forme gravi guariscono in percentuale minore e più tardi (11). Il disturbo persiste nello 0,5-2,3% degli adulti (1,3,4), anche se spesso in maniera saltuaria.
In Italia viene riportata un'incidenza globale del 3,8% (popolazione di età compresa fra 6 e 14 anni), con un range che va dal 9,6% -8,1%, rispettivamente per maschi e femmine di 6 anni, all'1,2% a 13 anni di età, quale che sia il sesso (12). Queste percentuali aumentano sino al 30% per i bambini istituzionalizzati.
Il disturbo è più frequente nei maschi (rapporto M/F= 2:1; quasi parità in età adolescenziale) ed è familiare in 2/3 circa dei casi, con trasmissione autosomica dominante ad alta penetranza nel 90% circa (13), mentre nel restante terzo si tratta di casi sporadici. Non sembra esistere una chiara correlazione tra forme familiari e tipo di enuresi e neppure una differenza clinica tra le forme familiari e quelle non familiari. L'esistenza di fattori genici favorenti (14) fa sì che il rischio di diventare enuretico sia pari al:

- 77% se entrambi i genitori sono stati enuretici, contro il 15% se nessuno dei due genitori è stato enuretico e 44% se solo un genitore lo è stato;
- 70% per i gemelli monozigoti e 40% per quelli dizigoti;
- 20% circa per i fratelli di gemelli enuretici contro il 10% circa per i fratelli di gemelli non enuretici.

L'enuresi può essere associata ad altri disturbi, quali stipsi ed encopresi (15), disturbi dell'attenzione e iperattività, 15% (16-17), problemi cognitivi (18); questi ultimi sarebbero in parte legati a una cattiva qualità del sonno (19). Le forme complicate dalla presenza di comorbilità guariscono spontaneamente più tardi e sono più difficili da trattare.
Oltre che in forme familiari (enuresi in un familiare di primo grado) e non-familiari, l'enuresi si classifica in (20):

- enuresi primaria (EP), quando non sia stato raggiunto il controllo minzionale notturno per un periodo continuativo di almeno 6 mesi (80% circa dei casi);

- enuresi secondaria (ES), ovvero enuresi comparsa dopo un periodo asciutto continuativo >6 mesi (20% circa dei casi); pur potendosi manifestare ad ogni età, l'ES compare generalmente fra i 6-7 anni di età, e ciò fa pensare che in questi bambini non sia avvenuta una completa e soddisfacente acquisizione dei meccansimi della continenza.

Sia l'EP che l'ES possono inoltre essere definite come monosintomatiche e non-monosintomatiche:

- enuresi monosintomatica, in cui l'unico sintomo è rappresentato dal bagnare il letto durante il sonno, mentre sono assenti altri sintomi di disfunzione vescicale;
- enuresi non-monosintomatica, quando oltre a bagnare il letto, anche più di una volta per notte, sono presenti uno o più dei seguenti sintomi di disfunzione vescicale:
  - diminuita (<3 minzioni/die) o aumentata (>7 minzioni/die) frequenza minzionale;
  - incontinenza urinaria diurna, di diversa entità (dalle mutandine appena bagnate a perdita importante di urine);
  - urgenza minzionale;
  - manovre di sostegno del piano perineale atte a contrastare le contrazioni detrusoriali e ad assicurare la continenza;
  - sensazione di svuotamento vescicale incompleto;
  - mitto esitante, intermittente, debole;
  - minzione che avviene grazie al torchio addominale (cosiddetta minzione da sforzo);
  - gocciolamento post-minzione.

Fisiopatologia

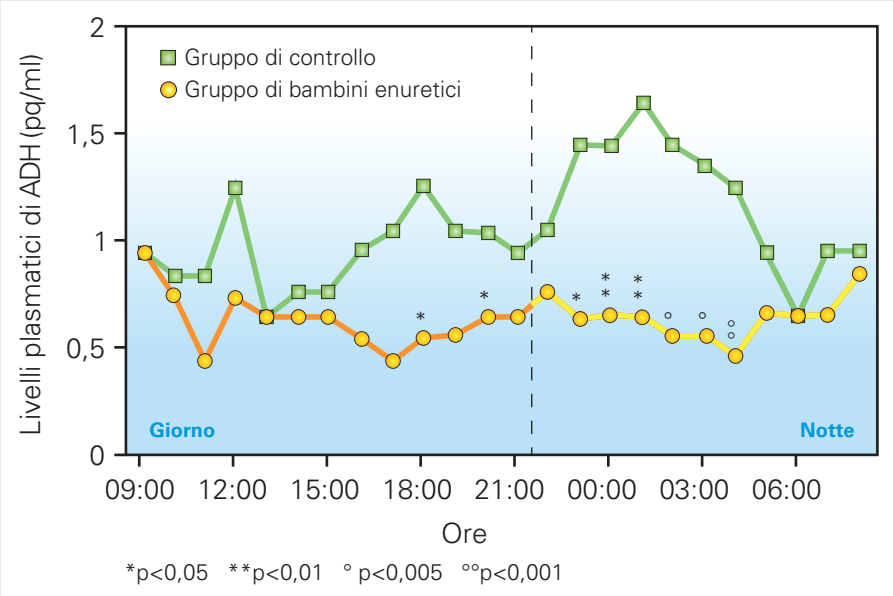
Volendo sintetizzare, in un bambino con problemi di risveglio (questo è il prerequisito perché l'evento enuretico occorra (21)), il verificarsi o meno dell'episodio enuretico dipende dall'equilibrio tra produzione di urina durante la notte e capacità del serbatoio vescicale. Si avrà enuresi quando la produzione di urina notturna eccede la capacità contenitiva del serbatoio vescicale o quando la capacità vescicale risulta ridotta, anche se la produzione di urina notturna è normale e non aumentata. Quindi, perché si manifesti l'episodio enuretico, è necessario che si verifichi uno sbilanciamento tra produzione di urina e capacità della vescica, in presenza di una difficoltà a risvegliarsi.

Se partiamo da questa logica, i soggetti enuretici possono venire raggruppati in tre gruppi:
- soggetti con poliuria notturna;
- soggetti con ridotta capacità vescicale;
- soggetti con poliuria notturna e ridotta capacità vescicale (22,23).

Soggetti con poliuria notturna

Questi soggetti emettono di notte una quantità eccessiva di urine diluite (poliuria con urine ipoosmolari), quantità che supera del 130% il massimo volume vuotato durante il giorno; la produzione (o meglio l'iperproduzione) di urina di notte supera la capacità funzionale massima della vescica (che risulta del resto normale in relazione all'età) e il soggetto bagna perché non risvegliato da questo eccesso di produzione di urina.
La produzione di urina durante la notte è regolata dalla increzione di vasopressina, o ormone antidiuretico (ADH), la quale risulta essere aumentata rispetto al giorno; questa variazione circadiana è di solito quasi completamente presente già verso i 3-4 anni di età (23) e conduce a una riduzione del volume di urine prodotte alla notte, pari a circa il 50% della quantità prodotta durante il giorno. Di notte quindi vengono prodotte urine più concentrate e in minor quantità; lo scopo è quello di non superare la capacità vescicale e di consentire la continenza notturna senza doversi alzare a mingere, cioè senza che si verifichino episodi di nicturia.
L'ADH è prodotto nei nuclei sopraottici e paraventricolare dell'ipotalamo e nel nucleo soprachiasmatico e viene immagazzinato nella neuroipofisi; la liberazione è stimolata da un'elevata osmolalità del sangue (stimolazione degli osmorecettori ipotalamici) e da un ridotto volume ematico circolante (stimolazione dei recettori volumetrici toracici e carotidei) e induce una riduzione del flusso ematico a livello della sostanza midollare del rene, una diminuzione della perdita di soluti per via ematica e un aumento del riassorbimento dell'acqua (aumento della permeabilità dei tubuli collettori) per mantenere l'omeostasi nell'interstizio della sostanza midollare del rene. L'ADH agisce attraverso la liberazione di aquaporina del tipo 2 (AQP2), proteina prodotta a livello renale, addetta al riassorbimento dell'acqua. Perché questo avvenga è necessaria la presenza sia dell'ADH che della AQP2; infatti in assenza di produzione di ADH avremmo un diabete insipido cosiddetto neurogenico, mentre in assenza di secrezione di AQP2 un diabete insipido di tipo nefrogenico.

Figura 1. *Confronto tra concentrazioni plasmatiche medie di vasopressina durante le 24 ore nel gruppo di bambini enuretici rispetto ad un gruppo controllo (da: Aikawa T. 1998; mod.).*



Rittig nel 1989 (24) dimostrò che in una quota di enuretici il dosaggio ematico dell'ADH durante le ore notturne risultava inferiore rispetto ai controlli e che a ciò corrispondeva una diuresi notturna superiore o uguale alla diuresi diurna -enuresi poliurica-, mentre in una restante parte di soggetti enuretici il dosaggio di ADH risultava normale e la produzione di urina diurna superava quella della notte (Fig. 1).
In seguito Valenti (25) dimostrò che la concentrazione di AQP2 nelle urine degli enuretici poliurici risultava diminuita rispetto ai controlli e che essa aumentava progressivamente durante e dopo terapia con desmopressina.
La poliuria notturna rappresenta, da sola, la causa di 1/3 circa dei casi di enuresi.

Soggetti con ridotta capacità vescicale (1/3 circa dei soggetti enuretici) (22,26)

Il riempimento e lo svuotamento vescicale sono sotto il controllo del riflesso nervoso della minzione (centro pontino della minzione, cen-

Tabella II. *Situazioni stressanti che possono portare all'evento enuretico.*

Nascita di un fratellino o di una sorellina
Cambiamenti di casa
Cambiamenti di ambiente scolastico
Problemi in famiglia (lutti, incidenti, separazione dei genitori)
Situazioni particolari quali: compleanno, gita scolastica, gare sportive, spettacoli scolastici etc.

tro spinale, nervi periferici); questo circuito nervoso porta a una azione coordinata sia durante il riempimento vescicale (rilasciamento del detrusore e contrazione dello sfintere uretrale esterno) che durante la fase minzionale (contrazione del detrusore e rilasciamento dello sfintere uretrale). Nei casi di enuresi con capacità vescicale ridotta l'azione del sistema nervoso parasimpatico risulta predominante e ciò conduce a violente contrazioni del muscolo liscio detrusoriale che non vengono "inibite" dai centri superiori di controllo e che lo sfintere uretrale non è in grado di contrastare con successo. Non si tratta di vesciche anatomicamente piccole, ma di vesciche che tendono a contrarsi prima di aver raggiunto un soddisfacente grado di riempimento ("vescica iperattiva"). L'iperattività vescicale può essere: solo diurna (urgenza, frequenza minzionale, incontinenza urinaria diurna), diurna e notturna (enuresi notturna non-monosintomatica) e in alcuni casi solo notturna (27,28).
Risulta a tutti noto come situazioni di stress e di ansia, quali quelle riportate nella tabella II, siano strettamente correlate alla presenza di disturbi della minzione sia diurni che notturni; esistono evidenze cliniche e di laboratorio che l'iperattività vescicale in corso di stress sia legata a un aumento del Corticotropin Releasing Factor (CRF), mediatore delle influenze emozionali sulla funzione della vescica (29).

Soggetti con poliuria notturna e ridotta capacità vescicale (1/3 circa dei casi; forma "mista")

In questi soggetti una iperproduzione notturna di urina si associa ad una riduzione della capacità vescicale con conseguente possibile presenza di sintomi diurni (30).
Riassumendo, possiamo affermare che il soggetto enuretico, bambi-

no, adolescente o adulto che sia, bagna il letto perché l'iperriempimento della sua vescica (enuresi poliurica) oppure l'iperattività del detrusore (enuresi con ridotta capacità vescicale) o entrambi (enuresi "mista") falliscono nel risvegliarlo.
Secondo studi recenti (23) i disturbi del risveglio, il deficit di produzione di ADH e l'iperattività vescicale potrebbero essere attribuiti ad un unico disturbo a livello nervoso centrale. Infatti il locus coeruleus, cruciale per il risveglio, è connesso, funzionalmente e anatomicamente, al centro pontino che regola il riflesso minzionale; inoltre esso possiede connessioni assonali con le cellule ipotalamiche che producono vasopressina.

Altri tipi di enuresi

Esistono alcuni sottotipi di enuresi che incidono percentualmente in maniera minore e che hanno una base fisiopatologica differente rispetto ai tre tipi riportati; per completezza, in questo paragrafo vengono elencate le loro principali caratteristiche.

- Enuresi associata ad apnea notturna ostruttiva. Le apnee notturne causate da ipertrofia adenotonsillare possono determinare poliuria notturna per aumento di secrezione del peptide natriuretico atriale in risposta alla pressione negativa intratoracica causata dai tentativi di inspirazione forzata che avvengono durante le apnee (31-34). Questo ormone cardiaco aumenta l'escrezione urinaria notturna di sodio e di conseguenza di acqua contrastando l'azione della vasopressina e del complesso renina-angiotensina-aldosterone. Alcuni Autori riportano un'aumentata incidenza di enuresi monosintomatica in soggetti con disturbi notturni del respiro e un'elevata percentuale di guarigioni o miglioramento dopo intervento chirurgico di adenotonsillectomia (31).
- Enuresi associata a ipercalciuria. Ricerche sperimentali condotte sull'animale da laboratorio hanno dimostrato che l'ipercalciuria è in grado di determinare alterazioni della permeabilità di membrana (mediata dalla vasopressina) a livello dei dotti collettori e sui sistemi di trasporto a livello dei tubuli; queste alterazioni avverrebbero per permettere all'organismo di espellere l'eccesso di calcio senza il rischio di formare calcoli. Altri Autori (25,36-39) hanno in seguito confermato, sulla base di studi clinici, che l'ipercalciuria assorbitiva può causare enuresi notturna poliurica non responsiva al trattamento esclusivo con desmopressina.
- Enuresi associata a elevata escrezione di prostaglandine nelle urine.

Trattasi di casi di enuresi notturna poliurica refrattaria al trattamento con desmopressina (36). Le prostaglandine agirebbero da un lato riducendo la produzione di ADH e di aldosterone e il riassorbimento tubulare del sodio, dall'altro aumentando il tono del muscolo detrusore e riducendo la pressione di chiusura uretrale. Questo è uno dei meccanismi con il quale le infezioni del basso tratto urinario possono determinare incontinenza urinaria diurna ed enuresi.

- Casi dovuti a un eccessivo intake di sodio e calcio (enuresi poliurica con urine iso- o iperosmolari) (40).

Iter diagnostico

L'iter diagnostico deve definire quale tipo di enuresi è presente nel singolo soggetto. Si deve cioè giungere a una diagnosi differenziale tra enuresi monosintomatica ed enuresi non-monosintomatica, perché, essendo diversa l'eziologia, è diversa anche la terapia; dobbiamo capire se ci troviamo di fronte a una enuresi poliurica pura, a una enuresi con vescica piccola o se entrambi i fattori -iperproduzione notturna di urina e ridotta capacità del serbatoio vescicale- hanno un ruolo nello specifico caso. Risulta poi indispensabile escludere possibili cause organiche di incontinenza urinaria (l'1% circa nei casi di enuresi monosintomatica; 15% circa nei casi di enuresi non-monosintomatica) (30,41).
L'anamnesi, l'esame obiettivo e corretti diari minzionali, diurno e notturno, sono sufficienti, nella maggior parte dei casi, a definire un corretto inquadramento del problema, cosiddetto iter diagnostico di I livello, senza dover ricorrere a indagini complesse o invasive (42) che costituiscono invece l'iter diagnostico di II livello.

Iter diagnostico di I livello

Anamnesi. L'anamnesi distinguerà tra forme primarie (mai acquisita la continenza notturna) e secondarie (periodo continuativo di almeno 6 mesi di notti asciutte), familiari e non familiari e darà informazioni circa:

- l'esistenza di fattori stressanti scatenanti (Tab. II) e la coesistenza di disturbi dell'attenzione e di situazioni di ritardo psicomotorio o intellettivo;
- la presenza di alterazioni della deambulazione (chiedere, ad esempio, se il consumo delle suole delle scarpe avviene in maniera asimmetrica);
- le abitudini dietetiche (dieta ricca in calcio; assunzione di latte prima di addormentarsi; assunzione di cibi molto saporiti alla sera) e l'intro-

duzione di liquidi (tipo di liquidi introdotti durante il giorno, alla sera ed eventualmente durante la notte);
- il numero di minzioni diurne (un numero >7 è fortemente indicativo per la presenza di iperattività vescicale);
- la presenza di urgenza minzionale, incontinenza urinaria e sua entità, l'utilizzo di manovre di autocontrollo (43);
- la coesistenza di stipsi ed encopresi;
- il numero di notti bagnate per settimana (pur non esistendo una classificazione ufficiale basata sul numero di notti bagnate, nella pratica clinica l'enuresi può essere considerata severa in presenza di 3 o più notti bagnate a settimana, moderata in presenza di 1-2 notti bagnate a settimana e lieve in caso di episodi saltuari, ovvero meno di 1 volta la settimana);
- il numero di episodi enuretici per notte (unico o superiore a 1); quasi tutte le famiglie, quando giungono dallo Specialista, hanno già sperimentato il risveglio programmato, per cui è possibile ottenere questa informazione;
- la prevalenza di episodi precoci (prime due ore di sonno) o tardivi (due ore prima del risveglio);
- l'eventuale presenza di nicturia;
- l'esistenza di difficoltà a risvegliarsi o di altri disturbi del sonno (parasonnie);
- la presenza di apnee notturne e di difficoltà respiratoria in relazione a una situazione di ipertrofia adeno-tonsillare;
- gli eventuali trattamenti/terapie già intrapresi, i risultati ottenuti e il motivo del loro eventuale abbandono.

Inoltre risulta utile proporre, ai genitori e al bambino stesso, la compilazione di una scheda di valutazione psico-comportamentale che indaghi quale impatto psicologico eserciti il disturbo sull'autostima del bambino e sulla sua famiglia (44).

Esame obiettivo. L'esame obiettivo ricercherà la presenza di:
- segni di spina bifida occulta (asimmetria della piega interglutea; presenza in sede presacrale di tumefazioni quali lipomi, cisti dermoidi, ciuffi di peli, angiomi o malformazioni vascolari complesse, sinus presacrali dall'aspetto insolito; piedi cavi);
- deformità della colonna;
- alterazione dei riflessi osteo-tendinei e del riflesso ano-cutaneo e bulbo-cavernoso;
- vulvovaginiti; sinechie delle piccole labbra; fimosi.

Ma è sicuramente dalla compilazione precisa e corretta del diario minzionale che si potranno ottenere notizie utili e fondamentali per l'inquadramento di ciascun singolo caso; spesso infatti i Genitori poco conoscono delle abitudini minzionali dei loro figli e tendono ad interpretare come atteggiamenti di pigrizia sintomi quali l'urgenza minzionale e l'incontinenza urinaria (43).
Il diario minzionale comporta la raccolta di dati che riguardano il ciclo minzionale diurno e quello notturno del soggetto.

Il diario minzionale diurno. È uno strumento importante (Tab. III) che vuole essere una fotografia puntuale del pattern minzionale diurno e delle abitudini riguardanti l'introduzione di liquidi; la rilevazione va quindi effettuata in situazione di base, senza apportare alcune modificazioni alle abitudini del bambino.
È importante che i dati vengano raccolti per almeno tre giorni, anche non consecutivi; possibilmente scegliere i giorni in cui si sta di più in casa (si consigliano il sabato e la domenica o giorni festivi) perché la raccolta dei dati risulta più facile e più completa. È pur vero, tuttavia, che il ritmo di vita durante la settimana lavorativa è molto diverso da quello dei giorni festivi e gli impegni, soprattutto quelli scolastici e sportivi, impongono delle regole (ad esempio per quanto riguarda l'assunzione di liquidi e l'accesso alla toilette) o delle abitudini (ora del risveglio) che non si riscontrano nei giorni trascorsi a casa.
Nelle apposite caselle del diario si devono segnare le seguenti informazioni:

- ora della minzione e quantità di urina emessa; è indispensabile far

Tabella III. *Diario minzionale diurno.*

Ora episodio minzionale											
Volume urine emesse											
Urgenza	Sì										
Mutandine	Sì										
Bagnate	PDT										
Liquidi assunti	ora										
	ml										

Legenda: P=poco bagnato; D=bagnato discreto; T=tanto bagnato

effettuare le minzioni in un recipiente graduato;
- presenza di urgenza minzionale;
- riscontro di mutandine bagnate: P=poco bagnato; D=bagnato discreto; T=tanto bagnato (tutta la parte anteriore della mutandina bagnata; pantaloni bagnati);
- orario e quantità di liquidi introdotti; tipo di bevanda assunta, se diversa dall'acqua.

La valutazione dei dati riportati sul diario minzionale diurno ci permetterà di precisare:
- il numero di minzioni giornaliere (adeguato se il loro numero è compreso fra >3 e <7 minzioni giornaliere);
- la presenza e la frequenza di eventuali episodi di urgenza minzionale;
- l'entità e la frequenza di eventuali episodi di incontinenza urinaria;
- il massimo volume vuotato. È la massima quantità di urina emessa in una minzione registrata sul diario minzionale diurno; questo dato andrà comparato con la capacità vescicale attesa per l'età, calcolata mediante l'utilizzo della seguente formula:

  Capacità vescicale attesa=[30 + (età in anni x 30)] ml.

- il valore ottenuto dall'applicazione di questa formula matematica risulta valido per pazienti con età inferiore ai 12 anni e per riempimenti vescicali non superiori ai 390 ml; esso sarà inadeguato se inferiore al 65% della capacità vescicale attesa per l'età ed eccessivo se superiore al 150% di essa (45,46). Il valore del massimo volume vuotato verrà inoltre confrontato anche con i dati ecografici relativi alla capacità vescicale;
- eccesso o difetto nell'introduzione giornaliera di liquidi, in rapporto al peso del paziente, all'attività fisica svolta e al periodo dell'anno in cui viene effettuata la raccolta dei dati; cattiva distribuzione nell'assunzione di essi (spesso solo a partire dal tardo pomeriggio e alla sera); utilizzo esagerato di bevande gasate diverse dall'acqua, di tè e di latte alla sera; utilizzo di acque minerali a elevato contenuto in sodio e calcio.

Il diario minzionale notturno. Il diario notturno (Tab. IV) permette, mediante la valutazione del peso del pannolino/mutandina effettuata alla mattina (peso netto = peso del pannolino/mutandina bagnata – peso del pannolino/mutandina asciutta), di quantizzare l'incontinenza urinaria notturna e di definire il volume urinario notturno. Nei casi in cui

Tabella IV. *Diario notturno.*

Settimana	Lunedì		Martedì		Mercoledì		Giovedì		Venerdì		Sabato		Domenica	
Data: ___/___/____	A	B	A	B	A	B	A	B	A	B	A	B	A	B
Peso netto del pannolino (g)														

Legenda: A=asciutto; B=bagnato.
Peso netto del pannolino in grammi=Peso pannolino bagnato-peso pannolino asciutto.

non venga o non si voglia utilizzare il pannolino/mutandina, bisognerà svegliare il nostro paziente 2-3 volte per notte e farlo mingere in un adeguato recipiente graduato, segnando se il letto o gli indumenti risultino altresì bagnati. La somma del volume urinario notturno e della quantità di urine emesse alla mattina definisce la produzione totale di urina notturna (anche le urine emesse con la prima minzione della mattina sono state prodotte dai reni durante la notte).
Se la produzione di urina notturna eccede il 130% della capacità vescicale stimata per l'età in un numero sufficiente di misurazioni, saremo in presenza di una situazione di poliuria (47,48). Secondo Rittig anche la seguente formula: (20x(età in anni + 9)ml può essere valida per definire la poliuria notturna (49).
Il concetto di poliuria va sempre rapportato alla capacità vescicale, in quanto, è bene ricordarlo, si avrà enuresi se la produzione di urina supera la capacità vescicale (che può essere normale o ridotta per l'età) e, in questa situazione di sbilanciamento tra produzione di urina e capacità vescicale, le cose che possono succedere sono solo due: episodio enuretico se il sonno è molto pesante; episodio nicturico in caso di risveglio.
Lo studio del diario minzionale notturno permetterà inoltre di stabilire, in rapporto al numero di notti bagnate a settimana, se si tratta di una forma lieve o grave di enuresi e di capire se l'episodio enuretico è unico o multiplo (volume urinario notturno relazionato alla capacità vescicale attesa per l'età e al massimo volume vuotato).
Il diario notturno dovrebbe essere compilato per almeno 14 notti (47) al fine di ottenere dati -cioè notti bagnate- anche nei casi di enuresi non severa; ciò è del tutto possibile e accettabile nelle situazioni in cui si fa uso del pannolino/mutandina, mentre le rilevazioni riguarderanno un numero limitato di notti nei casi in cui si debba fare ricorso al risveglio

notturno (situazione in realtà abbastanza poco frequente).
Non bisogna aver timore di far ripetere la compilazione del diario minzionale nel caso in cui le notizie raccolte risultassero incomplete o difficilmente interpretabili, perché questi dati risultano fondamentali al fine di indirizzare la diagnosi:

- verso una forma di enuresi monosintomatica, dove l'unico sintomo è rappresentato dal bagnare il letto di notte; non vi sono sintomi minzionali diurni associati e la capacità vescicale risulta essere normale per l'età -forma poliurica-;
- verso una forma di enuresi non monosintomatica, in cui sono presenti sintomi urinari diurni riferibili a vescica iperattiva, o molto più raramente a vescica pigra, oppure non sono presenti sintomi minzionali diurni ma la capacità vescicale risulta ridotta e si verifica più di un episodio di incontinenza notturna;
- verso una forma "mista" di enuresi, quando vi è una situazione di vescica piccola associata a poliuria.

L'iter diagnostico di I livello si conclude con l'esecuzione di un esame urine e con la valutazione *de visu* della minzione.

Iter diagnostico di II livello

A completamento delle informazioni derivanti dalla valutazione dei diari minzionali, ma soprattutto in casi particolari (infezioni ricorrenti delle vie urinarie; perdita di giorno e di notte di modeste quantità di urina; sensazione di incompleto svuotamennto vescicale, mitto riferito sottile, minzione a gocce o utilizzo del torchio addominale; forme di enuresi grave che persistono oltre gli 8-9 anni di età; casi non-responder a precedenti terapie; presenza di comorbilità quale stipsi grave, ritardo mentale), può risultare utile consigliare l'esecuzione di indagini diagnostiche di II livello, di seguito descritte.

Ecografia reno-vescicale (50,51). Valutazione dell'anatomia dei reni, degli ureteri e della vescica; valutazione del massimo volume vescicale, dello spessore parietale a vescica piena e vuota -media dei valori ottenuti con una misurazione effettuata a livello anteriore, posteriore e laterale-; misurazione del residuo post-minzionale (Figg. 2-4). La risposta a questi specifici quesiti va espressamente formulata nella richiesta dell'esame per non trovarsi poi di fronte a una descrizione "generica".
Si tratta di una ecografia dinamica che va eseguita dopo buona idratazione e al momento in cui il paziente riferisce uno stimolo minzionale im-

Figura 2. *Valutazione ecografica del massimo volume vescicale.*

Figura 3. *Valutazione dello spessore della parete vescicale a vescica piena.*

Figura 4. *Valutazione dello spessore della parete vescicale postminzione e del residuo postminzionale.*

pellente, in maniera da poter misurare il massimo volume vescicale, il cui valore andrà correlato alla capacità vescicale attesa per l'età e al massimo volume vuotato desunto dal diario minzionale, onde verificare l'esistenza di una vescica "piccola".

Il riscontro ecografico di uno spessore della parete vescicale superiore a 2 mm a vescica piena e 4 mm a vescica vuota è indice di ipertrofia del detrusore, situazione anatomica che ben si correla al dato clinico di una eventuale iperattività vescicale (se il muscolo detrusore è sottoposto per anni a un superlavoro esso andrà incontro a ipertrofia).

La presenza di residuo vescicale postminzione è normale nei bambini di età inferiore ai 3 anni perché essi non svuotano completamente la loro vescica a ogni minzione, mentre richiede un approfondimento diagnostico (ripetizione dell'esame ecografico; valutazione con bladder-scann dopo uroflussometria) nei bambini che hanno raggiunto la continenza urinaria quando esso supera il 10% del massimo valore vescicale. Falsi positivi nella rilevazione del residuo postminzionale possono essere dovuti ad uno stato di iperriempimento vescicale (una vescica troppo piena può non svuotarsi completamente) o ad un lasso di tempo troppo lungo intercorso tra la minzione ed il controllo ecografico postminzione (i reni hanno nel frat-

tempo nuovamente prodotto una certa quantità di urina). Il controllo ecografico per la valutazione del residuo vescicale dovrebbe essere infatti eseguito entro 5 minuti dall'avvenuta minzione.

Esame uroflussometrico (52). Esame di facile e rapida esecuzione, non invasivo, ripetibile, associabile ad una elettromiografia di superficie per la valutazione dell'attività dello sfintere uretrale esterno e della coordinazione con l'attività contrattile del detrusore. È la rappresentazione grafica sulle coordinate tempo/volume di una minzione effettuata in una apparecchiatura computerizzata -uroflussometro-. Questa apparecchiatura registra e memorizza, sotto forma di grafico e di valore numerico, le caratteristiche della minzione.
I parametri da valutare sono:
1) il tempo di flusso, che esprime il tempo totale in cui avviene la minzione;

Figura 5. *Curva uroflussometrica normale; normale riduzione dell'attività elettromiografica durante la minzione.*

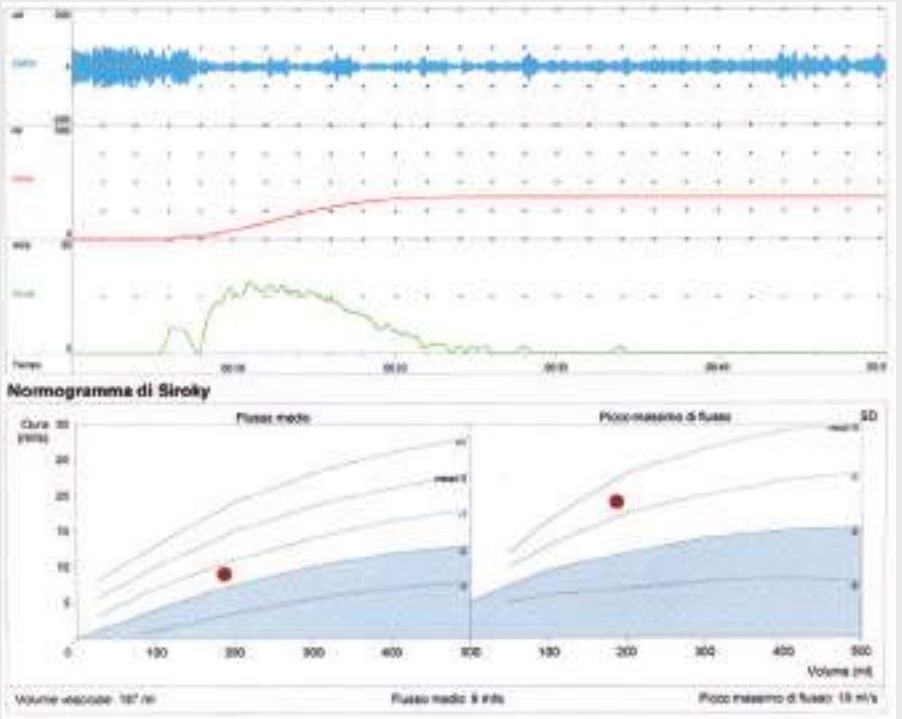
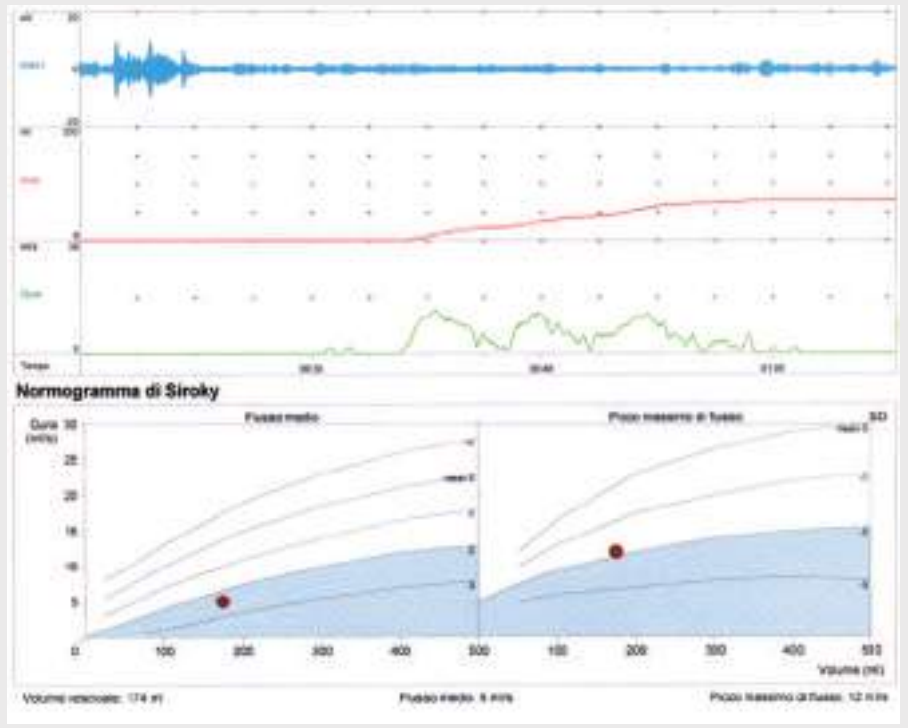


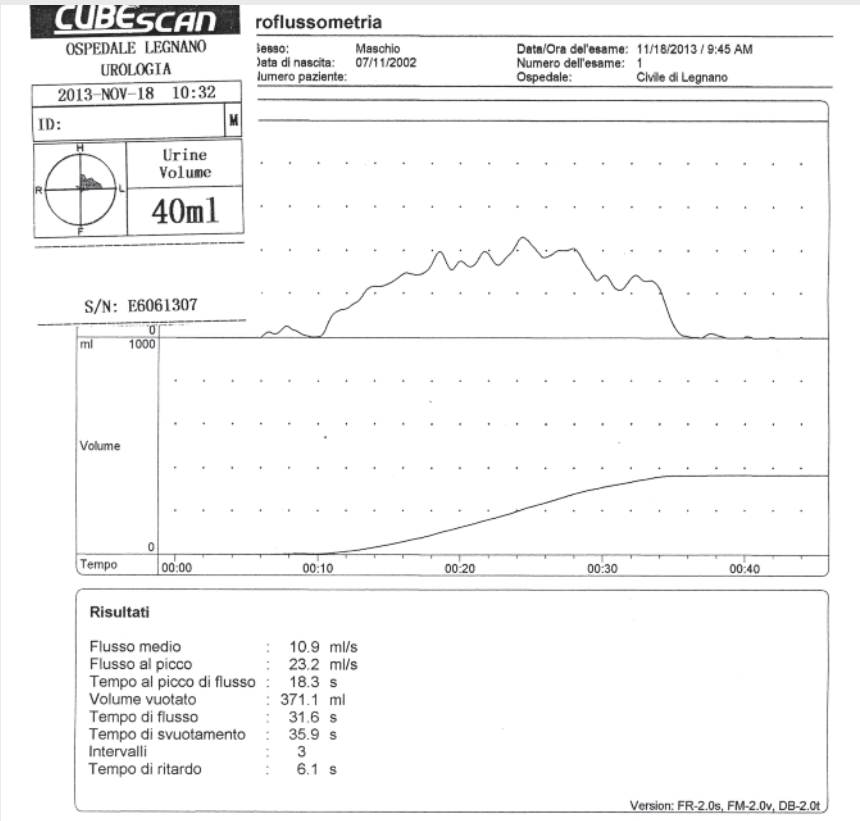
Figura 6. *Nonostante un buon rilassamento sfinteriale il mitto risulta interciso.*



2) il flusso massimo, espresso in ml/sec., che indica il valore più alto di flusso registrato;
3) il tempo di flusso massimo, che indica il tempo impiegato per raggiungere, dall'inizio della minzione, il flusso massimo;
4) il volume del mitto, ovvero il volume totale di urina emesso durante l'intera minzione; è possibile correlare il flusso massimo con il volume mitto avvalendosi di uno dei molti nomogrammi disponibili (53);
5) la morfologia della curva (Figg. 5-7), che in un tracciato normale ha la forma di una campana; il flusso massimo viene raggiunto in 3-5 sec. e il tempo di flusso massimo risulta inferiore a 1/3 del tempo di flusso totale.

Tutti i parametri desunti dall'uroflussometria vanno riferiti all'età e al volume vuotato e correlati al quadro clinico. Le informazioni fornite da questo accertamento non invasivo, ancor più se eseguito più volte, risultano estremamente utili in età pediatrica per valutare Pazienti che

Figura 7. *La minzione avviene in un tempo abbastanza lungo con un discreto residuo posminzionale (40 ml).*



presentano o riferiscono incompleto svuotamento vescicale, mitto esitante e filiforme, utilizzo del torchio addominale durante la minzione, perché queste situazioni rappresentano delle controindicazioni al trattamento con farmaci anticolinergici.

Ulteriori indagini. Uretrocistografia minzionale, videourodinamica, Risonanza Magnetica Nucleare del tratto lombosacrale saranno richieste in casi selezionati, così come la valutazione del rapporto calcio urinario/creatinina urinaria sulle urine emesse durante il giorno e durante la notte nei casi non-responder o parzialmente responder alla terapia (valori >0,2 sono indicativi per ipercalciuria) (37,38).

Trattare l'enuresi

L'iter diagnostico, condotto come riportato nel capitolo precedente, dovrebbe permettere, nella maggior parte dei casi, di arrivare a distinguere tra forme monosintomatiche e forme non monosintomatiche di enuresi. Questo è il giusto punto di partenza per una corretta terapia; se questa diagnosi differenziale non è sicura, è meglio ricorrere ad un "supplemento di indagini"(ad esempio raccolta e valutazione di un secondo diario minzionale, di solito quasi sempre diurno, in situazione di normale apporto idrico e dopo aver forzato l'idratazione, in maniera da slatentizzare situazioni di vescica piccola), piuttosto che iniziare una terapia di cui non siamo completamente convinti.
Prima di iniziare qualsiasi terapia farmacologica è indispensabile fornire consigli riguardanti, in senso generale, un buono stile di vita e, in particolare, il toilette training, il risveglio notturno, l'utilizzo di mezzi di contenzione per le urine, la dieta e l'introduzione di liquidi. Particolare attenzione va posta a una eventuale concomitante stipsi che va corretta con l'utilizzo di presidi dietetici e/o farmacologici.

Modifiche dello stile di vita

Il toilette training

È importante incoraggiare, in tutti i tipi di enuresi, un corretto svuotamento della vescica per quanto riguarda il numero delle minzioni diurne -da 4 a 7-, la corretta posizione sul water per le femmine, il corretto scoprimento del glande nel maschio, il mingere subito prima di andare a letto alla sera. Un training indirizzato a posticipare al massimo l'atto minzionale -retention control training- può risultare utile al fine di aumentare la capacità vescicale funzionale nei casi con urgenza minzionale (54). Questa strategia può essere consigliata quando il bambino è a casa (impensabile proporla durante le ore scolastiche, con il rischio di andare incontro a un episodio di incontinenza): quando interviene lo stimolo minzionale il bambino vie-

ne invitato a respirare profondamente e a contare fino a dieci per rimandare il più possibile l'atto minzionale. È facile intuire le difficoltà oggettive che si incontrano nell'applicazione costante di questo training minzionale.

Il risveglio notturno

Quasi tutte le famiglie hanno già adottato questa pratica prima di consultare il medico. Non esiste nessuna evidenza clinica che il risveglio notturno programmato possa portare al miglioramento o alla guarigione (55), essendo molto improbabile che il momento del risveglio avvenga contemporaneamente allo stimolo minzionale. Il risveglio programmato può ritenersi utile per utilizzi saltuari -week-end fuori casa etc.- e per la raccolta notturna delle urine nei casi di rifiuto del pannolone/mutandina. Sebbene non vi sia sicura evidenza clinica, alcuni Autori avanzano la possibilità che, oltre a peggiorare la qualità del sonno -frammentazione del sonno-, il risveglio possa diminuire la produzione notturna di ADH (30).

L'utilizzo di mezzi di contenzione per le urine

Non si tratta di una terapia, e questo va detto con estrema chiarezza; si evita di bagnare il letto e nulla di più. L'utilizzo è lasciato alla decisione dei singoli genitori/pazienti; non esiste alcuna documentazione scientifica che l'utilizzo del pannolino/mutandina ritardi la guarigione, spontanea o terapeuticamente indotta, del disturbo.

La dieta

Il sovrappeso è presente in un'alta percentuale di soggetti enuretici e questo incide in maniera negativa anche per quanto riguarda la risposta alla terapia (la risposta alla terapia con desmopressina, ad esempio, risulta essere ridotta in questi pazienti) (56,57). Non esiste una dieta specifica da consigliare al paziente enuretico; va consigliato di evitare, alla sera, l'assunzione di cibi troppo saporiti -inducono sete- e ricchi in calcio, in quanto il passaggio di questi soluti, sodio e calcio, nelle urine durante la notte aumenta l'eliminazione di acqua (38). In presenza di stipsi, l'adozione di una dieta ricca in scorie non ha alcuna interferenza con una eventuale terapia farmacologica per l'enuresi.

L'introduzione di liquidi

Una buona idratazione durante il giorno è indispensabile per permettere una corretta "ginnastica" vescicale, fatta di regolari riempimenti e svuotamenti della vescica, ancor più se siamo di fronte ad un caso con vesci-

ca funzionalmente "piccola", ma anche nei casi con vescica pigra (55). L'introduzione di liquidi dovrebbe essere frazionata durante l'intera giornata, dal momento del risveglio alle ore 19.00 circa, tenendo conto delle abitudini di vita e degli impegni, soprattutto extrascolastici, del paziente. Durante l'anno scolastico le cose risultano molto più difficili perché il bere e il poter accedere a richiesta alla toilette durante le lezioni sembra contravvenire a regole ferree e molto radicate. A questo proposito risulta importante parlare con gli insegnanti e spiegare loro, magari con il supporto di una certificazione medica esplicativa, il problema del bambino e la necessità di adottare queste misure, che costituiscono parte integrante del piano terapeutico.
Lo sport viene quasi sempre espletato durante le ore pomeridiane e non è difficile che il bambino termini tardi l'attività sportiva, con inevitabile introduzione di quantità di liquidi, anche eccessive, nelle ore serali. A questo proposito va precisato che la quantità di liquidi per compensare le perdite stimate durante l'attività fisica dovrebbe essere somministratta in maniera frazionata (1/3 prima, 1/3 durante e 1/3 dopo aver terminato l'attività sportiva); ciò risulta più fisiologico e riduce anche un eccessivo carico di liquidi.
È raccomandata una introduzione base quotidiana di liquidi pari a 25 ml per kg di peso corporeo, con eventuale aggiunta di una quota supplementare nei mesi molto caldi e in caso di intensa attività fisico/sportiva, che può anche raggiungere il 30-40% dell'introito idrico giornaliero consigliato. Alla sera a cena non si dovrebbero superare i 250 ml circa di liquidi e non si dovrebbe bere a partire da 2 ore prima di andare a letto (58-60); a tal proposito si ricorda che in corso di terapia con desmopressina il livello soglia per l'assunzione di liquidi serali, onde non incorrere in effetti collaterali anche gravi -iponatremia, intossicazione da acqua, edema cerebrale-, è molto elevato ed è stato stimato in 30 ml/kg. È utile consigliare l'utilizzo di acque a basso contenuto in sodio e calcio (<25 mg/l), onde non facilitare una diuresi osmotica -divieto di assumere latte prima di coricarsi- e sconsigliare alla sera l'introduzione di bevande contenenti teina e caffeina.

Terapie comportamentali

L'allarme notturno

Descritto per la prima volta da Mowrer nel 1938 (61), è formato da un circuito costituito da un sensore (che capta l'umidità derivante dalle perdite di urina), collegato a un allarme, sonoro e/o vibrante, alimentato da

una batteria a basso voltaggio. La perdita delle prime gocce di urina chiude il circuito attivando l'allarme; lo stimolo sonoro dovrebbe essere così potente da svegliare il bambino.
L'esatto metodo di azione dell'allarme è ancor oggi controverso; sicuramente esso agisce in diverse maniere:

- il suono dell'allarme rappresenta uno stimolo avversivo, fastidioso, che conduce a una risposta condizionata di contrazione della muscolatura del piano perineale e dello sfintere uretrale esterno; il flusso di urina viene interrotto e contemporaneamente il bambino viene risvegliato (9,62);
- le reazioni di risveglio al suono dell'allarme sono caratterizzate da esplosioni di attività simpatica che dovrebbe inibire le contrazioni involontarie del muscolo detrusore, in quanto esse sono mediate dal parasimpatico (63). Nel tempo questo metodo dovrebbe portare a un grado di condizionamento tale per cui il bambino diventa abile a riconoscere e inibire autonomamente le contrazioni del muscolo detrusore che si verificano durante il sonno e nel dormiveglia, prima che egli si bagni e prima che l'allarme suoni;
- la tecnica di condizionamento con allarme è in grado di aumentare la capacità vescicale, diurna e notturna (64,65). Questo è il presupposto per il suo utilizzo nei casi di enuresi con vescica iperattiva durante la notte; di fatto esso viene impiegato in tutti i sottotipi di enuresi e ciò spiega perché non tutti i bambini trattati con l'allarme guariscano.

Le linee guida ICCS e NICE (20,66) ne consigliano un utilizzo massimo di 16 settimane; i pazienti che non mostrano miglioramenti dopo 6 settimane hanno scarse possibilità di guarigione e vanno avviati ad altre terapie, farmacologiche o combinate. L'azione dell'allarme può essere "rinforzata" con tutte le terapie comportamentali in seguito riportate (67).
L'alarm training, sebbene sia ritenuto a tutt'oggi e in tutto il mondo il trattamento più efficace nella cura dell'enuresi (68), può risultare molto impegnativo e i risvegli notturni possono essere causa di stress per la famiglia e per il bambino stesso. Risulta quindi indispensabile che si faccia una scelta oculata dei candidati da avviare a questo trattamento, oltre che per il tipo di enuresi presente anche in base all'esistenza di una buona motivazione genitori/bambino.
Le controindicazioni, o meglio i fattori negativi per l'ottenimento di un buon risultato, sono rappresentati da:

- scarsa motivazione e aderenza al programma di training da parte del paziente e della sua famiglia, anche per situazioni "logistiche" (pre-

senza di un altro fratello nella stessa camera da letto, presenza di un neonato o di una persona ammalata in famiglia, etc); al suono dell'allarme, che spesso il bambino non sente, soprattutto nelle prime settimane di cura, i genitori devono aiutarlo ad alzarsi, a recarsi in bagno, a completare la minzione, a cambiare la biancheria bagnata, a riposizionare il circuito dell'allarme;
- presenza di meno di 2 notti bagnate a settimana; in questi casi le occasioni di apprendere il condizionamento, rappresentate dagli episodi enuretici, sono molto ridotte numericamente;
- presenza di disturbi diurni della minzione da riferire a vescica iperattiva;
- presenza di più di un episodio enuretico per notte;
- esistenza di problematiche comportamentali del bambino (comportamento oppositivo, mancanza di motivazioni al cambiamento), di psicopatologia o di ritardo neurologico.

Viene valutato come risultato positivo il raggiungimento di 14 notti asciutte consecutive (20,64-66,69,70), a cui segue la sospensione del trattamento. Questo risultato viene raggiunto nel 65-75% dei casi in 5-12 settimane di terapia, con una percentuale di ricadute a 6 mesi del 30-50% (64,69). Non sembra esistere differenza alcuna rispetto al tipo di allarme utilizzato (69).

In effetti i risultati riportati in Letteratura sono molto variabili e questo, a mio avviso, anche perché vengono trattatti con alarm training tutti i diversi tipi di enuresi e non viene fatta poi una differenziazione dei risultati in base al tipo di enuresi trattata. Non esiste inoltre una standardizzazione per quanto concerne la durata d'impiego e le modalità di uscita dalla terapia, per cui tutto avviene in maniera un po' empirica. A ciò vanno aggiunti gli insuccessi nel risvegliare il bambino, le difficoltà nell'utilizzo pratico (ad esempio quelle dovute alla presenza del ciclo mestruale) e le disconnessioni accidentali del sensore. Un modello di allarme, da poco in commercio, costituito da uno slip che contiene dei sensori che si collegano senza fili ad un ricevitore a sua volta connesso ad un amplificatore inserito in una presa di corrente, mi sembra ridurre quasi allo zero gli episodi di malfunzionamento del sistema.

Un altro fatto che non va tralasciato è che non è infrequente che il paziente enuretico in terapia con l'allarme guarisca dall'enuresi ma diventi nicturico, cioè si debba alzare alla notte a mingere.

Personalmente penso che l'allarme sia un buon metodo di terapia nelle forme di enuresi con iperattività vescicale notturna, nei pazienti di età maggiore che sono in grado di aderire bene al programma,

negli adolescenti, nei casi non-responder alla terapia farmacologica. Molto promettenti appaiono essere i tentativi di terapia farmacologica associata all'uso dell'allarme, che di fatto propongono una integrazione tra l'approccio comportamentale e quello medico. L'abbinamento più frequentemente proposto è quello allarme-desmopressina (9,71-74), il cui razionale sta nel fatto che la desmopressina, concentrando le urine, pospone "l'incidente" alle prime ore della mattina, momento in cui il bambino è più facilmente risvegliabile e quindi più suscettibile al condizionamento.

Altre terapie comportamentali

Le terapie comportamentali (9) sono solitamente metodi complementari all'utilizzo dell'allarme, di cui potenzierebbero l'azione.

- Retention control training, indirizzato ad aumentare la capacità vescicale mediante l'introduzione di elevate quantità di liquidi e la posticipazione della minzione all'insorgenza dello stimolo minzionale (54,68,75). È indicato nei casi di disturbi minzionali diurni da vescica iperattiva, associati o meno ad enuresi. Molto utile si è dimostrato l'utilizzo contemporaneo di un allarme diurno (76,77). Si noti che nei casi di vescica iperattiva associati a enuresi non responsivi al retention control training e alla terapia anticolinergica, l'aumento della capacità vescicale può essere ricercato attraverso l'utilizzo della stimolazione nervosa elettrica transcutanea (TENS) (78,79) e della stimolazione del nervo tibiale (80).
- Cleanliness training (training a mantenersi pulito). Vuole raggiungere lo scopo di mantenersi asciutto di notte responsabilizzando il bambino che, una volta bagnato, deve provvedere a cambiare autonomamente tutta la biancheria. Nonostante la sua popolarità, in Letteratura non vi sono studi randomizzati che permettano di valutare il contributo di questo metodo alla guarigione del paziente enuretico (75);
- Arousal training (training al risveglio). Il bambino è gratificato se si alza e va in bagno entro 3 minuti dal suono dell'allarme;
- Tecniche di rinforzo. Sono indirizzate ad aumentare la motivazione del bambino ad aderire ad un certo tipo di trattamento e ad accettare alcune rinunce, quali la restrizione idrica serale e a renderlo partecipe dei miglioramenti ottenuti, ad esempio mediante la compilazione in prima persona del diario minzionale. Queste tecniche risultano di una pur minima utilità se associate ad altri metodi di condizionamento, quali l'allarme (67);

- Psicoterapia. Partendo dal presupposto che l'incontinenza urinaria, diurna e/o notturna, rappresenta un sintomo che sottende un disturbo emozionale, dei conflitti inconsci o una nevrosi, alcuni Autori hanno consigliato l'utilizzo di una psicoterapia dinamica (81), che però non ha mostrato effetti positivi (9,68).

Terapie non convenzionali

Sono rappresentate dall'ipnosi, dalla psicoterapia, dall'agopuntura, dalla chiropratica e dalla fitoterapia. I trial riportati in Letteratura sono molto scarsi numericamente pertanto non è possibile trarre conclusioni sull'effettiva utilità di queste terapie nel trattamento dell'enuresi (82).

Trattamenti farmacologici

Dopo aver messo in atto i presidi generici sopra riportati, in assenza di risultati apprezzabili, la scelta terapeutica dipenderà dal tipo di enuresi e dalla gravità della malattia. Nessuno pensa di iniziare un trattamento farmacologico in una forma lieve di enuresi in cui le notti bagnate siano saltuarie o in numero molto ridotto; al contrario, vanno prese in carico le forme severe e moderate, in cui la guarigione spontanea è più tardiva, con persistenze sino all'età adolescenziale e adulta, e le enuresi con disturbi minzionali diurni associati che complicano seriamente la quotidianità.
L'International Children's Continence Society nel 2010 ha elaborato un documento di standardizzazione nel quale viene raccomandato, come prima linea di terapia, l'utilizzo dell'allarme nei casi con vescica piccola e della desmopressina nei casi con poliuria (45), indipendentemente dal numero di notti bagnate, dal numero di episodi per notte e dall'età del paziente.
In Italia, come del resto in molti altri Paesi quali ad esempio il Giappone o i Paesi del nord Europa, viene adottato un approccio molto più ragionato e differenziato, soprattutto per quanto riguarda le situazioni di vescica piccola e le forme miste che, ricordiamo, insieme rappresentano ben il 60% di tutti i casi di enuresi. Il razionale è che se si è di fronte a una vescica "piccola", responsabile o no di sintomi diurni, in prima istanza va recuperato il deficit di capacità vescicale e solo in un secondo tempo va associata, nelle forme "miste", la desmopressina per la sua azione antidiuretica.
L'allarme non agisce sui disturbi vescicali diurni, il suo utilizzo è presso-

Figura 1. *Flow-chart per la diagnosi di enuresi monosintomatica e non-monosintomatica.*

ché impraticabile nei casi in cui il bambino bagni il letto più di una volta per notte, è scarsamente utile se non poco efficace nei casi con numero ridotto di notti bagnate al mese perché il condizionamento si verificherebbe poche volte. La desmopressina da sola non cura le forme "miste" di enuresi, nelle quali vi è anche un problema di capacità ridotta del serbatoio vescicale.
La figura 1 vuole ribadire il concetto che la terapia va scelta in base al tipo di enuresi diagnosticato attraverso l'anamnesi, la valutazione del diario minzionale diurno e del calendario notti asciutte/notti bagnate.

Desmopressina nell'enuresi monosintomatica

Il trattamento di elezione delle forme di enuresi monosintomatica è rappresentato dall'utilizzo della desmopressina (livello I grado A di evidence-based therapy) (83,84), analogo di sintesi dell'ormone vasopressina, di cui conserva, per la sua struttura chimica, esclusivamente l'azione antidiuretica.
Come già riportato nel capitolo riguardante la fisiopatologia, nei casi di enuresi poliurica vi è un deficit di incremento nictemerale dell'ormone antidiuretico con risultante ridotta produzione, a livello renale, di aquaporina tipo 2, proteina addetta appunto al riassorbimento dell'acqua. Quindi il razionale della terapia sostitutiva con desmopressina nei casi di enuresi poliurica sta proprio in questo: somministrare l'analogo strutturale dell'ormone deficitario in maniera che si riequilibri la produzione endogena dell'ormone e delle aquoporine di tipo 2. Questo processo richiede ovviamente del tempo ed è per tale motivo che vanno previsti periodi abbastanza lunghi di terapia.

Attualmente la desmopressina è disponibile in formulazione orale liofilizzata (melt) da 60 e 120 mcg. Per completezza si ricorda che oltre alla formulazione orale liofilazzata, desmopressina è disponibile anche in altre formulazioni: compresse (tablet da 0,1 mg e 0,2 mg; dose terapeutica: 1-2 cp. prima di andare a letto), gocce nasali, spray nasale, soluzione iniettabile (quest'ultima formulazione non indicata per il trattamento dell'enuresi). In passato si utilizzava la desmopressina sotto forma di spray nasale (1 puff=0,125 mg di desmopressina acetato) anche per il trattamento dell'enuresi. Ad oggi in Italia lo spray è stato sospeso per questa indicazione (il 96% delle segnalazioni di casi di intossicazione idrica riguarda l'utilizzo di questa via di somministrazione), mentre è ancora in uso ad esempio in Giappone (30).
Per la formulazione liofilizzata l'assorbimento avviene per via sublinguale e il profilo farmacodinamico risulta superiore a quello della tablet anche in relazione ad una minore interreazione con il cibo (85). Si ha quindi un maggior assorbimento per la formulazione melt rispetto alla tablet pur assumendo, nel primo caso, una dose di farmaco estremamente inferiore. La dose terapeutica è 120-240 mcg e la dose di inizio terapia non dipende dal peso e dall'età del paziente. Non esiste di fatto un protocollo condiviso a livello internazionale; alcuni Autori (86,87) suggeriscono di iniziare con 120 mcg mentre altri (23) con 240 mcg. Personalmente inizio la terapia con la dose di 120 mcg e successivamente aumento a 240 mcg nei pazieni non-responder o partial-responder, sempre dopo aver controllato che sia dimostrabile un effetto concentrativo seppur parziale da parte del farmaco (peso del pannolino/mutandina). Il razionale di questa scelta si basa sulle osservazioni che la metà circa dei pazienti enuretici bagna nelle prime ore della notte; è quindi possibile ipotizzare che una copertura di 3-4 ore, ottenibile con la somministrazione di una dose di 120 mcg, sia sufficiente. Di contro, per una maggiore durata d'azione bisogna raddoppiare il dosaggio (88,89). Il farmaco va assunto 30-60 minuti prima di coricarsi, meglio se a digiuno da un'ora prima e per un'ora dopo l'assunzione. Della riduzione nell'introduzione di liquidi (250 ml a cena; no assunzione di liquidi nelle 2 ore prima di coricarsi) si è già parlato. Ad oggi esistono poche segnalazioni in Letteratura di effetti collaterali gravi legati all'utilizzo della formulazione orosolubile (60), ciò forse in relazione a un utilizzo globale ancora limitato di questa formulazione rispetto allo spray e alla tablet, ma sicuramente anche all'utilizzo di dosaggi più bassi (90). Nonostante ciò, è bene rispettare le seguenti avvertenze:

- istruire i genitori circa la riduzione nell'assunzione di liquidi;

- accertarsi circa l'uso contemporaneo di altri farmaci (loperamide e analgesici aumentano le concentrazioni ematiche di desmopressina con una conseguente accentuazione degli effetti biologici; la contestuale assunzione di farmaci antidepressivi, carbamazepina e clorpromazina potrebbe incrementare il rischio di ritenzione idrica e iposodiemia);
- sospendere il farmaco in caso di febbre molto elevata e diarrea profusa;
- non modificare autonomamente la dose del farmaco;
- non sottovalutare l'insorgenza di cefalea, nausea e vomito (possibile iponatremia);
- richiedere un controllo mensile del peso corporeo ed eventualmente ogni 2-3 mesi della pressione arteriosa.

L'International Children Continence Society (20) ha stabilito di valutare i risultati della terapia con desmopressina nella seguente maniera:

- non-responder=pazienti che a fine terapia bagnano più del 50% di notti;
- guarigione parziale=riduzione dal 50% all'89% delle notti bagnate;
- guarigione=riduzione del 90% o più di notti bagnate;
- guarigione completa=riduzione completa degli episodi enuretici (<1 episodio al mese);
- recidiva=più di 1 episodio al mese a termine terapia;
- successo duraturo=nessuna recidiva nei 6 mesi successivi alla sospensione della terapia;
- successo completo=nessuna recidiva nei 2 anni dopo la sospensione della terapia.

Questa griglia di valutazione, di fatto un po' artificiosa, ha il pregio di unificare la terminologia in maniera che i dati derivanti da casistiche differenti possano essere confrontati.

Una prima valutazione dei risultati viene solitamente eseguita al terzo mese di terapia; i pazienti che presentano una riduzione delle notti bagnate entro 20 giorni dall'inizio della terapia vengono definiti early responder, late-responder quelli che presentano riduzione delle notti bagnate dopo un periodo di terapia superiore ai 40 giorni.

La terapia non va sospesa in maniera immediata, ma è possibile iniziare il decalage dopo che si siano raggiunte 8 settimane asciutte consecutive (Fig. 2). Quindi, se la terapia è iniziata con la somministrazione di 120 mcg di desmopressina, si può passare:

- a 60 mcg dopo 8 settimane asciutte consecutive;

- a 60 mcg a sere alterne per 2 mesi (30 somministrazioni) dopo altre 4 settimane consecutive.

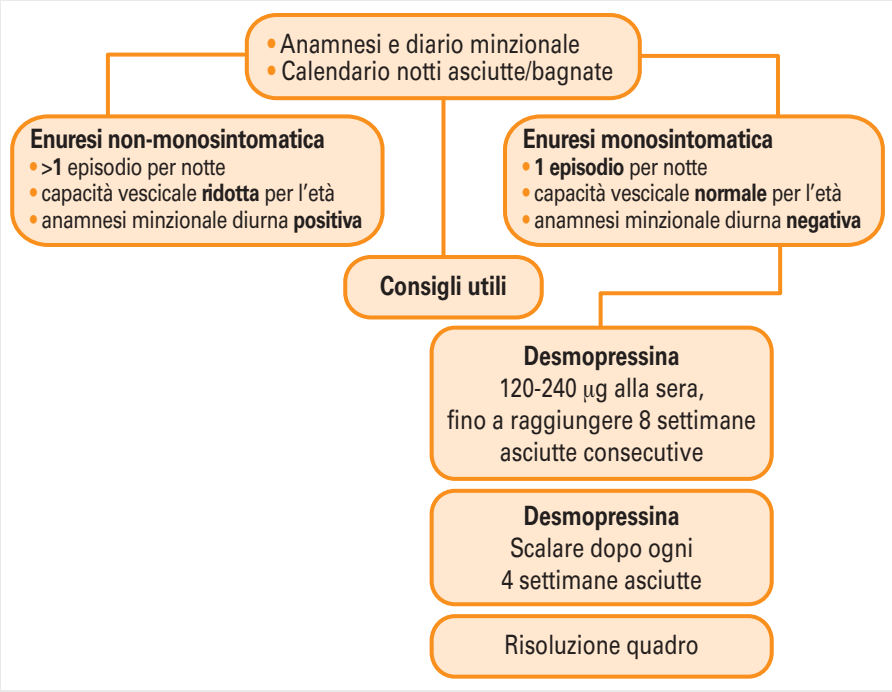
Se la terapia è iniziata con la somministrazione di 240 mcg di desmopressina si può scendere:

- a 120 mcg dopo 8 settimane asciutte consecutive;
- a 60 mcg dopo ulteriori 4 settimane asciutte consecutive;
- a 60 mcg a sere alterne per 2 mesi (30 somministrazioni) dopo ulteriori 4 settimane asciutte consecutive.

Il riscontro durante il decalage di più di 1 notte bagnata comporta di ritornare al dosaggio superiore. Questo decalage molto lento ha lo scopo di ridurre la percentuale di ricadute.

Una Cochrane review eseguita nel 2002 su 75 trial (83) ha dimostrato un successo della terapia con desmopressina nel 65-70% circa dei casi di enuresi monosintomatica; altri Autori (86,89,91) riportano percentuali più basse di guarigione (risposta piena alla terapia nel 42% dei casi e risposta parziale nel 41% dei casi), senza sostanziali differenze per

Figura 2. *Flow-chart per la terapia dell'enuresi monosintomatica.*



quanto riguarda la dose di farmaco somministrata.
Indice di una buona risposta iniziale alla terapia è, più che la riduzione delle notti bagnate, la riduzione del bagnato (peso del pannolino). Per questo motivo durante tutta la terapia è utile continuare a compilare il diario notturno per il numero delle notti asciutte/bagnate e anche, in periodi prescelti, per il peso del pannolino/mutandina e comunicare telefonicamente o via e-mail i dati a intervalli di tempo prefissati.
Non esistono protocolli internazionali riguardanti la durata della terapia con desmopressina perché non è possibile predire quando il singolo caso arriverà a guarigione. Se si ritiene fondata la sequenza fisiopatologica sopra riportata che conduce all'enuresi poliurica, accreditata da tutto il mondo scientifico (deficit notturno di vasopressina con conseguente riduzione nella produzione di acquoporine), ben si comprende come i tempi di guarigione possano essere anche molto lunghi (anche 12-18 mesi) in relazione alla gravità del deficit stesso; le forme con deficit lieve probabilmente guariscono da sole o rispondono a terapie sostitutive brevi, le forme con deficit importante (enuresi severa, poliuria importante) rispondono a trattamenti più lunghi (92). Bisogna quindi non fare mistero ai genitori e al bambino stesso che con molta probabilità la terapia sarà lunga e che durante il trattamento andranno rispettate alcune regole (come ad esempio l'assunzione di liquidi serali) che rendono la terapia sicura anche se molto protratta nel tempo.
Personalmente organizzo controlli ambulatoriali e soprattutto contatti telefonici o via rete molto stretti (ogni 1-2 mesi) per accertarmi non solo dei risultati della terapia ma soprattutto della normalità dei valori pressori, dell'andamento del peso corporeo, della corretta assunzione della terapia e del rispetto delle regole circa l'assunzione di liquidi serali; questi controlli mi permettono di effettuare in tranquillità trattamenti prolungati nel tempo e di sospendere la terapia con desmopressina solo quando il paziente è guarito completamente.
È abbastanza frequente che durante il trattamento si alternino periodi con buoni risultati a periodi con peggioramenti improvvisi. In questi casi è d'obbligo riprendere in mano la situazione: controllare la corretta e costante assunzione del farmaco, l'introduzione di liquidi di giorno e alla sera, la eventuale comparsa di sintomi riferibili a vescica iperattiva, talora consigliando nuovamente la compilazione del diario diurno.
Altra evenienza abbastanza frequente è quella di riscontrare, pur in presenza di una risposta generale positiva al farmaco, notti bagnate in giorni particolari della settimana; trattasi di solito del sabato e della domenica mattina e delle mattine successive all'espletamento di attività ludico/spor-

tiva. Molti bambini dormono infatti sino a tardi al sabato e alla domenica e tendono a bere di più alla sera nel fine settimana (pizza con i genitori, consumo di coca-cola etc). Purtroppo bisognerà svegliarli allo stesso orario in cui si svegliano durante la settimana lavorativa per poi lasciarli coricare di nuovo perché il farmaco ha una emivita che non supera le 8 ore. Per quanto riguarda l'assunzione di liquidi dopo attività sportiva già ho consigliato un frazionamento prima, durante e dopo lo sforzo fisico.
Inutile negare che vi è una discreta percentuale di pazienti che abbandonano la terapia farmacologica (perché i risultati positivi tendono a tardare o perché risulta difficile mantenere uno stretto regime idrico soprattutto nei mesi più caldi dell'anno) per passare a terapie "non convenzionali" o all'utilizzo empirico dell'allarme, in alcuni casi per attendere la naturale evoluzione del quadro. Risulta allora molto importante che ai primi incontri le cose vengano spiegate con molta chiarezza, che non si faccia tutto molto facile, che non si creino false aspettative. Curare una enuresi monosintomatica severa è un impegno da parte del medico, della famiglia e del bambino stesso; è necessaria una stretta collaborazione e l'adesione a un programma di cura solitamente lungo.
Alcuni Autori (86,93) consigliano di associare, nei casi di enuresi monosintomatica non-responder alla terapia con desmopressina, l'ossibutinina o un farmaco anticolinergico similare ai consueti dosaggi, solitamente in monodose serale.

Trattamento dell'enuresi non-monosintomatica

È la vescica la principale responsabile degli episodi enuretici di questo gruppo di pazienti perché la sua capacità risulta ridotta. La pratica clinica insegna che esistono di fatto due sottogruppi di pazienti con vescica "piccola":

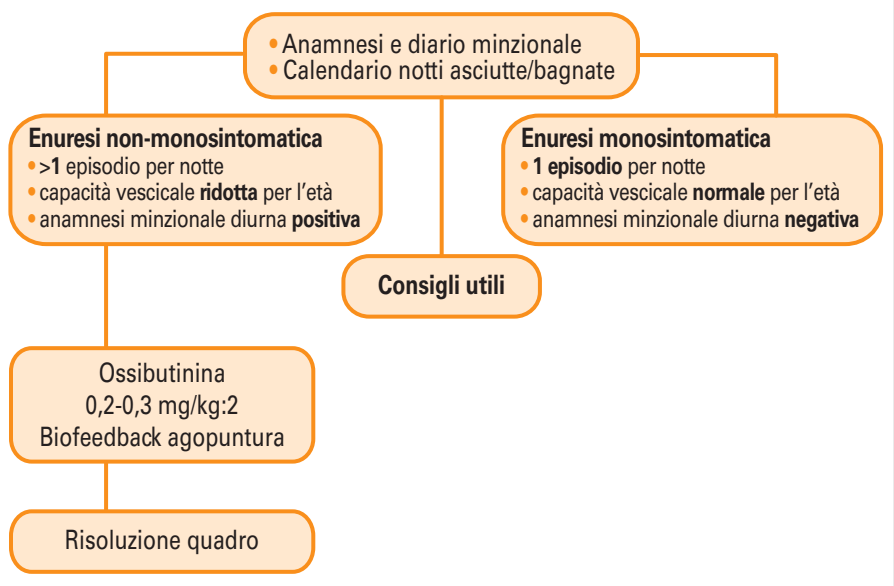
- il primo gruppo è quello che presenta, oltre all'enuresi (solitamente più di un episodio enuretico per notte), evidenti sintomi diurni (frequenza, urgenza, incontinenza da urgenza etc.), definendo la forma non-monosintomatica "classica";
- il secondo gruppo non presenta sintomi diurni eclatanti; tuttavia il diario minzionale diurno evidenzia volumi minzionali molto ridotti, spesso in bambini di basso peso che hanno un introito molto limitato di liquidi, e perdite notturne limitate, pari ai volumi vuotati con una, talora due, minzioni diurne. Queste vesciche spesso si "scompensano" se adeguatamente riempite tanto che un'adeguata idratazione è in grado di slatentizzare dei quadri clinici di vere e proprie vesciche iperattive. È come se queste vesciche fossero "tarate" a svuotarsi con volumi molto bassi, di

giorno e di notte; ovviamente di notte si svuotano più di una volta.
Per entrambi questi gruppi di pazienti con vescica "piccola" è indicato:

- un programma di toilette training (minzioni ad orario fisso con tentativi, di fatto molto poco seguiti perché difficili da mettere in pratica, di rilassamento delle muscolatura detrusoriale e di posticipazione della minzione -respirare profondamente, contare fino a dieci mentre ci si reca in bagno etc.);
- un'adeguata idratazione (in rapporto al peso, all'età e all'attività fisica del paziente);
- una riduzione dell'introito serale di liquidi (250 ml a cena), preferendo acque oligominerali a scarso contenuto in sodio e calcio;
- l'utilizzo di farmaci anticolinergici, in particolare l'ossibutinina cloridrato, i quali agiscono rilassando la muscolatura detrusoriale e aumentando la capacità vescicale.

La terapia prevede, in fase iniziale, una somministrazione di farmaco alla mattina e alla sera ai dosaggi e con le modalità riportate a pagina 10 del presente volume (Fig. 3).
Solitamente i sintomi diurni tendono a migliorare e a guarire in tempi più rapidi rispetto al sintomo notturno, soprattutto se vengono seguite le indi-

Figura 3. *Flow-chart per la terapia dell'enuresi non-monosintomatica.*



cazioni circa la quantità di liquidi da bere durante il giorno; risulta ovvio che ci vorrà tanto più tempo quanto più ridotta è la capacità vescicale e più grave risulta l'iperattività della vescica. Quando si osserverà una risoluzione dei sintomi diurni si potrà allora pensare di sospendere la somministrazione del farmaco anticolinergico alla mattina ed eventualmente, se necessario, "rafforzare" la dose di farmaco serale. Per quanto concerne il problema notturno, il primo segno positivo è di solito rappresentato non tanto da una diminuzione del numero di notti bagnate quanto da una riduzione del bagnato, legata a una riduzione del numero di episodi enuretici per notte.
La situazione verrà monitorata mediante la compilazione del diario minzionale (notti asciutte/bagnate; peso del pannolino-mutandina, talora misurazione del volume della prima minzione del giorno). Il decalage deve essere lento, come già precedentemente indicato, onde evitare le ricadute.

Trattamento dell'enuresi "mista"

Entrano in causa entrambi i fattori: la riduzione funzionale della capacità vescicale (vescica "piccola") e la iperproduzione di urina notturna (poliuria). La terapia prevede quindi due momenti:

- prima fase, in cui gli sforzi sono indirizzati ad aumentare la capacità vescicale (corretta idratazione; anticolinergici);
- seconda fase, in cui, solo dopo aver recuperato il deficit contenitivo della vescica, evidenziato dalla disamina del diario minzionale diurno, si potrà pensare di intervenire per correggere la poliuria, concentrando le urine grazie all'azione della desmopressina somministrata alla sera ai dosaggi già innanzi ricordati in maniera che la vescica oramai stabile e di buona capacità possa contenerle (94). Contestualmente si sospenderà la somministrazione mattutina del farmaco anticolinergico e, in maniera lenta, in circa 1 mese, anche la somministrazione serale. Il decalage della desmopressina avverrà come già prima indicato.

Altre terapie farmacologiche

L'imipramina, come altri farmaci antidepressivi triciclici, si è dimostrata utile, in una revisione sistematica di 58 trial, nel ridurre la frequenza delle notti bagnate; infatti il 20%-43% dei pazienti trattati con imipramina e il 33% con altri antidepressivi triciclici diventa asciutto durante il trattamento ma la percentuale di ripresa del disturbo dopo cessazione dell'assunzione del farmaco è altissima (95). Questo farmaco agirebbe in diverse maniere:

- a livello periferico (vescicale), mediante un'azione anticolinergica e di rilassamento della muscolatura liscia;

- a livello centrale grazie a una azione simpaticomimetica con riduzione della iperattività detrusoriale e conseguente aumento della capacità vescicale; (l'effetto centrale spiegherebbe come l'imipramina sia risultata utile in casi non-responder alla terapia con anticolinergici) (96);
- azione sul centro del sonno (sonno meno profondo); influenza sui meccanismi del risveglio (più facile risvegliabilità);
- diminuzione della produzione notturna di urina grazie a un aumento della increzione notturna di ADH e riduzione della secrezione di FeNa (Fattore di escrezione del sodio).

La possibile insorgenza di effetti collaterali anche molto gravi (artimie cardiache, ipotensione, epatotossicità, depressione del sistema nervoso centrale, disturbi del sonno, rischio di grave intossicazione per overdose accidentale) fanno dell'imipramina un farmaco di seconda scelta e di impiego quasi esclusivo per il trattamento dei casi non-responder ad altre terapie (96). Inoltre le linee guida del National Institute for Health and Care Excellence (NICE) (66) raccomandano di aumentare e diminuire le dosi in maniera molto graduale e di monitorare elettrocardiograficamente il paziente in caso di uso di alte dosi del farmaco.

Farmaci antiinfiammatori non-steroidei. L'indometacina e il diclofenac sono stati testati in alcuni trial per il trattamento dell'enuresi (96). Il razionale del loro utilizzo sta nella capacità di ridurre i livelli di prostaglandine (PGE2) e di agevolare quindi l'azione della desmopressina (36).

Melatonina. La melatonina agisce come un regolatore endogeno del sonno; essa viene utilizzata anche in età pediatrica per la terapia dei disturbi del ritmo sonno-veglia (97,98). Date le importanti implicazioni eziologiche che le alterazioni del ritmo sonno-veglia hanno nei pazienti enuretici (99-101), alcuni Autori hanno studiato la produzione ciclica di questa sostanza nei pazienti enuretici (102,103) e la hanno impiegata a scopo terapeutico. Sebbene sia stato possibile notare una modificazione del livello e del peak-time della melatonina nella saliva dopo somministrazione esogena, non si è osservato nessun cambiamento significativo nella frequenza degli episodi enuretici, per cui questi Autori concludono che la melatonina ha un ruolo limitato nella terapia dell'enuresi monosintomatica (104). Io penso che essa abbia una buona indicazione, associata ad altre terapie farmacologiche o comportamentali, in quei rari casi di pazienti enuretici che presentano difficoltà di addormentamento.

Casi clinici

CASO CLINICO N. 1

M.G., 7 anni, maschio kg 22.
Da sempre bagna il letto durante la notte (ENP).

- **All'anamnesi:** familiarità positiva (zio materno); episodio di balanopostite a 3 anni; non IVU; non stipsi; beve molto poco.
- **All'anamnesi minzionale:** toilette training a 2 ½ anni di età; riferisce rari episodi di mutandine bagnate di giorno; numero di minzioni diurne non precisato; talora sintomi da urgenza minzionale.

- **Esame obiettivo:** logge renali libere; genitali esterni normoconformati; non stenosi prepuziale; regione presacrale: non segni patologici; arco plantare: non piedi cavi.

Carte minzionali.

Nota: colorare ogni mattina la casella ☺ se la notte è trascorsa asciutta; colorare la casella ☹ se durante la notte il pannolino è stato bagnato e indicare nella casella sottostante la quantità di urina persa durante la notte (pesare il pannolino al mattino e sottrarre il peso del pannolino asciutto, indicando il peso netto in grammi).

Le carte minzionali dovrebbero essere compilate dal paziente stesso, salvo particolari casi.

- **Carte minzionali compilate in trattamento idropinico (750 ml/die):** 8-10 minzioni al dì; C.V. max 90 ml; diuresi diurna (media): 720 ml; mutandine bagnate di giorno; urgenza minzionale marcata.

Indagini.

- **Indagini - Ecografia renale:** parenchimi renali nella norma; assenza di dilatazione della trafila urinaria; vescica di spessore aumentato, sia a pieno riempimento che dopo minzione; C.V. 120 ml; residuo p.m. <10%.

- **Terapia:** elevata idratazione; minzioni ogni 2-3 ore (retention control training) con corretta posizione minzionale; ossibutinina cloridrato: ½ cp la sera per 10 gg, poi ½ cp 2 volte al dì per 3 mesi.

- Follow-up
  Dopo 30 giorni: non bagna più le mutandine di giorno; non più urgenza minzionale; 10 notti asciutte su 30; peso pannolino max 120 gr.
  Dopo 90 giorni: disturbi minzionali diurni risolti; notti asciutte 100%; prosegue terapia anticolinergica per altri 3 mesi; graduale sospensione (decalage in 2 mesi); asciutto 100% dopo 6 mesi di stop terapia.

GUARITO

COMMENTO

Si tratta di bambino con "vescica iperattiva" e bassa capacità vescicale. La terapia indicata in questi casi è: adeguata idratazione per aumentare il riempimento vescicale, migliorando così la distensione vescicale; terapia farmacologica anticolinergica (ossibutinina) per aumentare la capacità vescicale ed evitare contrazioni non inibite del muscolo detrusore della vescica.
La terapia va proseguita per un tempo adeguato (dai 3 ai 6 mesi) per consentire risultati stabili.

Antonio D'Alessio, Rita Caruso

CASO CLINICO N. 2

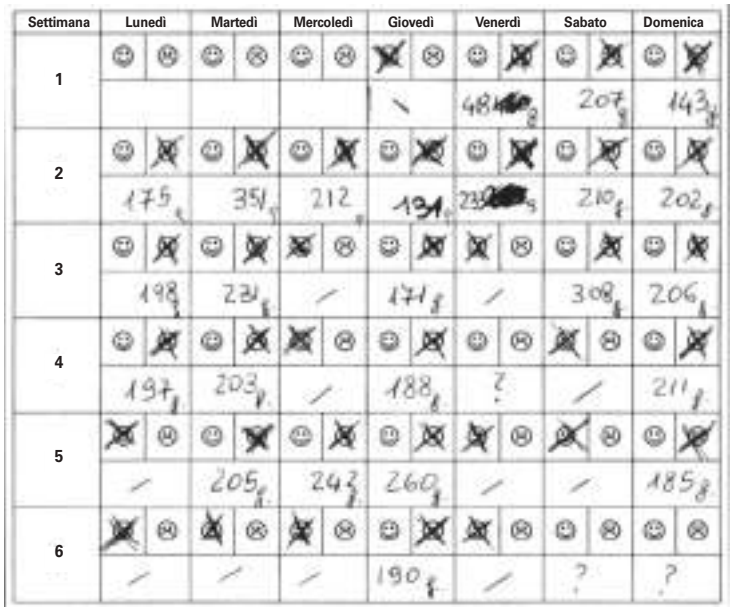
M.G., 8 anni, maschio kg 30.
Da sempre bagna il letto durante la notte (ENP).

- **All'anamnesi:** familiarità negativa; non IVU; non stipsi; idratazione buona (sbilanciamento verso le ore serali).
- **All'anamnesi minzionale:** toilette training a 2 ½ anni di età; non episodi di mutandine bagnate di giorno; numero di minzioni riferito normale; non sintomi da urgenza minzionale.

- **Esame obiettivo:** logge renali libere; genitali esterni normoconformati; non stenosi prepuziale; regione presacrale: non segni patologici; arco plantare: non piedi cavi.

- **Carte minzionali compilate in trattamento idropinico bilanciato:** 6 minzioni al dì; C.V. max 200 ml; diuresi diurna (media): 780 ml; non urgenza né incontinenza da urgenza; peso netto del pannolino alla notte: 200-300 gr.

Carte minzionali.



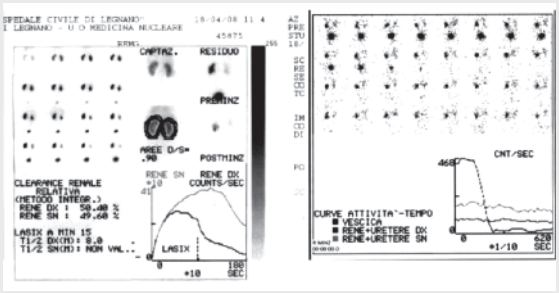
Settimana	Lunedì	Martedì	Mercoledì	Giovedì	Venerdì	Sabato	Domenica
1				\	484 g	207 g	143 g
2	175 g	351 g	212 g	131 g	23[redacted] g	210 g	202 g
3	198 g	231 g	/	171 g	/	308 g	206 g
4	197 g	203 g	/	188 g	?	/	211 g
5	/	205 g	242 g	260 g	/	/	185 g
6	/	/	/	190 g	/	?	?

Indagini 1.

- **Indagini 1 - Ecografia renale:** parenchimi renali nella norma; dilatazione della pelvi renale sinistra (Diametro antero-posteriore: 19 mm); vescica di spessore normale, sia a pieno riempimento che dopo minzione; C.V. 310 ml; residuo p.m. <10%.

- **Terapia:** corretta idratazione diurna; minzioni ogni 2-3 ore con corretta posizione minzionale; desmopressina: 2 cp sublinguali da 120 mcg la sera (in regime di restrizione idrica serale) per 3 mesi.

Indagini 2.



- Follow-up
  Dopo 30 giorni: 5 notti asciutte su 30 peso pannolino max 140 gr.
  Dopo 90 giorni: notti asciutte 70%; prosegue terapia per altri 3 mesi.
  Dopo 120 giorni: notti asciutte 100%; graduale sospensione (decalage in 3 mesi): 1 cp e ½ la sera per 4 settimane; 1 cp la sera per 4 settimane; ½ cp la sera per 4 settimane; stop terapia; asciutto 100% dopo 6 mesi di stop terapia.

  GUARITO

COMMENTO

Trattasi di caso di enuresi notturna monosintomatica senza sintomi urinari diurni con normale capacità vescicale e poliuria notturna (dati desunti dal diario minzionale).
La terapia indicata è la desmopressina in formulazione sub-linguale, al dosaggio di 120-240 mcg/sera. La terapia va proseguita fino al raggiungimento di 8 settimane asciutte consecutive; successivamente è necessario un lento decalage per ridurre il rischio di recidive.

CASO CLINICO N. 3

S.R., 6 anni, femmina kg 22.
Giunge alla nostra osservazione perché bagna le mutandine di giorno e di notte.

- **All'anamnesi:** diagnosi prenatale di ipoplasia renale sinistra, confermata alla nascita (ecografia).
- **Ulteriori indagini:** CUM (assenza di reflusso V.U.); scintigrafia renale MAG 3: ipoplasia renale sinistra, non dilatazione calico-pielo-ureterale.
- **All'anamnesi minzionale:** toilette training a 2 anni di età; sempre mutandine bagnate, di giorno e di notte; le perdite di urina appaiono di modesta entità; numero di minzioni riferito normale; talora sintomi da urgenza minzionale; mai IVU; non stipsi.

- **Esame obiettivo:** logge renali libere; genitali esterni normoconformati; lieve vulvovaginite; regione presacrale: non segni patologici; arco plantare: non piedi cavi.

- **Carte minzionali:** 5-6 minzioni al dì; C.V. max 160 ml; diuresi diurna (media): 750 ml; peso medio del pannolino alla notte 20 gr; mutandine appena bagnate, di giorno e di notte, in maniera costante.

- **Indagini 1 - Ecografia renale:** grave ipotrofia renale sinistra; ipertrofia compensatoria rene destro; assenza di dilatazione della trafila urinaria; vescica di normale spessore, sia a pieno riempimento che dopo minzione. C.V. 150 ml; residuo p.m. assente.

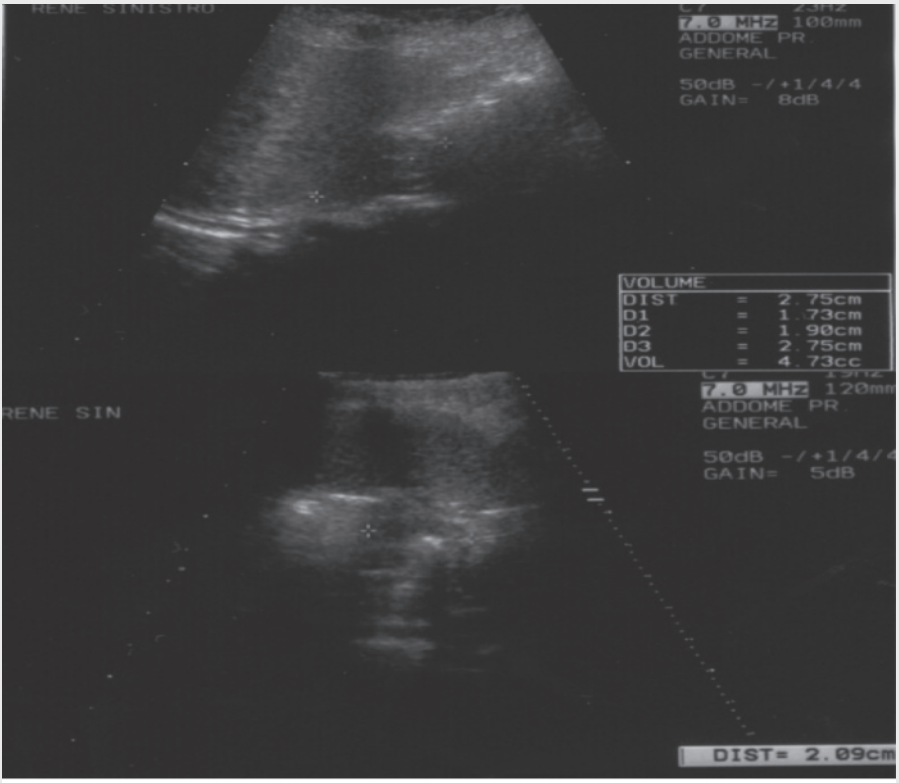
- **Indagini 2 - Scintigrafia renale statica (DMSA):** captazione rene sinistro 8%; captazione rene destro 92%.

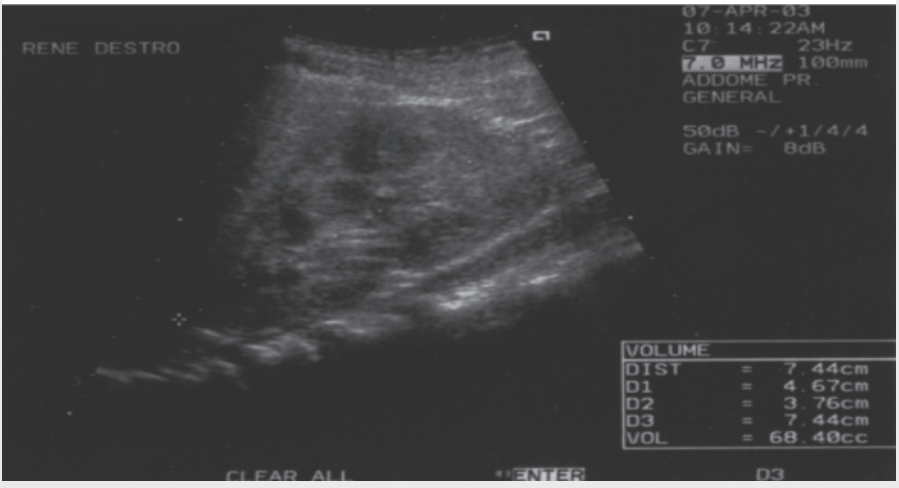
- **Terapia:** minzioni ogni 2 ore; corretta posizione minzionale; minzione in 2 tempi; ossibutinina cloridrato; 1/3 cp 2 volte al dì per 10 gg poi ½ cp 2 volte al dì per 20 gg; Nessun miglioramento.

- **Indagini 3 - Cateterizzazione vescicale per 24 ore e pannolino a permanenza:** il pannolino risulta bagnato.

  Diagnosi: ectopia ureterale; URO-TC (tecnica spirale multislice con ricostruzioni 3D).

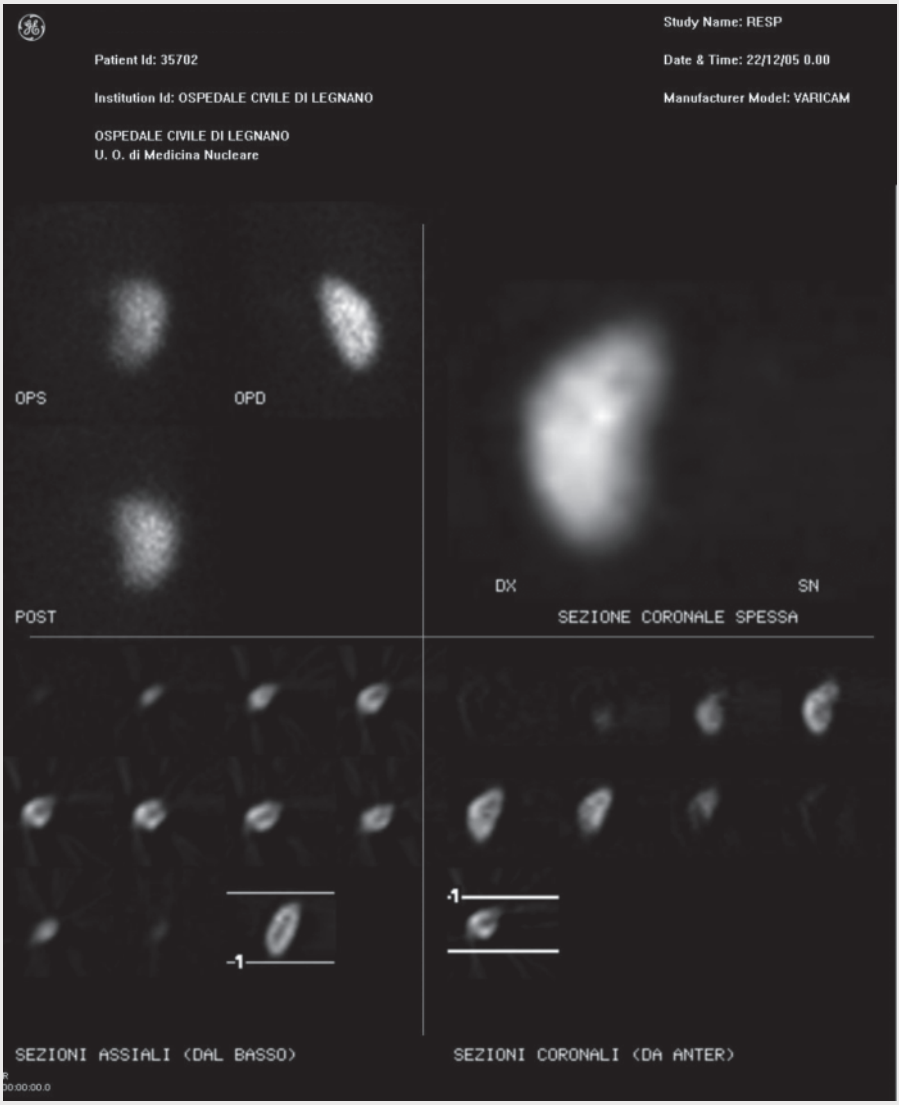
Indagini 1.


RENE SINISTRO
7.0 MHz 100mm
ADDOME PR
GENERAL
50dB -/+1/4/4
GAIN= 8dB
VOLUME
DIST = 2.75cm
D1 = 1.73cm
D2 = 1.90cm
D3 = 2.75cm
VOL = 4.73cc
RENE SIN
7.0 MHz 120mm
ADDOME PR
GENERAL
50dB -/+1/4/4
GAIN= 5dB
DIST= 2.09cm

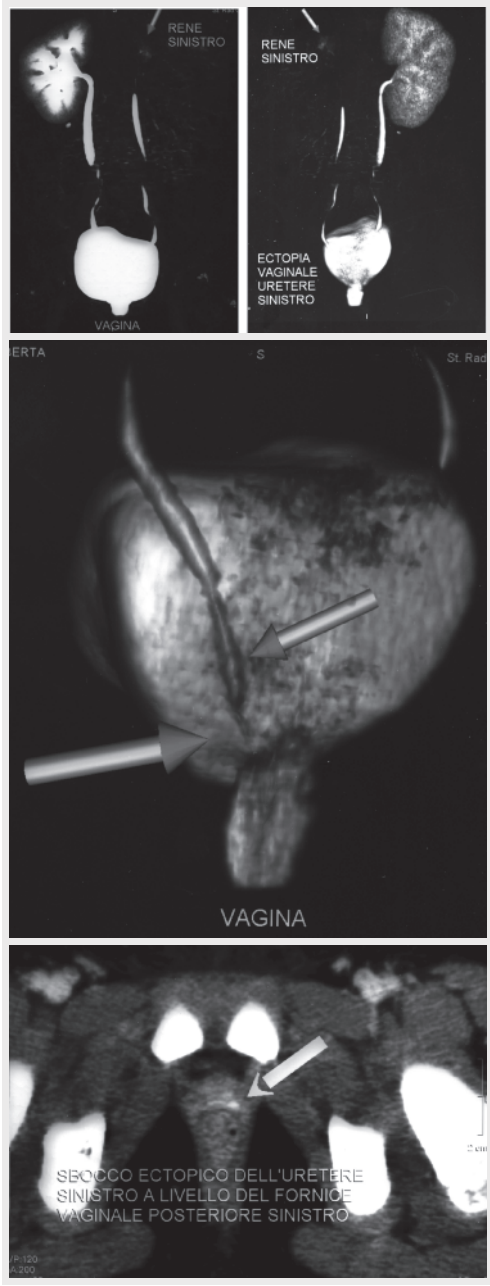

RENE DESTRO
07-APR-03
10:14:22AM
C7 23Hz
7.0 MHz 100mm
ADDOME PR
GENERAL
50dB -/+1/4/4
GAIN= 8dB
VOLUME
DIST = 7.44cm
D1 = 4.67cm
D2 = 3.76cm
D3 = 7.44cm
VOL = 68.40cc
CLEAR ALL
ENTER
D3

Antonio D'Alessio, Rita Caruso

Indagini 2.



Indagini 3.



COMMENTO

Trattasi in realtà non di enuresi notturna non monosintomatica (con sintomi urinari diurni) ma di pseudo-incontinenza, caratterizzata da perdita di una piccola quantità di urina notte e giorno. Nelle bambine l'incontinenza goccia a goccia può essere spia di un uretere ectopico extravescicale soprattutto se associato a IVU e/o vulvovaginiti ricorrenti.

Il diario minzionale e l'osservazione continua in corso di cateterizzazione sono utili strumenti per la diagnosi.

Sbocchi anomali di ureteri singoli o doppi si possono aprire sulla parete vescicale laterale, distalmente al trigono vescicale, a livello del collo vescicale o a livello dello sfintere uretrale comportando incontinenza urinaria continua.

Gli orifizi ureterali ectopici laterali sono frequentemente associati a reflusso vescico-ureterale, mentre gli orifizi ureterali ectopici distali sono più spesso associati con uropatia ostruttiva e incontinenza. Il trattamento chirurgico è indicato in caso di uropatia ostruttiva e di incontinenza ed è talvolta richiesto per la correzione di un reflusso vescico-ureterale.

CASO CLINICO N. 4

U.L. Maschio età: 9 anni 5 mesi.

Da sempre enuresi notturna con frequenza 7/7 notti (mette panno ma spesso bagna anche la traversa). N. episodi per notte: 1 (ma lo svegliano 1 volta entro mezzanotte). Timing enuresi: variabile (in genere dopo le 2). Familiarità per enuresi: zio paterno fino all'età di 12-13 anni. Di giorno riferita diuresi regolare, senza sintomi urinari diurni. Introduzione di liquidi: riferita normale.

- Anamnesi fisiologica: ndp (raggiungimento controllo sfinteri a 30 mesi). Alvo riferito regolare.
  A.P.R.: all'età di 6 e 1/2 anni effettuata terapia con desmopressina cpr da 0,1 mg: 1 cpr/sera x 3 mesi senza miglioramento (forse qualche volta notata diminuzione quantità urine); effettuati colloqui con psicologa per 8 mesi; all'età di 8 anni e 1/2 effettuata visita da Urologo; esami ematochimici, es. urine, urinocoltura, ecografia app. urinario: nella norma: consigliato allarme con scarso effetto (abbandonato x esaurimento della madre).

- Esame obiettivo: kg 35 cm 140 P.A. 105/70 mmHg; obiettività clinica nella norma: in particolare genitali maschili esterni normoconformati; in sede lombosacrale non segni esterni di spina bifida occulta; ROT simmetrici, non segni neurologici.
- 1° Visita: decorso. Consigliata compilazione di diario minzionale diurno e notturno per 4 giorni (2 we) ed esecuzione di esame urine ed uroflussometria.

- Indagini: esame urine (stick): pH 6, ps 1025; Hb, glucosio, proteine, leucociti, nitriti: negativi; uroflussometria; capacità vescicale: ml 300; tempo al flusso max 4.8/sec.; curva uroflussometrica nella norma.

- Commento al diario minzionale: dal diario minzionale si evidenzia: buona introduzione di liquidi totali nella giornata, ma nel pomeriggio dopo le 17 c'è un'eccessiva assunzione idrica (450 ml); poliuria notturna: ml 345 (peso pannolino netto ml 255 + 1° minzione mattutina ml 90).

- Terapia
  Consigli comportamentali: bere nella giornata circa 1.200 ml di liquidi, distribuiti in modo che dalle 17 in poi vengano assunti solo 250 ml di acqua; alla sera evitare cibi ricchi di calcio (latte, formaggi, yougurt), cibi salati (quali insaccati etc), bibite gasate, tè, tisane.
  Terapia farmacologica: desmopressina sublinguale da 120 mcg: 1 cpr/sera.
- Decorso: Dopo 15 giorni contatto telefonico: se persistono notti bagnate

Diario minzionale.

Ora	Volume (ml)	Urgenza	Mutandine bagnate	Minzione interrotta	Liquidi introdotti
8.30	100	No	No	No	150 ml latte
12.30	150	No	No	No	250 ml acqua
14.30					200 ml acqua
17.00					150 ml acqua
17.30	240	No	No	No	150 ml succo
20.30	150				200 ml acqua
22.15	220	No	No	No	100 ml acqua
Totale	860 ml				1.200 ml

Peso pannolino notturno vuoto: gr 45 Peso pannolino notturno pieno: gr 300
1° minzione giorno successivo ml 90

7/7 ma notata diminuzione della quantità urine durante la notte: aumento desmopressina: 2 cpr sublinguali da 120 mcg alla sera; dopo 15 giorni controllo ambulatoriale; notti bagnate 3/7 (segnalata una diminuzione delle perdite di urina di notte).

Prosegue terapia: dopo 2 mesi, 3 notti bagnate al mese: prosegue terapia al medesimo dosaggio con controlli clinici ambulatoriali; dopo 3 mesi notti bagnate 1 al mese: inizia decalage 1 cpr/ mese con notti bagnate 0-1 mese.

- **Andamento alla sospensione della terapia con desmopressina:** contatto telefonico; dopo 3 mesi dalla sospensione della terapia persistenza di notti asciutte.

GUARITO

COMMENTO

Trattasi di caso di enuresi notturna monosintomatica senza sintomi urinari diurni con normale capacità vescicale e poliuria notturna (dati desunti dal diario minzionale). Dal diario inoltre si evidenzia un'abbondante introduzione di liquidi nelle ore serali. Vogliamo quindi sottolineare l'importanza del diario minzionale per evidenziare abitudini scorrette (quali bere molto alla sera) che altrimenti non sarebbero state riportate. Nei consigli terapeutici, insieme al presidio farmacologico indicato per l'enuresi notturna monosintomatica (desmopressina) è importante ricordare i consigli comportamentali quali: la regolare introduzione di liquidi nella giornata, evitando un eccessivo carico idrico alla sera (max 250 ml dalle 17 in poi); evitare alla sera l'introduzione di cibi ricchi di calcio (latte e derivati) o troppo salati per limitare l'ipercalciuria e/o l'ipernatruria che aumentano la diuresi durante la notte.

CASO CLINICO N. 5

B.F. Maschio Età: 7 anni 2 mesi.

Da sempre enuresi notturna con frequenza 7/7 notti (mette panno ma spesso bagna anche la traversa).

N. episodi per notte: 2-3 episodi.

Familiarità per enuresi: padre fino all'età di 8-9 anni. Di giorno riferiti sintomi urinari quali urgency, pollachiuria, minzioni frequenti; circa 1-2 volte alla settimana anche mutandine bagnate.

Introduzione di liquidi: riferita abbondante. Per tale problema non ha mai effettuato indagini e/o terapie.

- **Anamnesi fisiologica:** nulla da segnalare; raggiungimento controllo sfinteri a 27 mesi; alvo riferito regolare.

- **Esame obiettivo:** kg 25 cm 130 P.A. 100/60 mmHg; obiettività clinica nella norma: in particolare genitali maschili esterni normoconformati; non fimosi; in sede lombosacrale non segni esterni di spina bifida occulta; ROT simmetrici, non segni neurologici.

- **1° Visita: decorso. Consigliata compilazione di diario minzionale diurno e notturno per 4 giorni (2 w-e) ed esecuzione di esame urine, urinocultura, ecografia dell'apparato urinario (reni-vescica) ed uroflussometria.**

- **Commento al diario minzionale.**
  Dal diario minzionale si evidenzia: bassa capacità vescicale x l'età (volume massimo raggiunto 70 ml); episodi di urgency ed incontinenza diurina; buona introduzione di liquidi totali nella giornata; poliuria notturna: ml 395 (peso pannolino netto ml 355 + 1° minzione mattutina ml 40).

- **Indagini** - esame urine nella norma; urinocoltura negativa; uroflussometria: capacità vescicale ml 92; tempo al flusso max 5.8/sec.; curva uroflussometrica a margini frastagliati con bassa capacità vescicale per l'età.
  Ecografia renale: parenchimi renali nella norma, non dilatazione calico-pielica bilateralmente; vescica con aumento dello spessore della parete, sia a pieno riempimento che dopo minzione; C.V. 90 ml; non residuo post-minzionale.

Diario minzionale.

Ora	Volume (ml)	Urgenza	Mutandine bagnate	Minzione interrotta	Liquidi introdotti
9.30	30	No	No	No	150 ml latte
12.30	50	Sì	No	No	500 ml tè
14.30	50				
15.45	70	Sì			
16.30	60				200 ml latte
19.00	70	Sì	Sì	No	
20.00	40				300 ml acqua
21.00	50	Sì	No	No	
Totale	420 ml				1.150 ml

Peso pannolino notturno vuoto: gr 50 Peso pannolino notturno pieno: gr 405

1° minzione giorno successivo ml 40

- Terapia
  Consigli comportamentali: bere nella giornata circa 1.000-1.100 ml di liquidi, distribuiti nella giornata in modo che dalle 17 in poi vengano assunti solo 250 ml di acqua; alla sera evitare cibi ricchi di calcio (latte, formaggi, yougurt), cibi salati (quali insaccati, etc), bibite gasate, tè, tisane.
  Terapia farmacologica: ossibutinina cpr da 5 mg: ½ cpr al mattino + ½ cpr alla sera.

- Decorso
  Dopo 15 giorni contatto telefonico: molto migliorati i sintomi diurni (quasi regrediti sia urgency che episodi di incontinenza); non modificazioni notturne: persistono notti bagnate 7/7; aumento dosaggio ossibutinina cpr da 5 mg: ½ cpr al mattino + 1 cpr alla sera.
  Dopo 15 giorni controllo ambulatoriale: notti bagnate7/7 (persistenza di poliuria notturna).
  Dopo 30 giorni controllo ambulatoriale: sintomi diurni quasi completamente regrediti (non più incontinenza, raramente urgency) con min-

zioni diurne più regolari; notti bagnate 7/7 con persistenza della poliuria notturna, con 1-2 minzioni notturne.
Si consiglia: prosecuzione della terapia con ossibutinina alle medesime dosi (1/2 cpr al mattino + 1 cpr alla sera); associazione con desmopressina cpr sublinguali da 120 mcg: 1 cpr alla sera.
Dopo 15 giorni contatto telefonico: persistono notti bagnate 7/7 ma notata diminuzione della quantità urine durante la notte; prosegue terapia con ossibutinina ½ cpr al mattino + 1 cpr alla sera ed aumento dosaggio desmopressina cpr sublinguali da 120 mcg: 2 cpr/sera.

Dopo 15 giorni contatto telefonico: notti bagnate 4/7 (segnalata una diminuzione della quantità urine notturne).

Prosegue terapia
Dopo 1 mese: non sintomi diurni; notti bagnate: 10 al mese; sospende ossibutinina ½ cpr al mattino e prosegue ossibutinina cpr da 5 mg: 1 cpr alla sera e desmopressina cpr sublinguali da 120 mcg: 2 cpr alla sera, con controlli clinici ambulatoriali.

Dopo 2 mesi: notti bagnate 3-4 al mese; durante il giorno diuresi abbastanza regolare. Prosegue terapia in atto (ossibutinina cpr da 5 mg: 1 cpr alla sera e desmopressina cpr sublinguali da 120 mcg: 2 cpr alla sera).

Dopo 2 mesi: notti bagnate (0-1 mese); sospende ossibutinina alla sera e dopo 15 giorni inizia decalage 1 cpr/ mese con notti bagnate 0-1 mese.

- **Andamento alla sospensione della terapia con ossibutinina e desmopressina.**
  Contatto telefonico: dopo 3 mesi dalla sospensione della terapia persistenza di notti asciutte.

  GUARITO

COMMENTO

Si tratta di bambino con enuresi notturna non monosintomatica (con sintomi urinari diurni).

La vescica è “iperattiva” e a bassa capacità.
Inoltre c’è poliuria notturna (dati desunti dal diario minzionale).
La terapia indicata in questi casi è:

- adeguata idratazione per aumentare il riempimento vescicale, migliorando così la distensione vescicale
- terapia farmacologica anticolinergica (ossibutinina) per aumentare la capacità vescicale ed evitare contrazioni del muscolo detrusore.

Una volta raggiunta una discreta capacità vescicale, vista la poliuria notturna è necessario aggiungere la terapia con desmopressina.
La terapia va proseguita per un tempo adeguato (dai 3 ai 6 mesi) per consentire risultati stabili.

Key messages

1. L'enuresi notturna è un disturbo, familiare o meno:
- che ha un'elevata incidenza in tutta la popolazione pediatrica del mondo, maggiore nei pazienti con disabilità neurologiche, ritardo di apprendimento, disturbi comportamentali, sindrome ADHD; spesso è associata a disturbi minzionali diurni e stipsi;
- potenzialmente "self limited" per i casi non severi e non accompagnati da comorbilità;
- che può diventare una malattia nei casi severi (>3 notti bagnate/settimana), che tendono a guarire spontaneamente in percentuale minore e più tardi e possono perdurare sino in età adolescenziale ed oltre.

2. L'enuresi notturna è dovuta, nella maggior parte dei casi, a:
- difficoltà di risveglio;
- poliuria notturna (forma monosintomatica);
- incapacità di inibire le contrazioni detrusoriali e il conseguente svuotamento involontario della vescica durante il sonno (forma monosintomatica con vescica piccola di notte);
- ridotta capacità vescicale diurna e notturna (forma non-monosintomatica);
- poliuria e ridotta capacità vescicale (forme "miste").

3. Il tipo di enuresi viene dedotto essenzialmente dall'anamnesi e dalla valutazione dei diari minzionali diurno e notturno. I dati ecografici sono di conferma.

4. La terapia è diversa a seconda del tipo di enuresi perché diversa è l'eziopatogenesi.

5. La terapia farmacologica dell'enuresi è sicura, anche se protratta nel tempo; essa va attuata sotto controllo medico costante. La desmopressina rappresenta il trattamento di elezione nei casi di enuresi monosintomatica.

6. La terapia farmacologica è in grado di guarire il 70-80% dei casi di enuresi. Le terapie combinate (desmopressina + condizionamento con allarme) sembrano promettere ottimi risultati nei casi non-responder.

7. L'enuresi non rappresenta il risultato di un disturbo psicologico; essa crea disagio nel bambino e nella sua famiglia, limita la vita di relazione e riduce gravemente l'autostima.

8. Le disfunzioni minzionali in età pediatrica possono influenzare in maniera negativa la "salute" della vescica nelle età successive (105-108) ed altre funzioni (109-110); questo non va dimenticato perché rappresenta la chiave di lettura per tentare di prevenire le disfunzioni vescicali in età adulta-avanzata.

Bibliografia

1. Mathew JL. Evidence-based management of nocturnal enuresis: an overview of systematic reviews. *Indian Pediatr* 2010;47:777-780.
2. Nappo S, Del Gado R, Chiozza ML et al. Nocturnal enuresis in the adolescent: a neglected problem. *BJU Int* 2002;90:912-917.
3. Yeung CK, Sreedhar BUI, Sihoe JDY et al. Differences in characteristic of nocturnal enuresis between children and adolescents: a critical appraisal from a large epidemiological study. *BJU Int* 2006;97:1069-1073.
4. Baek M, Park K, Lee HE et al. A notionwide epidemiological study of nocturnal enuresis in Korean adolescents and adults: population based cross sectional study. *J Korean Med Sci* 2013;28:1065-1070.
5. Fitzgerald MP, Thom DH, Wassel-Fyr C et al. Childhood urinary symptoms predict adult overactive bladder symptoms. *J Urol* 2006;175:989-993.
6. Joinson C, Heron J, Emond A et al. Psycological problems in children with bedwetting and combined (day and night) wetting: a UK population-based study. *J Pediatr Psychol* 2007;32:605-616.
7. Theunis M, Van Hoecke E, Paesbrugge S et al. Self-image and performance in children with nocturnal enuresis. *Eur Urol* 2002;41:660-667.
8. Graziottin A, Chiozza ML. L'enuresi vista con gli occhi dei bambini. Un problema negato. Il Pensiero Scientifico Editore, 1997.
9. Brown ML, Pope W, Brown EJ. Treatment of primary nocturnal enuresis in children: a review. *Child Care Health Dev* 2010;37:153-160.
10. Thompson E, Todd P, Bhrolchain C. The epidemiology of general paediatric outpatients referrals: 1988 and 2006. *Child Care Health Dev* 2013;39:44-49.
11. Butler RJ, Heron J. The prevalence of infrequent bedwetting and nocturnal enuresis in childhood. A large British cohort. *Scand J Urol Neprhol* 2008;42:257-264.
12. Chiozza ML, Berardinelli L, Caione P et al. An Italian epidemiological multicentre study of nocturnal enuresis. *Br J Urol Nephrol* 1998;81:86-89.
13. Schaumburg HL, Kapilin U, Blasvaer C et al. Hereditary phenotypes in nocturnal enuresis. *BJU Int* 2008;102:816-821.
14. Von Gontard A, Heron J, Joinson C. Family history of nocturnal enuresis and urinary incontinence: results from a large epidemiological study. *J Urol* 2011;185:2303-2306.

15. Mc Grath KH, Caldwell PH, Jone MP. The frequency of constipation in children with nocturnal enuresis: a comparison with parental reporting. *J Paediatr Child Health* 2008;44:19-27.
16. Baeyens D, Roeyers P, Hoebeke P et al. Attention deficit/hyperactivity disorder in children with nocturnal enuresis. *J Urol* 2004;171:2576-2579.
17. Shreeram S, He JP, Kalaydijan A et al. Prevalence of enuresis and its correlation with attention-deficit/hyperactivity disorder among U.S. children: results from a nationally representative study. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry* 2009;48:35-41.
18. Esposito M, Carotenuto M, Roccella M. Primary nocturnal enuresis and learning disability. *Minerva Pediatr* 2011;63:99-104.
19. Dhondt K, Raes A, Hoebeke P et al. Anormal sleep architecture and refractory nocturnal enuresis. *J Urol* 2009;182:1961-1966.
20. Neveus T, Von Gontard A, Hoebeke P et al. The standardization of terminology of lower urinary tract function in children and adolescents: report from the standardization committee of the International Children's Continence Society (ICCS). *J Urol* 2006;176:314-324.
21. Yeung CK, Diao M, Sreedhar B et al. Cortical arousal in children with severe enuresis. *N Engl J Med* 2008;358:2414-2415.
22. Neveus T. Diagnosis and management of nocturnal enuresis. *Curr Op Pediatr* 2009; 21:199-202.
23. Neveus T. Nocturnal enuresis: theoretic background and practical guidelines. *Pediatr Nephrol* 2011;26:1207-1214.
24. Rittig S, Knudson B, Norgaard J et al. Abnormal diurnal rhytm of vasopressin and urinary output in patients with enuresis. *Am J Physiol* 1989;256:664-671.
25. Valenti G. The role of acquaporins in renal physiopathology. *G Italian Nefrol* 2000; 17:63-72.
26. Yeung CK, Chiu HN, Sit FK et al. Bladder dysfunction in children with refractory monosymptomatic primary nocturnal enuresis. *J Urol* 1999;162:2022-2025.
27. Eiberg H, Shaumburg HI, Von Gontard A et al. Linkage study of a large Danish 4-generation family with urge incontinence and nocturnal enuresis. *J Urol* 2001;108: 2401-2403.
28. Hagstroem S, Rittig N, Kamperis K et al. Treatment outcome of day-time urinary incontinence in children. *Scand J Urol Nephrol* 2008;42:528-533.
29. Klausner AP, Steers WD. Corticotropin releasing factor: a mediator of emotional influences on bladder function. *J Urol* 2004;172:2570-2573.
30. Kaneko K. Treatment for nocturnal enuresis: the current state in Japan. *Pediatr Int* 2012;54:8-13.
31. Aydil U, Iseri E, Kizil Y et al. Obstructive upper airway problems and primary enuresis nocturna relationship in pediatric patients: reciprocal study. *J Otolaryngol Head Neck Surg* 2008;37:235-239.

32. Umlauf MG, Chasens ER. Sleep disordered breathing and nocturnal polyuria: nocturia and enuresis. *Sleep Med Rev* 2003;7:403-411.
33. Ezzat WF, Fawaz SA, Farid SM. Impact of sleep-disordered breathing and its treatment on children with primary nocturnal enuresis. *Swiss Med Wkly* 2011, doi10.4414/smw.2011.13216
34. Kovacevic L, Jurewicz M, Dabaja A et al. Enuretic children with obstructive sleep apnea syndrome: should they see otolaryngology first? *J Pediatr Urol* 2013;9:145-150.
35. Sands JM, Flores FX, Kato A et al. Vasopressin-elicited water and urea permeabilities are altered in IMCD in hypercalcemic rats. *Am J Physiol* 1998;274:978-985.
36. Kamperis K, Rittig S, Jorgensen KA et al. Nocturnal polyuria in monosymptomatic nocturnal enuresis refractory to desmopressin treatment. *Am J Physiol Renal Physiol* 2006;291:1232-1240.
37. Aceto G, Penza R, Coccioli MS et al. Enuresis subtypes based on nocturnal hypercalciuria: a multicenter study. *J Urol* 2003;170:1670-1673.
38. Raes A, Dossche L, Hertegonne N et al. Hypercalciuria is related to osmolar excretion in children with nocturnal enuresis. *J Urol* 2010;183:297-301.
39. Valenti G, Laera A, Pace G et al. Urinary aquaporin2 and calciuria correlate with the severity of enuresis in children. *J Am Soc Nephrol* 2000;11:1873-1881.
40. Raes A, Dehoorne J, Hoebeke P et al. Abnormal circadian rhythm of diuresis or nocturnal polyuria in a subgroup of children with enuresis and hypercalciuria is related increased sodium retention during daytime. *J Urol* 2006;176:1147-1151.
41. Jarvelin MR, Huttunen NP, Seppanen J et al. Screening of urinary tract abnormalities among day and nightwetting children. *Scand J Urol Nephrol* 1990;24:181-189.
42. Sehgal R, Paul P, Mohanty NK. Urodynamic evaluation in primary enuresis: an investigative and treatment outcome correlation. *J Trop Pediatr* 2007;53:259-263.
43. Sureshkumar P, Caldwell PHY, Craig JC. Diagnosing daytime bladder symptoms in children with nocturnal enuresis: a comparison of brief parental questionnaire with in-depth, physician-elicited, assessment. *J Pediatr Child Health* 2010;46:636-641.
44. Meydan EA, Civilibal M, Elevli M et al. The quality of life of mothers of children with monosymptomatic enuresis nocturna. *Int Urol Nephrol* 2012;44:655-659.
45. Neveus T, Eggert P. Evans J et al. The evaluation and treatment for monosymptomatic enuresis: a standardization document from the International Children's Continent Society. *J Urol* 2010;183:441-447.
46. Koff SA. Estimating bladder capacity in children. *Urol* 1983;21:248.
47. Vande Walle J, Hoebeke P, Van Laecke E et al. Persistent enuresis caused by nocturnal polyuria is a maturation defect of the nycthemeral rhythm of diuresis. *Br J Urol* 1998;81:40-45.
48. Vande Walle J, Vande Walle C, Van Sintjan P et al. Nocturnal polyuria is related to 24-hour diuresis and osmotic excretion in an enuresis population referred to a tertiary center. *J Urol* 2007;178:2630-2634.

49. Rittig S, Kamperis K, Siggaard C et al. Age-related nocturnal urine volume and maximum voided volume in healthy children - reappraisal of ICCS definitions. *J Urol* 2010; 183:1561-1567.
50. Sreedhar B, Yeung CK, Leung VY et al. Ultrasound bladder measurements in children with severe primary nocturnal enuresis: pretreatment and posttreatment evaluation and its correlation with treatment outcome. *J Urol* 2008;179:1568-1572.
51. Elsayed ER, Abdalla MM, Eladl M et al. Predictors of severity and treatment response in children with monosymptomatic nocturnal enuresis receiving behavorial therapy. *J Pediatr Urol* 2011;8:29-34.
52. Kanematsu A, Johnin K, Yoshimura K et al. Objective patterning of uroflowmetry curves in children with daytime and nightime wetting. *J Urol* 2010;184:1674-1679.
53. Siroky MB, Olsson CA, Krane RJ. The flow rate nomogram. *J Urol* 1979;122:665-668.
54. Van Hoeck KJ, Bael A, Van Desse E et al. Do holding exercizes or antimuscarinics increase maximum voided volume in monosymptomatic nocturnal enuresis? A randomized controlled trial in children. *J Urol* 2007;178:2132-2136.
55. Nunes VD, O'Flynn N, Evans J et al. Management of bedwetting in children and young people: summary of NICE guidance. *BMJ* 2010;341:c5399.
56. Guven A, Giramonti K, Kogan BA. The effect of obesity on treatment efficacy in children with nocturnal enuresis and voiding dysfunction. *J Urol* 2007;178:1458-1462.
57. Barone JG, Hanson C, DaJusta DG et al. Nocturnal enuresis and overweight are associated with obstructive sleep apnea. *Pediatr* 2009;124:53-59.
58. Hoashi E. Nocturnal enuresis, enuresis and encopresis. *Pediatr Care* 2003;35:841-846.
59. Robson WL, Norgaard JP, Leung AK. Hyponatremia in patients with nocturnal enuresis treated with DDAVP. *Eur J Pediatr* 1996;155:959-962.
60. Vande Walle J, Van Herzeele C, Raes A. Is there still a role for desmopressin in children with primary monosymptomatic nocturnal enuresis?: a focus on safety issues. *Drug Saf* 2010;33:261-271.
61. Mowrer OH, Mowrer WM. Enuresis – a method for its study and treatment. *Am J Orthospsychiatry* 1938;8:436.
62. Caldwell PHY, Deshpande AV, Von Gontard A. Management of nocturnal enuresis. *BMJ* 2013, 347:f6259.doi :10.1136/bmj.f5259.
63. Hanse AF, Jorgensen TM. A possible explanation of wet and dry nights in enuretic children. *Br J Urol* 1997;80:809.
64. Hvistendahl GM, Kamperis K, Rawashdeh YF et al. The effect of alarm treatment on the functional bladder capacity in children with monosymptomatic nocturnal enuresis. *J Urol* 2004;171:2611-2614.
65. Oredsson AF, Jorgensen TM. Changes in nocturnal bladder capacity during treatment with the bell and pad for monosymptomatic nocturnal enuresis. *J Urol* 1998; 160:166.

66. National Institute for Health and Care Excellence (NICE). Nocturnal enuresis: the management of bedwetting in children and young people. CG111.2010. www.nice.org.uk/nicemedia/live/13246/51367/51367.pdf.
67. Glazener CMA, Evans JHC, Peto RE. Complex behavioral and educational interventions for nocturnal enuresis in children. *Cochrane Database Syst Rev* 2009;1:1-99.
68. Friman PC. Evidence-based therapies for enuresis and encopresis. In: The handbook of evidence-based therapies for children and adolescents. *Springer Press* 2008; pag. 311-333.
69. Glazener CM, Evans JH, Peto RE. Alarm interventions for nocturnal enuresis in children. *Cochrane Database Syst Rev* 2005;18(2):CD002911.
70. Ozgur BC, Ozgura S, Dogan V et al. The efficacy of an enuresis alarm in monosymptomatic nocturnal enuresis. *Singapore Med J* 2009;50(9):879-880.
71. Sukhai RN, Mol J, Harris AS. Combined therapy of enuresis alarm and desmopressin in the treatment of nocturnal enuresis. *Europ J Pediatr* 1989;148:463-467.
72. Ozden C, Ozdal OL, Aktas BK et al. The efficacy of the addition of short-term desmopressin to alarm therapy in treatment of the primary nocturnal enuresis. *Int Urol Nephrol* 2008;40:583-586.
73. Kamperis K, Hagstroem S, Rittig S et al. Combination of the enuresis alarm and Desmopressin: second line treatment for nocturnal enuresis. *J Urol* 2008;179:1128-1131.
74. D'Alessio A, Piro E, Brugnoni M et al. Is the addition of alarm therapy effective in patients with primary nocturnal enuresis non-responder to Desmopressin therapy? The Second Global Congress for consensus in pediatrics and child healt. Mosca 2012, Abstract 241:62.
75. Hoebeke P. Twenty years urotherapy in children: what have we learned? *Europ Urol* 2006;49:427-428.
76. Van Laecke E, Wille S, Vande Walle J et al. The daytime alarm: a useful device for the treatment of children with daytime incontinence. *J Urol* 2006;176:325-327.
77. Hagstroem S, Rittig S, Kamperis K et al. Timer watch assisted urotherapy in children: a randomized controlled trial. *J Urol* 2010;184:1482-1488.
78. Hagstroem S, Mahaler B, Madsen B et al. Transcutaneous electrical nerve stimulation for refractory daytime urinary urge incontinence. *J Urol* 2009;182:2072-2078.
79. Hoebeke P, Van Laecke E, Everaert K et al. Transcutaneous neuromodulation for the urge syndrome: a pilot study. *J Urol* 2001;166:2416-2419.
80. De Gennaro M, Capitanucci M, Mastracci P et al. Percutaneous tibial nerve neuromodulation is well tolerated in children and effective for treating refractory vesical dysfunction. *J Urol* 2004;171:1911.
81. Schroeder CS, Gordon BN. Assessment and treatment of childhood problems: a clinician's guide. Guilford Press, New York, 1991.
82. Huang T, Shu X, Huang YS et al. Complementary and miscellaneous interventions for nocturnal enuresis. *Cochrane Database Syst Rev* 2011;7(12):CD005230.doi:

83. Glazener CM, Evans JH. Desmopressin for nocturnal enuresis. *Cochrane Database Sys Rev* 2002;(3):CD002112.
84. Evans J, Malmsten B, Maddocks A et al. Randomized comparison of long-term desmopressin and alarm treatment for bedwetting. *J Pediatr Urol* 2011;7:21-29.
85. De Guchtenaere A, Van Herzeele C, Raes A et al. Oral lyophylizate formulation of desmopressin: superior pharmacodynamics compared to tablet due to low food interaction. *J Urol* 2011;185:2308-2313.
86. Montaldo P, Tafuro L, Rea M et al. Desmopressin and oxybutynin in monosymptomatic nocturnal enuresis: a randomized, double-blind, placebo-controlled trial and assessment of predictive factors. *BJU Int* 2012;110(8 Pt B):E381-6. doi: 10.1111/j.1464-410X.2011.10918.x. Epub 2012 Feb 7.
87. Vande Walle JG, Bogaert GA, Nattsson S et al. A new fast-melting oral formulation of desmopressin: a pharmacodynamic study in children with primary nocturnal enuresis. *BJU Int* 2006;97:603-609.
88. Norgaard JP, Hansen JH, Nielsen JB et al. Nocturnal studies in enuretics: a polygraphic study of sleep-EEG and bladder activity. *Scand J Urol Nephrol* 1989;125:73-78.
89. Lottman H, Baydala L, Eggert P et al. Long-term desmopressin response in primary nocturnal enuresis: openlabel, multinational study. *Int J Clin Pract* 2009;63:35-45.
90. Robson WL, Leung AK, Norgaard JP. The comparative safety of oral versus intranasal desmopressin for the treatment of children with nocturnal enuresis. *J Urol* 2007; 178:24-30.
91. Van Hoeck KJ, Bael A, Lax H et al. Urine output rate and maximum volume voided in school-age children with and without nocturnal enuresis. *J Pediatr* 2007;151:575-580.
92. Alloussi SH, Murtz G, Lang G et al. Desmopressin treatment regimens in monosymptomatic and non monosymptomatic enuresis: a review from a clinical perspective. *J Pediatr Urol* 2010;7:10-20.
93. Hodges SJ, Atala A. A randomized, double-blind, placebo-controlled trial of anticolinergic medication for non responders to Desmopressin for monosymptomatic nocturnal enuresis. *Curr Urol Rep* 2011;12:1-2.
94. Desphande AV, Caldwell PHY, Sureshkumar P. Drugs for nocturnal enuresis in children (other than desmopressin and tricyclics). *Cochrane Database Syst Rev* 2012; 12:CD002238.
95. Glazener CMA, Evans JHP, Peto RE. Tricyclic and related drugs for nocturnal enuresis in children. *Cochrane Database Syst Rev* 2003; 3:CD002117.
96. Gepertz S, Neveus T. Imipramine for therapy resistant enuresis: a retrospective evaluation. *J Urol* 2004;17:2607-2610.
97. Jan JE, Freeman RD, Fast DK. Melatonin treatment of sleep-wake cycle disorders in children and adolescents. *Med Child Neurol* 1999;41(7):491-500.
98. Palm L, Blennow G, Wetterberg L. Long-term melatonin treatment in blind children

and young adults with circadian sleep-wake disturbances. *Dev Med Child Neurol* 1997; 39(5):319-325.
99. Chandra M, Saharia R, Hill V et al. Prevalence of diurnal voiding symptoms and difficult arousal from sleep in children with nocturnal enuresis. *J Urol* 2004;172(1):311-316.
100. Neveus T. The role of sleep and arousal in nocturnal enuresis. *Acta Paediatr* 2003; 92(10):1118-1123.
101. Dhondt K, Raes A, Hoebeke P et al. Abnormal sleep architecture and refractory nocturnal enuresis. *J Urol* 2009;182:1961-1966.
102. Ardura-Fernandez J, Andres De Llano JM, Garmendia -Leiza JR et al. Melatonin rhythm in children with enuresis. *BJU Int* 2007;99(2):413-415.
103. Kirchlechner V, Hoffmann-Ehrhart B, Kovacs J et al. Melatonin production is similar in children with monosymptomatic nocturnal enuresis or other forms of enuresis/incontinence and in controls. *J Urol* 2001;166(6):2407-2410.
104. Merks BT, Burger H, Willemsen J et al. Melatonin treatment in children with therapy-resistant monosymptomatic nocturnal enuresis. *J Pediatr Urol* 2012;8(4):416-420.
105. Ellsworth P, Marschall-Kehrel D, King S et al. Bladder health across the life course. *Int J Clin Pract* 2013;67(5):397-406.
106. Pfisterer MH, Griffiths DJ, Rosenberg L et al. The impacte of detrusor overactivity on bladder function in younger and older women. *J Urol* 2006;175:1777-1783.
107. Fitzgerald MP, Thom DH, Wassed-Fyr C et al. Childhood urinary symptoms predict adult overactive bladder symptoms. *J Urol* 2006;175:989-993.
108. Mimassian VA, Lovatsis D, Pascali D et al. Effect of childhood dysfunctional voiding on urinary incontinence in adult women. *Obstet Gynecol* 2006;107:1247-1251.
109. GöKce A, Ekmekcioglu O. The relationship between lifelong premature ejaculation and monosymptomatic enuresis. *J Sex Med* 2010;7:2868-2872.
110. GöKce A, Halis F. Childhood enuresis is associated with shorter intravaginal ejaculatory latency time in healthy men. *J Urol* 2013;189:2223-2228.

©2014 MEDIPRINT S.r.l. a socio unico
00138 Roma · Via Cossignano, 26-28
tel. 06.8845351-2 · fax 06.8845354
mediprint@mediprint.it · www.mediprint.it
Cod. 16/14

Tutti i diritti sono riservati.
Nessuna parte può essere riprodotta in alcun modo
(comprese fotocopie), senza il permesso scritto dell'editore.

Stampa: CSC Grafica Srl - Via A. Meucci, 28 - 00012 Guidonia (RM)

Finito di stampare nel mese di giugno 2014

Il Dott. Antonio D'Alessio si è laureto in Medicina e Chirurgia presso l'Università degli Studi di Padova nel 1978.
Si è specializzato in Chirurgia Generale, Chirurgia Pediatrica, Pediatria preventiva e puericultura.
Dal 1979 al 1987 è stato Medico interno universitario di Chirurgia Pediatrica presso l'Università di Verona.
Dal 1987 al 1991 è stato Assistente di ruolo di Chirurgia Pediatrica presso gli Ospedali Riuniti di Bergamo.
Dal 1991 al 1997 è stato Aiuto di ruolo di Chirurgia Pediatrica presso gli Ospedali Riuniti di Bergamo.
Dal 1997 a tutt'oggi dirige la SSD di Chirurgia Pediatrica dell'AO Ospedale Civile di Legnano.
Ha effettuato numerosi aggiornamenti professionali, i più importanti dei quali presso il "Servizio di Chirurgia Urinaria e Genitale Pediatrica" dell'Hôpital Debrousse, Lione, il "Dipartimento di Chirurgia Pediatrica e Uro-Genitale" dell'Hôpital de la Timone, Marsiglia, il "Service de Chirurgie Infantile" della Fondation Lenval - Hôpital pour Enfants, Nizza.
È Autore o Co-Autore di 4 monografie e di oltre 200 tra pubblicazioni scientifiche ed abstracts congressuali.
È Professore a contratto di Chirurgia Pediatrica presso la Scuola di Specializzazione in Chirurgia Pediatrica dell'Università degli Studi di Milano.
Si interessa in maniera particolare di Urologia Pediatrica e dei disturbi della minzione e della continenza in età pediatrica.
Ha eseguito in prima persona numerosi interventi di chirurgia pediatrica addominale, toracica ed urologica e di chirurgia miniinvasiva.