

Congress Report



ANEMGI ONLUS

Associazione per la NeUroGastroenterologia e la Motilità Gastrointestinale

SIMPOSIO Gastrointestinal and Gynecological Comorbidity



Nell'ambito del
One day meeting on
CONSTIPATION ILLNESS

ROMA

Hotel Cavalieri Hilton - 14 Settembre 2007



INDICE

Comorbidità tra patologia gastrointestinale e ginecologica 1
Vincenzo Stanghellini

Relazione tra stipsi e apparato genitale femminile 7
Alessandra Graziottin



Copyright © 2008 OGM-One Global Medicine s.r.l.
C.so Buenos Aires, 37 - 20124 Milano
Tel. 02.20241664 (r.a.) - Fax 02.2043000 - Publishing Services & Communication
Progetto editoriale, Grafica, Videoimpaginazione e Stampa a cura di OGM s.r.l.

OG-07-1262

Tutti i diritti di traduzione e riproduzione, adattamento parziale o totale con qualsiasi mezzo
(compresi microfilms, copie fotostatiche o xerografiche) sono riservati
Edizione omaggio riservata ai Signori Medici e non destinata alla vendita.



Vincenzo Stanghellini
Dipartimento di Medicina
Interna e Gastroenterologia
Università di Bologna

LA STIPSI CRONICA IDIOPATICA È UNA PATOLOGIA ESTREMAMENTE FREQUENTE NEL SESSO FEMMINILE, IN PARTICOLAR MODO NELLA DONNA IN ETÀ FERTILE

SECONDO I DATI DI ALCUNI STUDI EPIDEMIOLOGICI, IL 90% DEI PAZIENTI CON STIPSI IDIOPATICA SEVERA È RAPPRESENTATO DA DONNE FRA 18 E 50 ANNI DI ETÀ

FIGURA 1.1

Classificazione della stipsi cronica idiopatica

Comorbilità tra patologia gastrointestinale e ginecologica

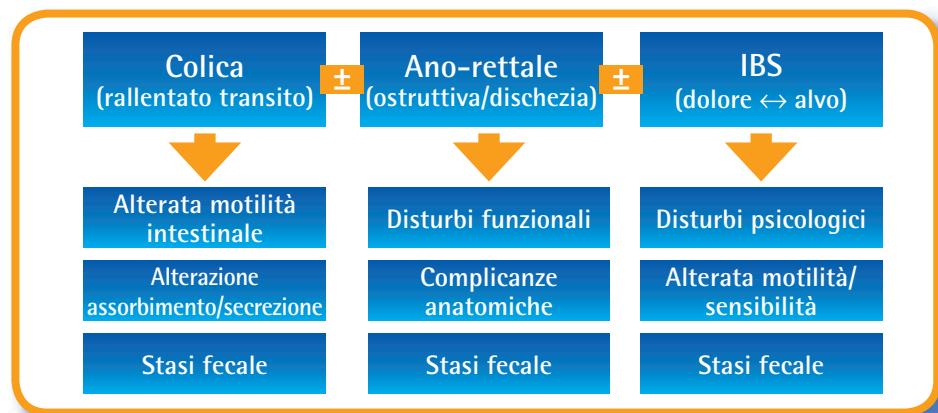
Incidenza e classificazione

La stipsi cronica idiopatica è una patologia estremamente frequente nel sesso femminile, in particolar modo nella donna in età fertile. Secondo i dati di alcuni studi epidemiologici, il 90% dei pazienti con stipsi idiopatica severa è rappresentato da donne fra 18 e 50 anni di età e, inoltre, la maggior parte dei soggetti che si sottopongono a intervento chirurgico per stipsi intrattabile è costituita da donne (1).

Per comprendere il razionale fisiopatologico di tale particolare frequenza della stipsi cronica idiopatica nel sesso femminile, occorre preliminarmente fare una distinzione di ordine classificativo tra le varie forme di stipsi attualmente riconosciute.

Si ritiene che esistano fondamentalmente tre tipi di stipsi cronica, differenti dal punto di vista dei meccanismi fisiopatologici e alla sede del rallentamento del transito intestinale, ma accomunate dal risultato finale, ossia dalla stasi fecale (Figura 1.1):

1. **forma “colica” (*inertia coli*)**, in cui il transito intestinale risulta rallentato lungo l'intero percorso del colon (spesso in associazione ad alterazioni dell'assorbimento/secrezione intestinali);
2. **forma “ano-rettale” (ostruttiva/dischezia)**, in cui si osserva un transito intestinale normale oppure rallentato solo nei tratti intestinali maggiormente distali; in questo tipo di stipsi i pazienti possono presentare alterazioni anatomiche locali;
3. **variante “stitica” della Sindrome dell'Intestino Irritabile (Irritable Bowel Syndrome-IBS)**, e il transito intestinale è rallentato prevalentemente a carico della zona sinistra del colon (coesistono generalmente problemi di carattere psicologico di base).



Oltre a queste tre forme “principali” va presa in considerazione una quarta forma, che si può definire “mista”, in quanto si associano nello stesso soggetto le caratteristiche della *inertia coli* e della dischezia.

La definizione di stipsi ha avuto una evoluzione in anni recenti. Per lungo tempo, infatti, si è ritenuta soddisfacente una definizione di stipsi fondata solamente sulla frequenza dell’alvo, classificando come “stitici” (sulla base peraltro di studi epidemiologici piuttosto “datati”, condotti negli anni ’60 in Paesi anglosassoni) coloro che effettuano meno di 3 evacuazioni/settimana. In seguito, tuttavia, ci si è resi



conto che in realtà solo un terzo circa dei pazienti con diagnosi di stipsi presenta una ridotta frequenza dell'alvo, mentre nella maggioranza dei casi il sintomo prevalente che conduce alla consultazione medica è rappresentato da difficoltà di evacuare fuci di consistenza aumentata ("fuci dure").

Nei Criteri Classificativi di Roma, pertanto, è stata introdotta una nuova definizione di stipsi, ossia una "sensazione sgradevole di evacuazioni difficoltose e/o incomplete e spesso, ma non necessariamente, infrequenti" (2).

La sensazione soggettiva del paziente può ovviamente variare in relazione al tipo di stipsi: nell'"*inertia coli*" viene riferita principalmente una scarsa frequenza delle evacuazioni, mentre nella dischezia le evacuazioni sono lamentate come difficili e/o insoddisfacenti e nella forma "da IBS", infine, si ha soprattutto dolore o fastidio che migliora dopo l'evacuazione.

La maggiore frequenza della stipsi cronica idiopatica nella donna in età fertile è legata a svariati fattori, di ordine anatomico e funzionale, e soprattutto ad eventi tipici della vita femminile, come il ciclo mestruale, la gravidanza, gli interventi di chirurgia ginecologica.

Stipsi, ciclo ormonale femminile e gravidanza

Una serie di studi ha dimostrato l'esistenza di una complessa relazione tra le modificazioni ormonali caratteristiche del ciclo mestruale femminile e la stipsi.

È stato evidenziato che il tempo di transito intestinale è differente in relazione alle fasi del ciclo mestruale, risultando significativamente più rallentato nella fase luteinica rispetto a quella follicolare ($p<0.05$) (3).

Un altro studio ha preso in esame il profilo degli ormoni sessuali nella fase luteale e follicolare del ciclo delle donne in età fertile, confrontando 23 volontarie sane con 26 pazienti affette da stipsi idiopatica severa (con o senza IBS). In queste ultime si riscontra una riduzione nella fase follicolare di vari ormoni (progesterone, idrossiprogesterone, testosterone, cortisolo, androstenedione e deidroepiandrosterone solfato) rispetto alle volontarie sane.

Nella fase luteinica, le pazienti con stipsi mostrano una significativa riduzione, rispetto alle volontarie sane, di cortisolo, estradiolo e testosterone, mentre i livelli di progesterone non mostrano significative differenze. Nell'insieme, questi dati dimostrano che nelle donne con stipsi idiopatica severa vi è una consistente riduzione globale degli ormoni steroidi, che potrebbe avere un significato fisiopatologico nella problematica gastroenterologica (4). L'effetto delle mestruazioni sui sintomi digestivi delle donne con e senza IBS risulta significativo, in particolare si ha un incremento della severità di sintomi quali stipsi, dolore addominale e flatulenza durante il flusso mestruale (5).

Gonenne *et al.* hanno studiato gli effetti della somministrazione esogena di ormoni sessuali sul transito colico nelle donne in menopausa, dimostrando che il progesterone (ma non l'estradiolo né la terapia combinata) riduce il tempo di svuotamento del colon ascendente (6).

L'insieme dei dati ottenuti dagli studi clinici indica un significativo impatto del ciclo mestruale (e delle modificazioni ormonali) sull'incidenza della stipsi idiopatica.

Un altro evento tipico della vita femminile che incrementa l'incidenza della stipsi è rappresentato dalla gravidanza.

I dati degli studi epidemiologici indicano che l'incidenza della stipsi in gravidanza è variabile tra l'11% e il 38% (7). È stato dimostrato che il transito orocecale risulta significativamente rallentato nel III trimestre di gravidanza, mentre ritorna ai livelli normali nel post-partum (8).

LA MAGGIORE FREQUENZA DELLA STIPSI CRONICA IDIOPATICA NELLA DONNA IN ETÀ FERILE È LEGATA A SVARIATI FATTORI, DI ORDINE ANATOMICO E FUNZIONALE, E SOPRATTUTTO AD EVENTI TIPICI DELLA VITA FEMMINILE, COME IL CICLO MESTRUALE, LA GRAVIDANZA, GLI INTERVENTI DI CHIRURGIA GINECOLOGICA

UNA SERIE DI STUDI HA DIMOSTRATO L'ESISTENZA DI UNA COMPLESSA RELAZIONE TRA LE MODIFICAZIONI ORMONALI CARATTERISTICHE DEL CICLO MESTRUALE FEMMINILE E LA STIPSI

UN ALTRO EVENTO TIPICO DELLA VITA FEMMINILE CHE INCREMENTA L'INCIDENZA DELLA STIPSI È RAPPRESENTATO DALLA GRAVIDANZA

**TABELLA 1.1**

Fattori che contribuiscono alla stipsi in gravidanza

Dieta	Ridotto apporto di liquidi con nausea e vomito
	Supplemento di ferro
Comportamento	Ridotta attività fisica
	Stress psico-sociale
Modificazioni ormonali (rallentato transito)	↑↑ progesterone
	↑ estrogeni
	↓ motilina
Altro	↑ dimensioni uterine
	Emorroidi dolenti

Uno dei fattori più importanti sembra essere costituito dall'incremento delle patologie anali durante la gravidanza (in particolare le emorroidi trombizzate) e nell'immediato post-partum (soprattutto ragadi anali) (10).

La stipsi in gravidanza pone particolari problematiche anche in merito alla sicurezza dei farmaci da utilizzare per il suo trattamento; si ritiene che i farmaci di prima scelta per la stipsi in gravidanza siano quelli "formanti massa" e gli osmotici, mentre per variati motivi gli altri tipi di lassativi sono ritenuti non appropriati o di dubbia sicurezza nella donna gravida (11) (Tabella 1.2).

TABELLA 1.2

Sicurezza dei farmaci GI durante la gravidanza

LASSATIVI	SICUREZZA			COMMENTI
	SI	?	NO	
Formanti massa	X			I scelta
Osmotici	X			I scelta
Emollienti			X	Emorragia del neonato
Salini		X		Squilibri elettrolitici, ritenzione idrica
Antrachinonici		X		Diarrea nel neonato
Bisacodile		?		Effetto non noto
Fenoftaleina		X		Coliche nel neonato
Olio di ricino			X	Contrazioni uterine premature

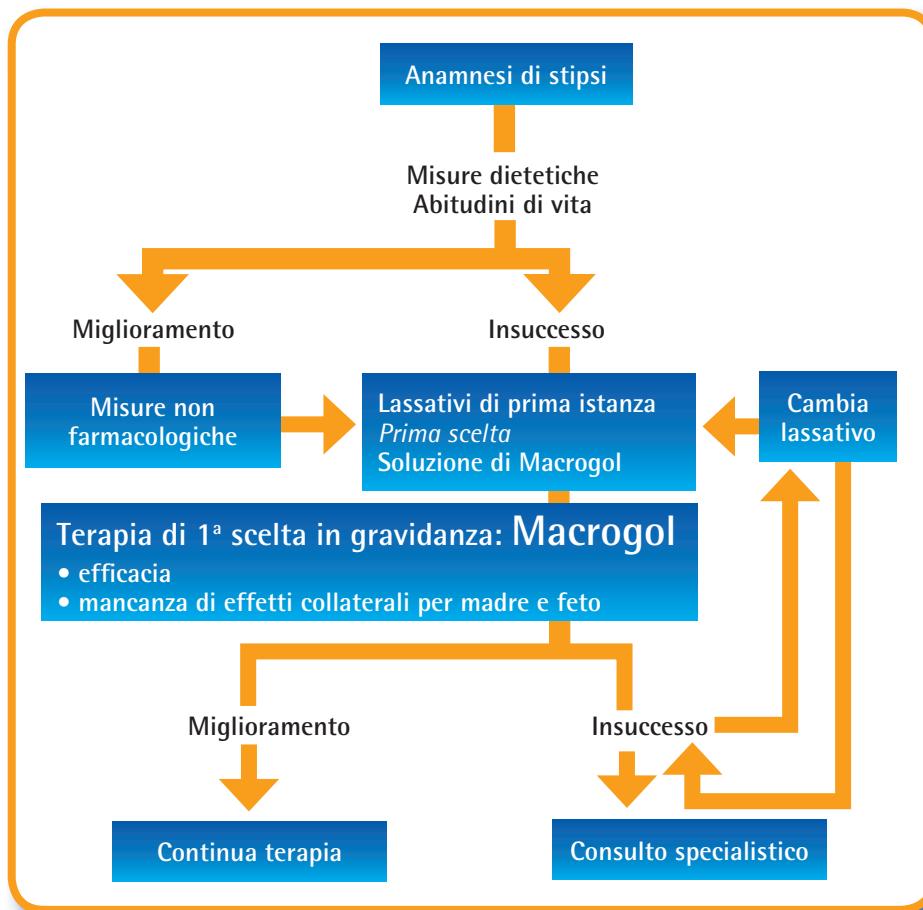
LA RECENTE INTRODUZIONE DEL MACROGOL (POLIETILENGLICOLE-PEG) HA FORNITO ALL'ARMAMENTARIO TERAPEUTICO PER LA STIPSI UN FARMACO DI PRIMA SCELTA IN GRAVIDANZA, GRAZIE ALLA SUA EFFICACIA E ALLA MANCANZA DI EFFETTI COLLATERALI PER MADRE E FETO

La recente introduzione del Macrogol (Polietilenglicole-PEG) ha fornito all'armamentario terapeutico per la stipsi un farmaco di prima scelta in gravidanza, grazie alla sua efficacia e alla mancanza di effetti collaterali per madre e feto.

Il Macrogol è un polimero organico di grandi dimensioni, non assorbibile né metabolizzabile, che si configura come lassativo osmotico isosmolare in grado di regolarizzare l'alvo presentando inoltre una elevata tollerabilità (12) (Figura 1.2).

Stipsi, dolore pelvico e dispareunia/vaginismo

Al di fuori della gravidanza, vi sono altri eventi della vita femminile che possono aggravare la stipsi, in particolare il dolore pelvico e la dispareunia/vaginismo. È stato dimostrato che la patologia del pavimento pelvico, particolarmente frequente nel sesso femminile, è una delle principali cause di alterazioni anatomiche e ano-retali che predispongono alla stipsi del tipo "dischezia". La stipsi è particolarmente frequente nelle donne che soffrono di dispareunia/vaginismo legate a ipertono/ipo-

**FIGURA 1.2**

Proposta di protocollo di trattamento della stipsi cronica idiopatica in pazienti ambulatoriali

IL MACROGOL È UN POLIMERO ORGANICO DI GRANDI DIMENSIONI, NON ASSORBIBILE NÉ METABOLIZZABILE, CHE SI CONFIGURA COME LASSATIVO OSMOTICO ISOSMOLARE IN GRADO DI REGOLARIZZARE L'ALVO PRESENTANDO INOLTRE UNA ELEVATA TOLLERABILITÀ

tono (prolasso) del pavimento pelvico associato eventualmente a fenomeni infiammatori/infettivi.

Lo studio Olmsted County ha dimostrato che, nelle donne, esiste una percentuale del 27% di sovrapposizione (*overlap*) tra dolore pelvico (*Pelvic Pain-PP*) ed IBS, che come si è detto è una delle principali cause di stipsi; si tratta di un dato significativo ($p<0.001$), notevolmente superiore alla percentuale teorica attesa di *overlap* per pura probabilità statistica, che sarebbe del 14%.

Inoltre, è stato dimostrato che le donne con IBS e PP associati presentano più frequentemente disturbi di carattere depressivo e vertigini, rispetto alle donne che soffrono di una sola di tali patologie.

La dispareunia è un fattore predittivo di comparsa di sintomi intestinali e pelvici nelle donne (13).

L'endometriosi costituisce un'ulteriore patologia tipicamente femminile che è frequentemente associata a stipsi e ad altri sintomi gastrointestinali; è stato osservato che nell'83% dei casi le donne che soffrono di tali disturbi prima di essere sottoposte ad un intervento di bonifica dei focolai endometriosici risultano asintomatiche a distanza di 1 anno dall'intervento (14).

Per il trattamento di tale problematica, vi sono a disposizione terapie di tipo comportamentale, biofeedback, clisteri evacuativi e, in casi selezionati, anche l'opzione chirurgica. Anche in questo tipo di stipsi, legata alla patologia del pavimento pelvico, l'impiego di un lassativo osmotico isosmolare, efficace e ben tollerato quale il Macrogol, può risultare di grande utilità nella gestione terapeutica.

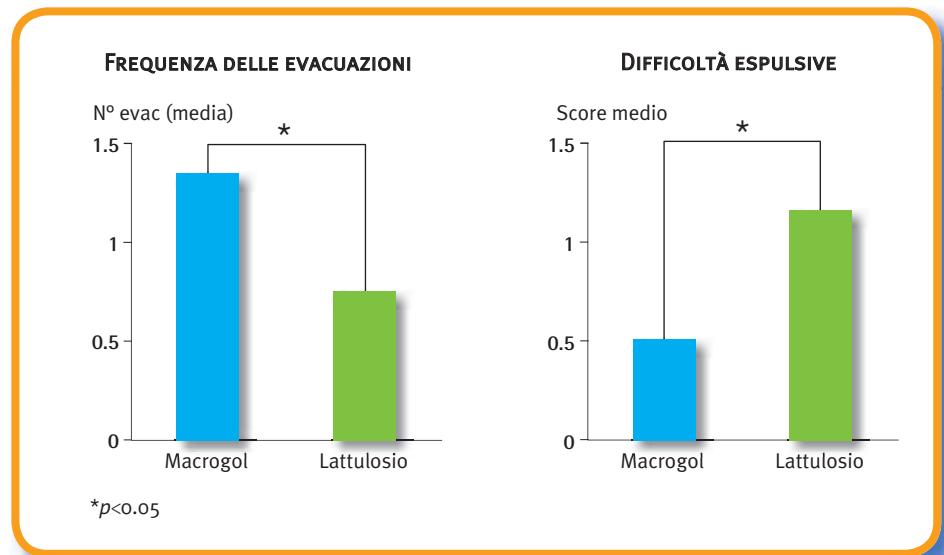
È STATO DIMOSTRATO CHE MACROGOL A BASSE DOSI È SIGNIFICATIVAMENTE PIÙ EFFICACE DEL LATTULOSIO NEL MIGLIORARE LA FREQUENZA DELLE EVACUAZIONI E NEL RIDURRE LE DIFFICOLTÀ ESPULSIVE



FIGURA 1.3

Efficacia del Macrogol a basse dosi *vs* lattulosio su frequenza delle evacuazioni e difficoltà espulsive

In particolare è stato dimostrato che Macrogol a basse dosi è significativamente più efficace del lattulosio nel migliorare la frequenza delle evacuazioni e nel ridurre le difficoltà espulsive (15) (Figura 1.3).



Stipsi e interventi chirurgici ginecologici

UN ASPETTO DI PARTICOLARE IMPORTANZA, ANCHE SE DI NON SEMPLICE INQUADRAMENTO, È LA RELAZIONE TRA STIPSI ED INTERVENTI CHIRURGICI GINECOLOGICI

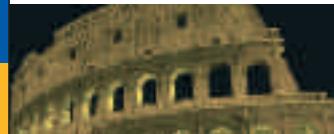
Un aspetto di particolare importanza, anche se di non semplice inquadramento, è la relazione tra stipsi ed interventi chirurgici ginecologici.

Uno studio che ha valutato precedenti isterectomie in pazienti con IBS ha dimostrato che una visita gastroenterologica nelle pazienti che si rivolgono al ginecologo per “dolore pelvico” riduce il numero di isterectomie, e inoltre nelle pazienti con IBS sottoposte ad interventi di appendicectomia e colecistectomia sembra essere di più frequente osservazione la presenza di normali reperti istologici dell’organo asportato (16). D’altronde è stato evidenziato che nelle donne sottoposte ad isterectomia si osserva nel 20% dei casi un peggioramento dell’IBS nelle pazienti che soffrivano già in precedenza di tale patologia, mentre quelle precedentemente senza IBS mostrano nel 10% dei casi una IBS insorta “ex-novo” (17).

Interplay fisiopatologico genito-intestinale

Un concetto recentemente introdotto nel tentativo di dare un’interpretazione unitaria della complessa rete di interrelazioni fisiopatologiche e anatomiche esistente tra intestino e apparato urogenitale (prevalentemente) femminile è quello del cosiddetto “interplay fisiopatologico genito-intestinale”.

Secondo tale quadro concettuale, l’insorgenza della stipsi cronica e degli altri sintomi della sfera intestinale/pelvica nella donna sarebbe il risultato di un’alterazione di complessi e delicati equilibri di ordine anatomico e funzionale esistenti tra apparato urogenitale ed intestino. Il rischio di tale alterazione sarebbe a sua volta di natura multifattoriale, potendo dipendere sia da fenomeni di dismotilità provocati da allergie, infezioni, infiammazioni, irritazione peritoneale che a condizioni di ipersensibilità legate a fattori genetici, neurotrasmettitoriali, psicosociali e alla microflora intestinale.



L'alterazione della microflora intestinale sembra essere uno dei fattori di rischio di maggiore importanza, dal momento che la sua modifica qual/quantitativa esporrebbe a svariate conseguenze negative, tra cui modificazioni dell'alvo, epato-tossicità e infiammazioni intestinali.

Conclusioni

Da quanto si è detto si evince chiaramente come la stipsi cronica rappresenti un sintomo frequente nella popolazione generale, che interessa prevalentemente il sesso femminile. Un aspetto da tenere in particolare considerazione è la frequente comorbilità tra stipsi e patologie urogenitali croniche o cronico-recidivanti, nonché tra stipsi ed eventi tipici della vita femminile, come ad esempio la gravidanza.

La gestione terapeutica deve essere indirizzata sia alla correzione degli eventuali problemi di ordine anatomico e funzionale (riservando comunque gli interventi chirurgici solo ad una minima proporzione di pazienti attentamente selezionate), che ad una regolarizzazione dell'alvo con un appropriato trattamento medico.

Nel trattamento della stipsi idiopatica della donna risulta particolarmente utile la possibilità di avvalersi di un farmaco regolarizzatore dell'alvo efficace e ben tollerato quale il Macrogol, lassativo osmotico isosmolare indicato per il trattamento della stitichezza.

BIBLIOGRAFIA

1. Chiarell et al. Int Urogynecologic J Pelvic Floor Dysfunction 2000;11:71-78; Lehr et al. Am Surg 1999;65:1117-1121.
2. Thompson et al. Gut 1999;45, Suppl.2:1143-47.
3. Jung et al. Korean J Intern Med 2003; 18: 181-6.
4. Kamm et al. Gut 1991;32:80-85.
5. Heitkemper et al. Am J GE 2003; 98: 420-430.
6. Gonenne et al. NGE & Mot 2006;18:911-918.
7. Bonapace et al. Gastroenteral Clin North Ann 1998; Greenhalf et al. Practitioner 1973, Levy et al. Digestion 1971.
8. Chiloiro M. et al. Gastroenterol 2001, 36:538-43.
9. World Gastroenterol Clin N Am 2003; 32:309-322.
10. Abramovitz et al. Gyn Obs Fer 2003;31:546-9.
11. Baron et al. Ann Intern Med 1993; 118: 366-75.
12. Tytgat et al. APT 2003; 18:291-301.
13. Sobhgal et al. Int J Impotence Res 2007;19: 88-94.
14. Houtmeyers et al. Acta Chir Bel 2006;106:413-6.
15. Attar et al. Gut 1999; 44: 226-230.
16. Chaudary & Truelove. QJ Med 1962; 31: 307-23; Kamm et al. Gut 1989; 30: 1241-3.
17. Prior et al. Gut 1992;33:814-7.

**NEL TRATTAMENTO
DELLA STIPSI
IDIOPATICA DELLA
DONNA RISULTA
PARTICOLARMENTE
UTILE LA POSSIBILITÀ
DI AVVALERSI
DI UN FARMACO
REGOLARIZZATORE
DELL'ALVO EFFICACE
E BEN TOLLERATO
QUALE IL MACROGOL**