Tratamentul modern minim invaziv al incontinenței urinare de efort - este transplantarea celulară o soluție?

C. Surcel[1], C. Chibelean[1], A. Iordache[1], C. Mirvald[1], C. Gîngu[1], S. Margaristis[1], R. Stoica[1], C. Codoiu[1], M. Țucă[2], C. Sinescu[2], C. Savu[1], R. Marksteiner[3], I. Sinescu[1]

[1] *Institutul Clinic de Uronefrologie şi Transplant Renal Fundeni, Bucureşti.*

[2] *Spitalul Clinic de Urgență "Profesor Dr. Bagdazar-Arseni, Clinica de Cardiologie, UMF Carol Davila, Bucureşti*

[3] *Life Science Center Biotechnologie Innsbruck, Austria*

Abstract

Treatment of stress urinary incontinence consists of a wide range of options, from conservative therapies like lifestyle changes, medication, pelvic floor muscles exercises, electrostimulation, to minimally invasive procedures-injection of collagen, suburethral slings TVT / TOT and last but not least, invasive surgical treatment reserved for recurrent and complex cases. Among the latest minimally invasive procedures reported in literature, the injection of intra-and perisfincterian of autologous stem cell (mioblasts and /or mature fibroblasts grown and multiplied in the laboratory from biopsy samples taken from the pectoralis muscles). The Clinical Institute of Uronephrology and Renal Transplantation Fundeni was performed the first stem cell implantation procedure in the urethral sphincter, in Romania. Assessment at 6 weeks, the quality of life questionnaires, micturition diary and clinical examination revealed a stunning decrease of urine loss from 6 pads / day at one per day, which significantly improved the patient's quality of life. Clinical and urodynamic evaluations will continue and will be future scientific topics.

Key words: stress urinary incontinence, stem cells, mioblasts, transplantation, urethral sphincter

Corespondență: Asist.Univ. Dr. C. Surcel
Centrul de Chirurgie Urologică Dializă şi Transplant Renal, Institutul Clinic Fundeni, Bucureşti
Şoseaua Fundeni nr. 258, sector 2, Bucureşti
Tel./fax: 021-300 75 70; E-mail: drsurcel@gmail.com

Introducere

Incontinenţa urinară de efort este un simptom/ semn/condiţie ce se defineşte prin pierderea involuntară de urină ce survine în timpul activităţii fizice, o dată cu efortul de tuse, strănut, râs, ortostatism prelungit, activitate sexuală etc [1]. Deşi nu are risc letal, reprezintă, cu siguranţă, o problemă de sănătate publică, ce afectează calitatea vieţii şi cu predilecţie sexul feminin. Prevalenţa acestei tulburări atinge valori îngrijorătoare, aproximativ 20% din populaţia globală feminină fiind afectată, procent ce creşte la 35% la cele cu vârste de peste 60 de ani [2,3].

Continenţa urinară, precum şi actul micţional depind de funcţionarea normală a structurilor tractului urinar inferior precum şi a sistemului nervos. Două structuri musculare sunt implicate, în principal, în controlul micţiunii:

- Sfincterul uretral, care trebuie să fie integru morfofuncţional, pentru a facilita continenţa şi eliminarea urinei;
- Detrusorul, stratul muscular al vezicii urinare, care trebuie să se relaxeze progresiv pentru a permite umplerea vezicii şi să se contracte eficient pentru a elimina urina.

Ori de câte ori, structurile planşeului pelvin se lezează, suportul vezicii urinare şi al uretrei slăbeşte, astfel aparând incontinenţa urinară la eforturi ce cresc presiunea intrabdominală (tuse, râs, strănut, efort). În plus, s-a descris şi o entitate în care componentele planşeului pelvin par indemne şi totuşi pierderea de urină persistă, mecanismul incriminat fiind cel de insuficienţă sfincteriană intrinsecă [1].

Dintre factorii de risc cei mai importanţi în apariţia incontinenţei urinare de efort au fost menţionaţi: sexul feminin, multiparitatea, antecedentele obstetricale, stilul de viaţă, tusea cronică (bronşita cronică, astmul), înaintarea în vârstă, statusul estrogenic, obezitatea şi antecedentele chirurgicale pelvine [4,5,6,7,8].

Tratamentul incontinenţei de efort constă dintr-o paletă largă de opţiuni, pornind de la terapia conservatoare, schimbarea stilului de viaţă, tratament medicamentos, exerciţii de tonifiere a musculaturii pelvine, electrostimulare, la cel minim invaziv – injectarea de colagen, montarea de bandelete suburetrale-TVT/TOT şi nu în ultimul rând, cel chirurgical invaziv, rezervat cazurilor recurente, complexe [9].

Material şi rezultate

Incontinenţa urinară de efort reprezintă încă un „câmp de bătaie“ pentru multiple terapii minim invazive dar, din păcate, puţine pot restabili anatomic şi funcţional această tulburare. Insuficienţa sfincteriană uretrală intrinsecă s-a impus ca un mecanism esenţial ce stă la baza apariţiei bolii, alături de alte teorii etioaptogenice precum hipermobilitatea uretrală. Mai nou conform teoriei trambulinei orice structură pelvina fie ligamentară, osoasă, facial-conjunctivă, musculară poate contribui la dereglarea sistemului cibernetic pelvin [10]. Totuşi, experienţa clinică a arătat că nu toate leziunile au un rol proporţional, iar sistemul de închidere uretrală-predominant muscular, contribuie fundamental la realizarea continenţei urinare. Nu cumva este vorba despre o scăderea a densităţii fibrelor musculare striate în structura sfincterului uretral? Literatura de specialitate este contradictorie dar multe studii relevă o reducere a numărului şi deci a densităţii fibrilare musculare la această categorie de paciente la care am exclus alte patologii pelvine asociate [11, 12]. Astfel, teoretic o augmentare a numărului de fibre musculare din structura sfincterului uretral ar putea reprezenta o soluţie inovatoare. Printre procedurile minim invazive de ultimă oră se numară şi injectarea intra şi perisfincterian de celule stem autologe aşa cum se observă in figura 1 (mioblaşti şi/sau fibroblaşti maturizaţi şi multiplicaţi în laborator din probe bioptice recoltate din musculatura pectorală) [13]. Aceasta s-a dovedit net superioară injectării de colagen, nu asociază efecte secundare majore, morbiditatea raportată este minimă, timpul de spitalizare redus şi care deşi este încă experimentală promite a fi una dintre procedurile de perspectivă în viitorul apropiat.

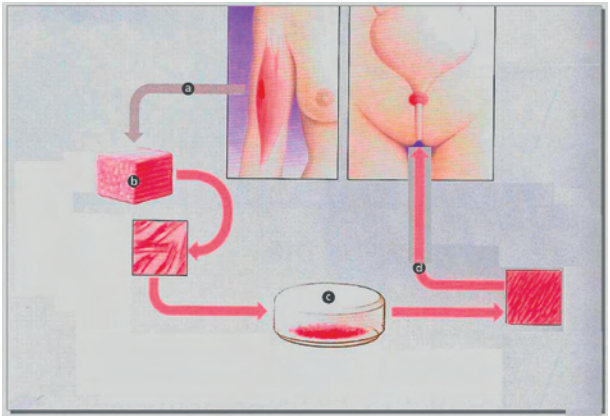


Fig. 1. Schema teoretică a implantării de celule stem (cu permisiunea Prof. Marksteiner)

Având experienţă clinică semnificativă în activitatea de transplant renal, dobândită în urma activităţii depuse în Institutul de Uronefrologie şi Transplant renal Fundeni de peste 30 de ani, coroborată cu cea uroginecologică, aici lucrând pionierii tratamentului chirurgical şi al evaluării urodinamice în tulburările de statică pelvină, Centrul nostru a fost recrutat în a participa activ la terapia de ultimă oră în incontinenţa urinară de efort alături de cel din Timişoara. În plus, expertiza dobândită în cel mai important Centru de Transplant Renal din Europa Centrală şi de Est – cel de la Fundeni, constituie premizele realizării infrastructurii necesare derulării unui astfel de proiect. De fapt, selectarea acestor paciente cu incontinenţă urinară de efort la care incompetenţa sfincteriană uretrală reprezintă principalul mecanism etiopatogenic nu este o sarcină uşoară. Evaluarea urodinamică coroborată cu examenul fizic şi anamneza reprezintă etape necesare strângerii unui lot de studiu care ulterior, în timp, va trebui comparat cu un altul la care s-a efectuat o terapie standardizată –minim - invazivă regăsită în ghidurile Asociaţiei Române de Urologie, Asociaţiei Europene de Urologie şi ale Societăţii Internaţionale de Continenţă. Găsirea unor loturi echilibrate în ceea ce priveşte vârsta, statusul de performanţă, dar şi cel estrogenic, antecedentele personale patologice, tipul de patologie, gradul de severitate, terapiile efectuate reprezintă tot atâtea motive de preocupare pentru viitor şi pentru introducerea în practica zilnică a unei astfel de proceduri. Plecând de la evidenţa clinică şi de la rezultatele obţinute şi urmărite în timp, studii randomizate, multicentrice, bine-conduse, vor trebui concepute. Implantarea de celule stem (mioblaşti) presupune o schimbare radicală a tratamentului actual al incontinenţei urinare de efort care foloseşte în prezent materiale sintetice de tipul polipropilenei care, deşi sunt bine tolerate, ele nu vor putea niciodată înlocui allografturile sau autografturile din punctul de vedere al calităţii biomaterialului, dar şi al compatibilităţii organice. În plus, refacerea anatomică a defectului va însemna o întoarcere la principiul „restitutio ad integrum" şi nu o simplă ajustare aproximativă a unei leziuni de statică pelvină.

În data de 18 octombrie 2010, la Institutul Clinic de Uronefrologie şi Transplant Renal Fundeni s-a efectuat prima procedură de implantare de celule stem în sfincterul uretral, din România. Echipa a fost condusă de Profesor Dr. Ioanel Sinescu, Dr. Cristian Surcel, Dr. Alexandru Iordache, Dr. Călin Chibelean, Dr. Cristian Mirvald, Dr. Carmen Savu, asistent Liviu Andrei şi Profesor Rainer Marksteiner, aceasta decurgând conform protocolului, fără incidente, pacienta externându-se o zi mai târziu. Evaluarea la 6 săptămâni, prin chestionare de calitate a vieţii şi jurnal micţional, dar şi clinic, a decelat un răspuns uimitor, pierderea de urină fiind redusă de la 6 absorbante/zi la unul/zi, calitatea vieţii pacientei fiind îmbunătăţită semnificativ. Evaluările clinice şi urodinamice vor continua şi vor constitui subiecte ştiinţifice pe viitor.

Din punct de vedere tehnic, procedura implică 4 timpi importanţi:

1. Selectarea pacientelor cu incontinenţă urinară de efort prin insuficienţă sfincteriană intrinsecă.
2. Recoltarea de material bioptic (mioblaşti) de la nivelul muşchiului mare pectoral, manevră facilă, cu o curbă de învăţare scurtă.
3. Izolarea celulelor stem(mioblaştilor) şi multiplicarea lor prin culturi celulare într-un Centru de Excelenţă în cercetare celulară şi tisulară din Innsbruck, Austria. (fig. 2 şi 3)

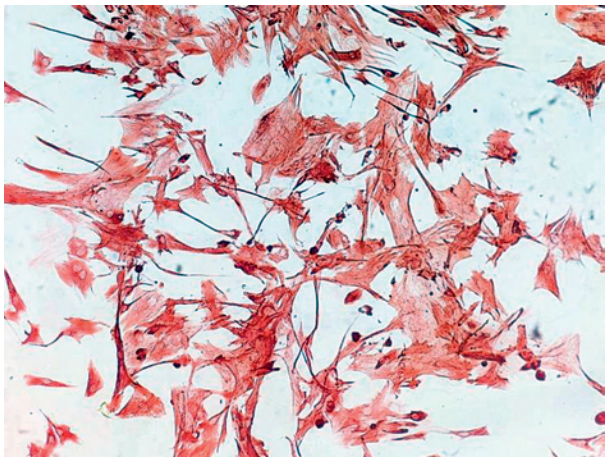


Fig. 2. Creşterea mioblaştilor în cultură celulară-200x, coloraţie cu antiDesmină (cu permisiunea Prof. Marksteiner)

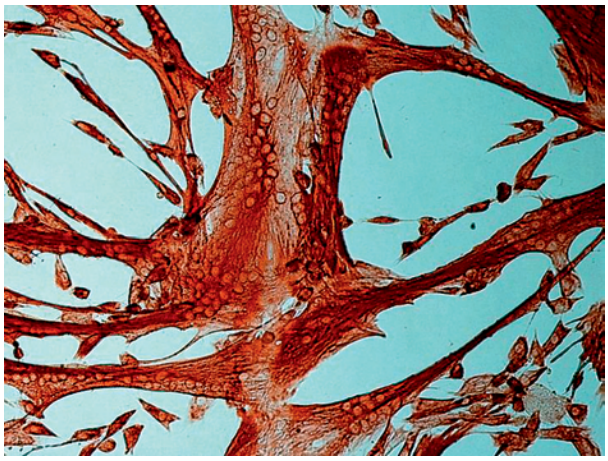


Fig. 3. Fuziunea mioblaştilor la miotubuli în culturile celulare-200x, coloraţie cu antiDesmină (cu permisiunea Prof. Marksteiner)

4. Manevra chirugicală de implantare de celule stem în sfincterul uretral.

Presupune folosirea unor dispozitive speciale de biopsiere-Sonoject, prevăzute cu o piesă centrală prin care se realizează biopsia, ce prevede şi un adaptor al seringii ce conţine suspensia celulară şi un canal prin care se introduce un ecograf circular 20MHz, pentru localizarea sfincterului uretal extern şi ghidarea injectărilor. Acesta se montează la un braţ metalic ce se ataşează de masa chirurgicală (asemănător celui folosit în brahiterapie) şi la care se fixează un cilindru metalic ce culisează manual, pe care se blochează sonoject-ul.

Pacienta este aşezată în poziţie de litotomie, sub anestezie generală. Se dezinfectează regiunea pubiană, coapsele interne şi zona perianală şi se drapează corespunzător. Înaintea efectuării propriu-zise a procedurii, se asamblează dispozitivul şi se testează într-o soluţie cu ser fiziologic sau apă sterilă. Astfel putem să calibrăm ecograful circular şi să detectăm acul şi semnalul generat de acesta.

Apoi introducem în vezica urinară dispozitivul după ce aceasta a fost umplută în prealabil cu 200 cc de ser fiziologic. Se armează sistemul pentru a nu se mobiliza în timpul manevrei şi se identifică colul vezical, uretra şi sfincterul uretral (figura 4). O dată stabilit locul injectării, se introduce, pe versantul anterior al sfincterului, în două cadrane semicirculare diferite, soluţia de suspensie celulară. Manevra se opreşte după ce am puncţionat în 20 de locusuri diferite câte 100 µl de soluţie. Se retrage din uretră dispozitivul şi se dezasamblează.

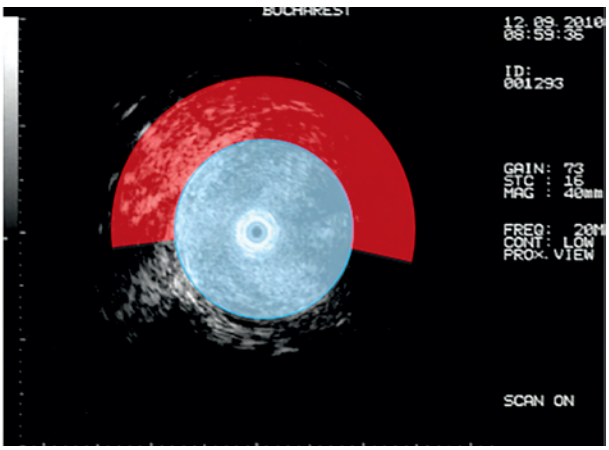


Fig. 4. Ecografie sfincter uretral, aspect intraoperator- Fundeni, Bucureşti



Fig. 5. Aspect intraoperator (setup operator)

Discuţii şi concluzii

Planşeul pelvin conţine structuri a căror patologie este tratată de cel puţin 3 specialităţi chirurgicale. Prolapsul compartimentului posterior şi incontinenta anală sunt evaluate de către chirurgul generalist sau proctolog, prolapsul uterin şi vaginal, dispareunia de către ginecolog iar cistocelul şi simptomatologia urinară joasă de către chirurgul urolog. Incontinenţa urinară şi prolapsul planşeului pelvin reprezintă două entităţi fiziopatologice ce apar ca urmare a afectării structurale a mai multor componente ale diafragmei urogenitale. Astfel, în funcţie de primul simptom apărut, de prima prezentare la medic, de rezultatul tratamentului, consultaţiile sunt efectuate de alţi specialişti, care tratează numai cauza ce a generat simptomul pentru care pacienta s-a prezentat, deşi după cum am enunţat mai sus, patogenia este una multifactorială, iar simptomul apare în urma cedării structurii cu fragilitate superioară. Din acest motiv, multe din paciente primesc un tratament incomplet care de multe ori agravează simptomatologia sau declanşează alte simptome ale unor structuri care în momentul prezentării erau compensate.

Slingurile suburetrale, inserate transobturator au fost introduse în Europa acum câţiva ani.Acestea au fost preluate de uroginecologi şi aplicate în practică, în absenţa unor date pe termen lung în ceea ce priveşte eficienţa şi rata de vindecare. La fel s-a întâmplat şi cu TVT-ul când a fost introdus , deşi date pe termen lung şi mediu lipseau, a fost adoptat şi a devenit astăzi gold-standardul chirurgical pentru incontinenţa urinară de efort la femeie. Abdel–Fattah a publicat recent un raport [14,15] în care a evaluat preferinţele medicilor pentru un anumit tratament minim invaziv de incontinenţă urinară de efort. Rezultatele au fost încurajatoa-

re, în sensul că 1/3 din intervievaţi consideră TVT-O ca fiind actual şi trebuie aplicat imediat, alţii aşteaptă statistici pe termen mediu şi lung. Astfel, terapia cu celule stem-mioblaşti va putea reprezenta în viitor o terapie de bază aflată în armamentariumul urologilor. Cel puţin pentru această categorie de paciente în care afecţiunea din punct de vedere etiopatogenic este limitată la sfincterul uretral, parte a aparatului excretor, considerăm că interesul urologilor ar trebui să fie maximal. Eficienţa acestui tratament poate schimba conduita terapeutică şi nu în ultimul rând, accesabilitatea spre urologie a pacientelor cu incontinenţă urinară de efort.

Tratamentul este croit pentru a trata suferinţa pacientei şi nu doar incontinenţa urinară. Cu alte cuvinte o terapie de succes include pe lângă parametrii obiectivi (uscat/umed) şi pe cei subiectivi, evaluaţi prin chestionare adresate calităţii vieţii [16]. Totuşi, înţelegerea „rezultatelor" şi metodele statistice utilizate în cuantificarea acestora nu sunt omogene şi suficient de clare pentru a îndepărta orice controversă. Înainte de a compara şi a decide care este cea mai eficace procedură terapuetică, ar trebui ajuns la un consens în ceea ce priveşte definirea „rezultatelor", despre cum ar trebuie măsurate şi în care circumstanţe clinice, la ce intervale de timp ,etc. Până când aceste probleme nu sunt clarificate, chirurgul va continua sa aleagă o procedură dintre numeroasele existente şi va rămâne autonom în selectarea acesteia. Astfel, cu atât mai mult, necesitatea introducerii unor noi metode terapeutice, cât mai apropiate de restabilirea integrităţii morfo-funcţionale este salutară şi invită Clinicile cu renume şi expertiză profesională dovedite la implicare şi cooperare multicentrică. Astfel, se creează noi standarde terapeutice ce vor putea primi consensul urologilor şi vor putea coagula rezultate pe termen lung.

Acknowledgements

„This paper is partially supported by the Sectoral Operational Programme Human Resources Development, financed from the European Social Fund and by the Romanian Government under the contract number POSDRU/89/1.5/S/64153"

Bibliografie

1. Abrams P, Cardozo L, Fall M, Griffiths D, Rosier P, Ulmsten U, et al. *The standardisation of terminology in lower urinary tract function: report from the standardisation sub-committee of the International Continence Society.* Urology 2007;61: 37-49.
2. Brown JS, Nyberg LM, Kusek JW, Burgio KL, Diokno AC, Foldspang A, et al. *Proceedings of the National Institute of Diabetes and Digestive and Kidney Diseases International Symposium on epidemiologic issues in urinary incontinence in women.* Am J Obstet Gynecol 2003; 188: 77-88.
3. Holroyd-Leduc JM, Straus SE, *Management of urinary incontinence in women: scientific review.* JAMA 2004; 291: 986-995.
4. Peschers U, Schaer G, Anthuber C, Delancey JO, Schuessler B. *Changes in vesical neck mobility following vaginal delivery.* Obstet Gynecol 1996; 88: 1001-1006.
5. Thom DH, van den Eeden SK, Brown JS. *Evaluation of parturition and other reproductive variables as risk factors for urinary incontinence in later life.* Obstet Gynecol 1997; 90: 983-989.
6. Meyer S, Schreyer A, De Grandi P, Hohlfeld P. The effects of birth on urinary continence mechanisms and other pelvic-floor characteristics. Obstet Gynecol 1998; 92: 613-618.
7. Sampselle CM, Miller JM, Mims BL, Delancey JO, Ashton-Miller JA, Antonakos CL. *Effect of pelvic muscle exercise on transient incontinence during pregnancy and after birth.* Obstet Gynecol 1998; 91: 406-412.
8. Zhu L, Bian XM, Long Y, Lang JH. *Role of different childbirth strategies on pelvic organ prolapse and stress urinary incontinence: a prospective study.* Chin Med J 2008; 121: 213-215.
9. A. Schoeder, P. Abrams, K. Anderson, W. Artibani, C. Chapple, *Urinary Incontinence,* EAU guidelines, 2009
10. Daneshgari et al. *Advancing the understanding of pathophysiological rationale for the treatment of stress urinary incontinence in women: the 'trampoline theory'.* BJU, 2006, 8-14
11. Strasser, H., Tiefenthaler, M., Steinlechner, M., Bartsch, G., Konwalinka, G., 1999. *Urinary incontinence in the elderly and agedependent apoptosis of rhabdosphincter cells.* Lancet 354, 918–919.
12. Strasser, H., Ninkovic, M., Hess, M., Bartsch, G., Stenzl, A., 2000 *Anatomic and functional studies of the male and female urethral sphincter.* World J. Urol. 18, 324–329.
13. Hannes Strasser, Stanislav Berjukowa, Rainer Marksteinerc, Eva Margreiterc, Silvia Heringc, Georg Bartschb, Steffen Heringa - *Stem cell therapy for urinary stress incontinence,* Experimental Gerontology 39 (2004) 1259–1265
14. Abdel-Fattah M, Barrington JW. *Pelvicol pubovaginal sling versus tension-free vaginal tape for treatment of urodynamic stress incontinence: a prospective randomized three-year follow-up study.* Eur Urol 2004:46:629-635.
15. al-Singary W, Shergill IS, Allen SE. *Transobturator tape for incontinence: a 3 year follow-up.* Urol Int 2007:78: 198-201
16. Smith A, Daneshgari F, Dmoehowski R, Ghonheim G, Jarvis G, Nitti V, et al. *Surgical treatment of incontinence in women. In: Abrams P, Cardozo L, Khoury S, Wein A, editors. Incontinence; 2nd WHO International Consultation on Incontinence.* Plymouth: Health Publications Ltd; 2002. p. 823-63.

Rezumat

Tratamentul incontinenței de efort constă dintr-o paletă largă de opțiuni, pornind de la terapia conservatoare, schimbarea stilului de viață, tratament medicamentos, exerciții de tonifiere a musculaturii pelvine, electrostimulare, la cel minim invaziv – injectarea de colagen , montarea de bandelete suburetrale-TVT/TOT şi nu în ultimul rând, cel chirurgical invaziv, rezervat cazurilor recurente, complexe. Printre procedurile minim invazive de ultimă oră se numară şi injectarea intra şi perisfincterian de celule stem autologe (mioblaşti şi/sau fibroblaşti maturizaţi şi multiplicaţi în laborator din probe bioptice recoltate din musculatura pectorală). La Institutul Clinic de Uronefrologie şi Transplant Renal Fundeni s-a efectuat prima procedură de implantare de celule stem în sfincterul uretral, din România. Evaluarea la 6 săptămâni, prin chestionare de calitate a vieții şi jurnal micțional, dar şi clinic, a decelat un răspuns uimitor, pierderea de urină fiind redusă de la 6 absorbante/zi la unul/zi, calitatea vieții pacientei fiind îmbunătățită semnificativ. Evaluările clinice şi urodinamice vor continua şi vor constitui subiecte ştiințifice pe viitor.

Cuvinte cheie: incontinenţă urinară de efort, celule stem, mioblaşti, transplantare, sfincter uretral