Comorbilità ginecologiche e gastroenterologiche

Prof.ssa Alessandra Graziottin
Direttore del Centro di Ginecologia e Sessuologia Medica H. San Raffaele Resnati, Milano

Introduzione

Nella medicina moderna si parla sempre più spesso di "competenze gemelle": di tornare cioè a un dialogo molto più stretto tra specialisti di diversa formazione e competenza, per recuperare uno sguardo clinico centrato sul paziente e arricchito delle conoscenze di tutti gli esperti coinvolti. In questo scenario, **un'area di grande attualità riguarda la collaborazione tra ginecologo e gastroenterologo**: l'obiettivo è ottimizzare la diagnosi e la terapia, oggi penalizzate da una "miopia" clinica che si limita all'ambito strettamente specialistico e non sa più leggere il corpo e la persona con uno sguardo integrato. Questa prassi produce un vero e proprio minimalismo terapeutico, che si concentra sulla parte ammalata – la punta dell'iceberg del disagio emergente – e raramente e con difficoltà coglie la portata delle modificazioni sistemiche, ossia complessive, che sottendono il sintomo e lo mantengono.

Dobbiamo tornare, in altre parole, a una visione d'insieme che sia al tempo stesso fisiopatologica, semeiologica, prognostica e terapeutica (Barbara et Al. 2006, 2007; Bertolasi, Bottanelli e Graziottin 2006; Gershon e Liu 2007; Giovannelli e Graziottin 2006; Graziottin 2006, 2007a, 2007b, 2008; Latthe et Al. 2006; Pimentel e Lezcano 2007). Senza nulla togliere all'importanza delle conoscenze specialistiche, che restano ovviamente fondamentali, il ritorno a una visione sistemica e alla collaborazione tra specialità affini – come appunto la ginecologia e la gastroenterologia – può infatti migliorare nettamente **sia la capacità diagnostica e terapeutica del clinico, sia la soddisfazione della paziente**, che vede finalmente letti in una visione strategica d'insieme sintomi e segni solo apparentemente indipendenti fra loro. La possibilità di condividere il sapere, tra specialisti diversi e con una profonda passione per l'eccellenza clinica, può inoltre potenziarne l'efficacia terapeutica nei casi di "comorbilità", ossia di presenza contemporanea di diversi disturbi determinati da un insieme di cause comuni anche se riconducibili ad organi e apparati differenti.

Due importanti aspetti della collaborazione fra ginecologo e gastroenterologo sono:

a) le molteplici situazioni ginecologiche che possono essere influenzate da patologie disfunzionali gastroenterologiche (e viceversa), con particolare riguardo alla stipsi;

b) le ripercussioni dell'ecosistema intestinale, e in particolare del colon, sull'ecosistema vaginale e sulla salute della donna in generale.

In questa scheda prendiamo in esame il primo punto. Svilupperemo il secondo in una scheda successiva.

Ginecologo e gastroenterologo a confronto

Lo scenario che si presenta è di grande interesse per la cura di numerose situazioni di comorbilità. Ginecologo e gastroenterologo condividono infatti molteplici prospettive a livello di tutti e quattro i

grandi pilastri della medicina:

- **la fisiopatologia**: conoscenza del funzionamento degli organi quando siano colpiti da una malattia;
- **la clinica**: capacità di valutare le condizioni della paziente attraverso l'osservazione diretta, senza l'ausilio di apparecchiature o metodologie di laboratorio (la parola deriva dal greco *klíne*, letto, ma – significativamente – anche da *klínomai*, mi accosto, appunto alla paziente per valutarne lo stato di salute);
- **la semeiologia**: capacità di cogliere e interpretare l'insieme dei segni e dei sintomi di una malattia;
- **la terapia**: capacità di definire una cura che elimini non solo i sintomi, ma anche le cause primarie del disturbo.

Prospettive fisiopatologiche

Molte comorbilità ginecologiche e gastroenterologiche nascono da basi fisiopatologiche comuni. In particolare, numerose variabili neurochimiche, ormonali, immunitarie, muscolari, meccaniche, vascolari, ecosistemiche, relative al dolore e psicosessuali determinano l'insorgere condiviso di fattori:

- **predisponenti**, che creano le condizioni per la comparsa del sintomo;
- **precipitanti**, che scatenano la manifestazione del sintomo;
- **di mantenimento**, che consolidano il sintomo nel tempo.

Ecco in sintesi le variabili maggiormente evidenziate dai più recenti studi scientifici:

a) il **mastocita**, se iperattivato, svolge un ruolo decisivo sia nelle patologie infiammatorie e nel dolore del tratto gastrointestinale (sindrome del colon irritabile, colite ulcerosa), sia nei quadri infiammatori in ambito ginecologico (endometriosi, vestibolite vulvare) e urologico (cistiti recidivanti, cistite interstiziale) (Barbara et Al. 2007; Gershon e Liu 2007; Graziottin 2006). Uno dei più potenti fattori scatenanti dell'iperattività del mastocita, a livello non solo locale ma anche sistemico, sembra essere l'alterazione dell'ecosistema intestinale. Il mastocita è una cellula che produce i fattori dell'infiammazione e il fattore di crescita dei nervi (Nerve Growth Factor, NGF). Se viene iperattivato, come appunto nel caso di uno squilibrio dell'ecosistema intestinale, il NGF causa una proliferazione incontrollata delle fibre nervose del dolore nell'area infiammata, favorendo il viraggio del dolore stesso da "nocicettivo", ossia utile indicatore di danno, a "neuropatico", cioè malattia a se stante;

b) la **serotonina** entra in gioco sia nella regolazione della motilità del colon, sia in alcune sindromi ginecologiche disfunzionali a carattere psicoemotivo e algico, come la sindrome premestruale e i "flares" (esplosioni) di dolore premestruali, sia nei correlati somatici – gastrointestinali e ginecologici – della depressione (Gershon e Liu 2007; Graziottin 2006, 2007a);

c) gli **ormoni sessuali** partecipano sia alla fisiopatologia digestiva, sia ad alcuni disturbi della gravidanza (genesi o aggravamento delle emorroidi) (Graziottin 2006, 2007a, 2007b; Latthe et Al. 2006);

d) certe **infezioni sistemiche**, a torto ritenute banali e di cui spesso il colon è il "mandante occulto", possono alimentare vaginiti, cistiti recidivanti micotiche e la temibile iperattivazione del mastocita: è il caso della candidosi, specialmente quando è iatrogena, ossia conseguente

all'abuso di antibiotici (Graziottin 2006, 2007b);
e) numerose famiglie di **germi intestinali**, come l'Escherichia coli o l'Enterococcus faecalis, possono facilitare le vaginiti e le cistiti recidivanti, soprattutto quando la donna si trova in una situazione di carenza estrogenica; anche in questo caso, le alterazioni dell'ecosistema intestinale costituiscono un ulteriore fattore di vulnerabilità alle infezioni (Graziottin 2007a);
f) il **muscolo elevatore dell'ano** può essere ipertonico o ipotonico, e contribuire così alla manifestazione di numerosi disturbi. In particolare: l'ipertono predispone alla stipsi ostruttiva, al vaginismo e alla dispareunia, alle cistiti recidivanti, e a sindromi dolorose acute o croniche; l'ipotono predispone all'incontinenza fecale e urinaria, e all'iposensibilità durante i rapporti sessuali. Anche un intervento chirurgico può tradursi in ipertoni reattivi al dolore, con sindromi algiche a livello di tutta l'area pelvica; in ipotoni, con peggioramento di quadri disfunzionali relativi alle funzioni di continenza; e in alterazioni drammatiche della statica e della dinamica pelvica con prolassi posteriori, centrali e anteriori (Bertolasi, Bottanelli e Graziottin 2006; Graziottin 2006, 2007a, 2007b);
g) alcune **malattie genetico-immunitarie**, come la celiachia, sono frequentemente correlate all'infertilità, alla dismenorrea, alla dispareunia e alla menopausa precoce (Graziottin 2006);
h) determinate **malattie autoimmuni**, come la sindrome di Sjogren, hanno ripercussioni orali, gastrointestinali, vaginali (secchezza) e sessuali (dispareunia) (Graziottin 2006);
i) numerose **malattie neurologiche**, come la sclerosi multipla, hanno anche un impatto gastroenterologico, sessuologico (anorgasmia, dispareunia) e ginecologico (vulvodinia);
j) le **sindromi compressive del nervo pudendo** possono provocare dolore a livello perineale e vulvare (Graziottin 2006);
k) l'**invecchiamento**, inteso come processo multisistemico, interviene nella genesi o nel peggioramento di comorbilità ginecologiche e gastroenterologiche, come la stipsi, le vaginiti/cistiti recidivanti da Escherichia coli, e le alterazioni degli ecosistemi intestinali.

Prospettive cliniche

Sotto il profilo clinico, esistono svariate aree di contatto fra gastroenterologia, da un lato, e ginecologia e sessuologia medica, dall'altro. Elenchiamo brevemente le principali.

Da un punto di vista ginecologico, sono rilevanti:
- il collegamento fra variazioni ormonali durante il ciclo, disfunzioni gastrointestinali (alvo stiptico o diarroico) e "flares" di dolore pelvico e colico premestruali e mestruali (per esempio, nell'endometriosi) (Graziottin 2006, 2007a, 2007b);
- la sindrome premestruale, in cui le alterazioni ormonali e neurochimiche, soprattutto a carico del sistema serotoninergico, si ripercuotono a livello ginecologico e colico;
- l'ansia e la depressione, con i loro correlati disfunzionali;
- la gravidanza, con la patologia emorroidaria che la può caratterizzare, e le lesioni da parto, con le loro conseguenze sulla statica pelvica e le funzioni di continenza sfinterica (Graziottin 2007a);
- la menopausa, la connessa carenza di ormoni sessuali e i loro correlati gastrointestinali: dalla ridotta secrezione salivare, estrogeno dipendente, alle alterate secrezioni coliche, con alterazione degli ecosistemi e dei processi digestivi e peggioramento delle sindromi disfunzionali e del meteorismo;

- la relazione fra endometriosi, dolore pelvico cronico e sindromi disfunzionali gastrointestinali: dalla dischezia (defecazione difficile e/o dolorosa) alle rettorragie periodiche, alle fistole rettovaginali da lesione endometriosica (Graziottin 2006, 2007b);
- il nesso fra vestibolite vulvare, vulvodinia e "sindrome del colon irritabile";
- le sindromi iatrogene, in particolare per lesioni da radioterapia, chemioterapia e chirurgia pelvica;
- le malattie autoimmuni.

Da un punto di vista sessuologico, sono rilevanti:
- la dispareunia, crescentemente associata all'ipertono del muscolo elevatore dell'ano, ma anche a ragadi, emorroidi, anismo, proctalgia fugax, dischezia, stipsi ostruttiva, colite ulcerosa, esiti iatrogeni di interventi colonproctologici (Bertolasi, Bottanelli e Graziottin 2006; Graziottin 2006, 2007a, 2007b);
- il vaginismo, associato all'ipertono dell'elevatore dell'ano e alla stipsi ostruttiva (Bertolasi, Bottanelli e Graziottin 2006; Graziottin 2006, 2007a, 2007b).

Prospettive semeiologiche e terapeutiche

La logica delle "competenze gemelle" richiede che la semeiologia sia indirizzata a riconoscere e interpretare correttamente **i sintomi a fisiopatologia comune**: in questo senso assume un ruolo decisivo un esame obiettivo attento ai segni e ai sintomi di comorbilità (Bertolasi, Bottanelli e Graziottin 2006; Graziottin 2006, 2007a, 2007b). Anche la collaborazione della paziente è di importanza fondamentale: un esempio molto interessante è fornito, nelle sindromi gastrointestinali, dal **"diario del dolore"**, centrato sulla corrispondenza tra fasi del ciclo e andamento del dolore. Alla paziente viene chiesto di tenere un semplice grafico: in ascissa si segnano le 24 ore della giornata, in ordinata i giorni del ciclo mestruale (dal primo di un ciclo al primo del successivo); in corrispondenza delle ore e dei giorni in cui si ha dolore, se ne indica l'intensità in base a una scala da zero a dieci cui corrispondono colori diversi (0, nessun dolore: bianco; 1-3, dolore moderato: giallo; 4-7, dolore intenso: rosso; 8-10, dolore fortissimo: nero). Il medico e la donna hanno così **un quadro immediato, cronologico e visivo** delle interazioni tra il dolore e il funzionamento del sistema endocrino.

A livello terapeutico, infine, è evidente come l'efficacia del medico possa nettamente migliorare quando questi sappia cogliere la basi fisiopatologiche comuni e utilizzare terapie integrate tra le diverse discipline.

Comorbilità tra stipsi e apparato genitale femminile: aspetti generali

Nel quadro della collaborazione fra ginecologo e gastroenterologo, la stipsi (ostruttiva, propulsiva e mista) rappresenta una patologia di grande interesse comune.

Si parla di **stipsi "ostruttiva"** quando la difficoltà alla defecazione è causata dall'ipertono del muscolo elevatore dell'ano (primario o acquisito, per esempio in risposta a dolore locale, anche da ragadi o emorroidi), dall'inversione del comando (la donna "spinge" ma, invece di rilassare il muscolo elevatore, lo contrae, trattenendo quindi le feci) e/o da uno spasmo ("anismo") dello sfintere anale: tutti fattori che rendono evidentemente difficile l'espulsione delle feci.

La **stipsi "propulsiva"** indica invece che il problema è secondario a un rallentato transito intestinale, associato o meno a una maggiore lunghezza del colon ("dolicocolon"). Il rallentamento del transito può essere costituzionale o secondario a fattori acquisiti, tra cui la depressione, o l'uso di alcuni farmaci, tra cui alcuni antidepressivi.
Si parla di **stipsi "mista"** quando il rallentato transito si associa a un variabile grado di ostruzione da fattori muscolari congeniti o acquisiti.
E' inoltre importante leggere la stipsi in **una prospettiva che si estenda all'intera vita della donna ("life-span")** in quanto nella stipsi primaria, specialmente di tipo ostruttivo, legata all'ipertono del muscolo elevatore dell'ano, ritroviamo non solo aspetti educativi restrittivi nei confronti delle funzioni escretorie (con le loro ripercussioni esistenziali e a livello di carattere), ma anche, come si è detto, patologie muscolari (ipertoni primari dell'elevatore) che, a loro volta, possono condizionare comorbilità ginecologiche (vestibolite vulvare, vulvodinia), sessuologiche (vaginismo, dispareunia) e urologiche (cistiti ricorrenti, cistiti post-coitali, urgenza minzionale).
In altre parole, i dati in nostri possesso dimostrano come le patologie dell'ano-retto, le patologie gastroenterologiche e le patologie ginecologiche o sessuali **siano spesso compresenti nella donna**. La loro comorbilità, tuttavia, è ancora sottostimata (Bertolasi, Bottanelli e Graziottin 2006; Graziottin 2006, 2007a, 2007b; Latthe et Al. 2006). Il setto retto-vaginale, infatti, può essere considerato una sorta di "barriera" che separa clinicamente il proctologo e/o il gastroenterologo dal ginecologo, con negative ripercussioni sulla pratica ambulatoriale quotidiana e sulla stessa indagine scientifica (Barbara et Al. 2006, 2007; Bertolasi, Bottanelli e Graziottin 2006; Gershon e Liu 2007; Giovannelli e Graziottin 2006; Graziottin 2006, 2007a, 2007b, 2008; Latthe et Al. 2006; Pimentel e Lezcano 2007).

Stipsi e comorbilità: il caso più frequente

La situazione più diffusa è rappresentata dalla stipsi cronica determinata da:
- disfunzione motoria del colon;
- disfunzione ano-rettale;
- alterazioni psicocomportamentali.

La stasi fecale così determinata può ripercuotersi **a livello ginecologico, urologico e sessuale**. Nelle disfunzioni sessuali femminili, e soprattutto nella dispareunia, raramente viene preso in considerazione un possibile coinvolgimento di fattori intestinali, in particolare di disturbi dell'evacuazione e di iperattività del pavimento pelvico: eppure è dimostrato che **questi possono alimentare sia le disfunzioni sessuali caratterizzati da dolore, sia la stipsi di tipo ostruttivo**. In positivo, la riabilitazione del pavimento pelvico e il miglioramento della funzione intestinale, anche grazie alla combinazione di migliorati stili alimentari, lassativi e probiotici (di cui parleremo nella prossima scheda), possono avere ripercussioni positive anche sulla sfera ginecologica e sessuale (Graziottin 2007a, 2007b).
Per la pratica clinica del ginecologo è importante sapere che, soprattutto nei casi di stipsi propulsiva o mista, **i lassativi a base di "polietilenglicole"** (PEG 3350) sono oggi considerati i più sicuri e i più adeguati: questo è particolarmente importante durante la gravidanza e il puerperio, quando cioè il lassativo "ideale" deve essere non solo efficace ma anche non assorbito (e quindi non teratogeno), non escreto nel latte materno, ben tollerato e sicuro.

Il PEG 3350 presenta infatti queste caratteristiche:
- ha un tasso di assorbimento trascurabile (1-4%);
- la frazione assorbita viene escreta nelle urine senza modificazioni;
- non è metabolizzato né biotrasformato;
- l'efficacia è indipendente dalla microflora del colon;
- non presenta effetti teratogeni nell'animale;
- non dà carico calorico.

Il messaggio importante è che può quindi essere usato in piena tranquillità dalle donne che lamentino stipsi in gravidanza.

In sintesi

Ginecologia e gastroenterologia presentano importanti comorbilità, che solo ora iniziano ad essere studiate in modo sistematico. La comprensione dei comuni denominatori fisiopatologici può aiutare i due specialisti a comprendere meglio la comorbilità presente in condizioni cliniche apparentemente diverse e intraprendere strategie terapeutiche di maggiore efficacia.

Questa impostazione si rivela particolarmente utile nella cura della stipsi:
a) ostruttiva, grazie anche a un'azione sull'ipertono del pavimento pelvico;
b) propulsiva o mista, attraverso l'uso mirato di lassativi come il polietilenglicole (PEG 3350), che soddisfa tutti i requisiti del lassativo ideale in gravidanza e puerperio.

La collaborazione tra ginecologo e gastroenterologo può nettamente migliorare sia la capacità diagnostica e terapeutica di ciascun clinico, sia la soddisfazione della paziente, che vede finalmente interpretati e curati in una visione d'insieme sintomi e segni solo apparentemente indipendenti fra loro.

Approfondimenti specialistici

Barbara G. Stanghellini V. De Giorgio R. Corinaldesi R. 2006
Functional gastrointestinal disorders and mast cells: implications for therapy
Neurogastroenterol Motil. 2006 Jan; 18 (1): 6-17. Review

Barbara G. Wang B. Stanghellini V. De Giorgio R. Cremon C. Di Nardo G. Trevisani M. Campi B. Geppetti P. Tonini M. Bunnett N.W. Grundy D. Corinaldesi R. 2007
Mast cell-dependent excitation of visceral-nociceptive sensory neurons in irritable bowel syndrome
Gastroenterology. 2007 Jan; 132 (1): 26-37

Bertolasi L. Bottanelli M. Graziottin A. 2006
Dispareunia, vaginismo, iperattività del muscolo elevatore e tossina botulinica: il ruolo del neurologo

Graziottin A. (Guest Ed.), I disturbi sessuali femminili: quando il medico conta, Giornale Italiano di Ginecologia, Vol. XXVIII - n. 6, giugno 2006, p. 264-268

Gershon M.D. Liu M.T. 2007
Serotonin and neuroprotection in functional bowel disorders
Neurogastroenterol Motil. 2007 Aug; 19 Suppl 2: 19-24

Giovannelli C. Graziottin A. 2006
Stipsi e disfunzioni sessuali femminili: il ruolo del proctologo
Graziottin A. (Guest Ed.), I disturbi sessuali femminili: quando il medico conta, Giornale Italiano di Ginecologia, Vol. XXVIII - n. 6, giugno 2006, p. 277-281

Graziottin A. 2006
Sexual pain disorders: dyspareunia and vaginismus
Porst H. Buvat J. (Eds), ISSM (International Society of Sexual Medicine) Standard Committee Book, Standard practice in Sexual Medicine, Blackwell, Oxford, UK, 2006, p. 342-350

Graziottin A. 2007a
Relazione tra stipsi e apparato genitale femminile
Corazziari E.S. (a cura di), Neurogastroenterologia, Atti del Congresso della Associazione per la Neurogastroenterologia e la Motilità Gastrointestinale (Anemgi) su "Gestione terapeutica del paziente con disturbi cronici gastrointestinali", Roma, 12-14 settembre 2007, Messaggi Edizioni, Bari, 2007, p. 108-110

Graziottin A. 2007b
Female sexual dysfunction: Treatment
Bø K. Berghmans B. Mørkved S. Van Kampen M. (Eds), Evidence-Based Physical Therapy For The Pelvic Floor – Bridging Science and Clinical Practice, Elsevier, Oxford, UK, 2007, p. 277-287

Graziottin A. 2008
La percezione del dolore pelvico cronico nella donna: fattori predittivi e implicazioni cliniche
Urologia, vol. 75, n. 2, 2008, p. 67-74

Latthe P. et Al. 2006
Factors predisposing women to chronic pelvic pain: systematic review
BMJ 332; 749-755, 2006

Pimentel M. Lezcano S. 2007
Irritable Bowel Syndrome: Bacterial Overgrowth – What's Known and What to Do
Curr Treat Options Gastroenterol. 2007 Aug; 10 (4): 328-37