

IMPLICAZIONI DIAGNOSTICHE NEI PAZIENTI CON ANEMIA SIDEROPENICA PERSISTENTE E VIDEOCAPSULA NEGATIVA

Carlo Maria Girelli, Paola Porta, Giordano Bernasconi

U.O.C. Medicina ad Indirizzo Gastroenterologico, Servizio di Gastroenterologia ed Endoscopia Digestiva
Presidio Ospedaliero di Busto Arsizio (VA)

► L'anemia sideropenica ha un'alta prevalenza ed è frequentemente secondaria ad una perdita occulta da lesioni situate nel tratto gastroenterico. Sebbene la maggior parte di queste lesioni siano diagnosticabili mediante l'endoscopia convenzionale del tratto digestivo superiore ed inferiore, a volte risiedono nell'intestino tenue e possono essere diagnosticate con la capsula endoscopica (CE). Nel presente articolo verranno considerate alcune cause di falsa negatività della CE, suggerendo strategie da adottare quando l'anemia persiste o ricorre a fronte di una CE negativa.

► Iron deficiency anemia is a highly prevalent condition, most frequently determined by occult gastrointestinal (GI) bleeding. Although the majority of GI lesions stand within the reach of conventional upper and lower endoscopy, a few are located in the small bowel, mandating capsule endoscopy (CE) for their detection. In this paper a number of reasons for CE negativity in the setting of obscure GI bleeding will be discussed, providing hints for the management of patients with persistent or recurrent anemia after a negative CE.

► Parole chiave: anemia sideropenica, capsula endoscopica, emorragia digestiva oscura-occulta, enteroscopia assistita, piccolo intestino

► Key words: *capsule endoscopy, device assisted enteroscopy, iron deficiency anemia, obscure-occult gastrointestinal bleeding, small bowel*

ANEMIA SIDEROPENICA: CONSIDERAZIONI GENERALI

L'anemia sideropenica è definita dall'Organizzazione Mondiale della Sanità una riduzione dei valori di emoglobina circolante inferiore a 13 e 12 g/dL, rispettivamente nel maschio e nella femmina adulti, con ipocromia e microcitosi delle emazie (1). In aggiunta, il quadro bio-umorale include una diminuzione del ferro sierico, della percentuale di saturazione della transferrina e della ferritinemia. Tuttavia, nella pratica clinica quotidiana, in particolare nei soggetti anziani con co-morbidità, la diagnosi non sempre è agevole in quanto il deficit marziale talvolta è solo una componente di un'anemia a patogenesi più complessa, come si verifica nell'anemia delle malattie croniche. In questi casi può essere utile il dosaggio del recettore solubile della transferrina che, contrariamente alla ferritina, non si comporta come reattante di fase acuta, per cui un suo incremento esprime un genuino deficit marziale (2). Infine, la determinazione delle emoglobine patologiche può essere di aiuto nel riconoscere le anemie ipocromiche e microcitiche da emoglobinopatie nei soggetti etnicamente suscettibili.

A parte le donne in età riproduttiva, delle quali circa il 20% può presentare ad un certo momento un deficit marziale per la perdita mestruale, la prevalenza cumulativa dell'anemia sideropenica nelle popolazioni occidentali è intorno all'1-2% e raggiunge il 5% nel maschio adulto e nelle donne post-menopausa (1).

Le principali cause di deficit marziale - oltre alle condizioni fisiologiche di aumentata richiesta come la gravidanza e la crescita - sono rappresentate da una recente emorragia ovvia, da un ridotto apporto dietetico di ferro (soggetti malnutriti, vegetariani e vegani), da un malassorbimento di ferro nei gastrorescati e nella malattia celiaca, in cui il danno mucosale è maggiormente espresso a livello duodenale, dove l'assorbimento del ferro è più efficiente. Ancora, la perdita ematica può essere urinaria (l'anemia sideropenica è presente sino al 35% nelle neoplasie primitive del rene), ma la maggior parte

delle anemie sideropeniche nell'adulto sono determinate da un'emorragia dal tratto gastroenterico (3). Le emorragie digestive sono definite manifeste quando clinicamente si esprimono con melena o ematochezia, rispettivamente se il sanguinamento è generalmente localizzato prossimalmente o distalmente al legamento del Treitz, mentre sono denominate occulte quelle in cui la perdita gastroenterica è sospettata sul piano clinico, ma non si estrinseca con alterazioni organolettiche delle feci. Inoltre, vengono definite oscure quelle emorragie digestive (sia manifeste che occulte) la cui causa non emerge dopo un esame endoscopico routinario del tratto digestivo superiore e inferiore.

Nel presente articolo, considereremo le anemie sideropeniche prevalentemente nel contesto delle emorragie digestive oscure-occulte.

APPROCCIO DIAGNOSTICO

La Società Britannica di Gastroenterologia ha pubblicato le proprie linee guida sulla gestione dell'anemia sideropenica con relativi gradi di raccomandazione (GR) desunti dalle prove di efficacia degli studi pubblicati, a cui si rimanda per i dettagli (4). In sintesi, l'approccio diagnostico del tratto gastroenterico comprende l'esofagogastroduodenoscopia e la colonscopia nei maschi e nelle donne post-menopausa (GR, A), lo screening della malattia celiaca (GR, B), l'eradicazione dell'*Helicobacter pylori* (GR, C) - la cui infezione cronica, con meccanismo patogenetico non completamente chiarito, interferisce con la biodisponibilità del ferro dietetico - e l'indagine dell'intestino tenue mediante CE se l'anemia non è altrimenti giustificata e non viene corretta dopo almeno tre settimane di terapia marziale orale (GR, B).

È interessante notare che la determinazione del sangue occulto fecale è dichiarato inutile nell'approccio diagnostico (GR, B), anche se uno studio recente ha mostrato che la positività del dosaggio del sangue occulto fecale con metodica immunologica (FIT) in soggetti con sospetta emorragia digestiva oscura-occulta aumentava la probabilità di riscontrare lesioni clinicamente significative nel piccolo intestino (5).

In ogni modo, consensualmente anche alle linee-guida AGA, la CE è considerata la diagnostica di scelta nelle emorragie digestive oscure-occulte (6), con una resa diagnostica del 30-80%, una sensibilità e specificità rispettivamente dell'89% e 95% (7), essendo l'ampio range di resa diagnostica determinato dai criteri di selezione dei pazienti (la resa diagnostica correla con la severità dell'anemia) e dall'inclusione nei risultati dei vari studi dei cosiddetti reperti endoscopici P2, ovvero di lesioni equivocate per sanguinamento.

ANEMIA SIDEROPENICA E CAPSULA ENDOSCOPICA NEGATIVA

In letteratura pochi studi hanno affrontato l'outcome a medio e lungo termine dei pazienti con anemia sideropenica e/o emorragia digestiva oscura e CE negativa; si tratta di studi con rilevanti limitazioni metodologiche essendo di basso potere statistico, retrospettivi, provenienti da singolo Centro e comprendenti pazienti eterogenei che presentano sia emorragia digestiva oscura-manifesta, che oscura-occulta.

Viazis et al, studiando 96 pazienti, ha osservato una frequenza di risanguinamento globale del 31% con un follow-up mediano di 14 mesi, riportando una minor incidenza di risanguinamento nei pazienti con CE positiva successivamente trattati, rispetto ai pazienti con VCE negativa (8), dato confermato da altri, con follow-up più lungo (9). Un'ulteriore studio francese condotto su 35 pazienti ha mostrato una frequenza di risanguinamento nel 23% dei pazienti con un follow-up mediano di 15.9 mesi, ma con riscontro nel 50% di lesioni del tratto digestivo superiore ed inferiore sfuggite ad una precedente endoscopia (10). Complessivamente, questi studi sono poco informativi circa le strategie da adottare nei pazienti con anemia persistente e/o ricorrente, ma ci suggeriscono che una CE può essere vera negativa (nei casi di lesioni sfuggite alla precedente pan-endoscopia) o falsamente negativa, con una frequenza non trascurabile.

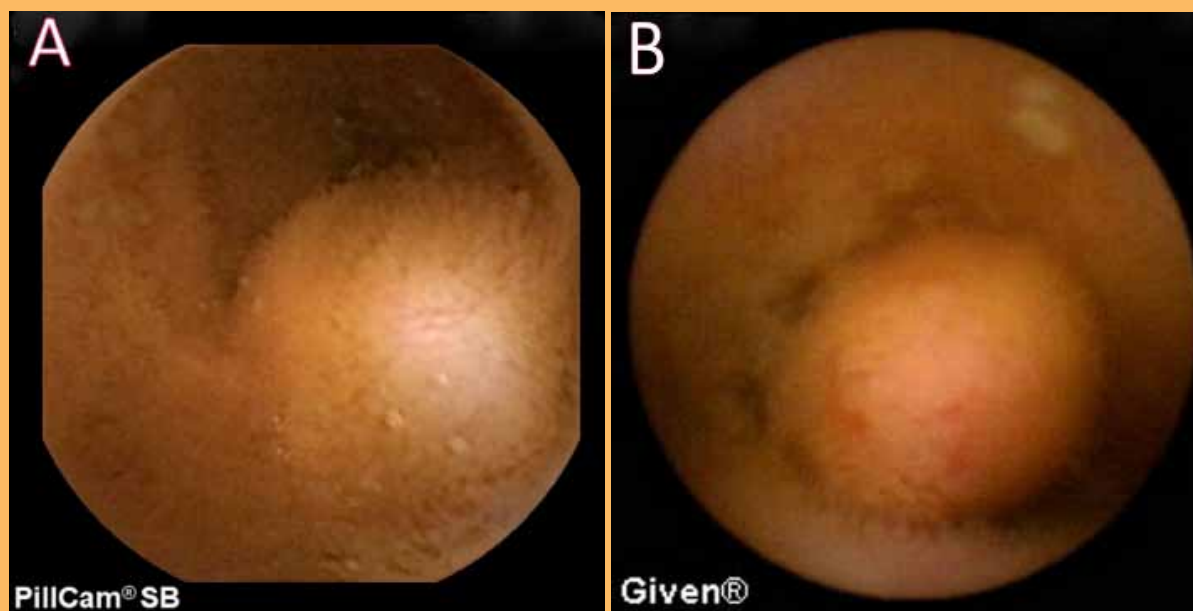
I falsi negativi della CE

La frequenza classicamente riportata di un esame completo del piccolo intestino alla CE è intorno all'80% anche se, probabilmente, il miglioramento tecnologico e la maggior durata delle batterie delle capsule di ultima generazione hanno elevato questa percentuale. I pazienti anziani, ospedalizzati, diabetici, sottoposti a pregressa chirurgia del piccolo intestino, che assumono farmaci interferenti col transito gastrointestinale, presentano una probabilità più elevata di esame incompleto (11,12).

Inoltre, una scadente preparazione intestinale può mascherare la presenza di lesioni clinicamente significative e, anche se manca un consenso sulla preparazione intestinale ottimale, una meta-analisi ha mostrato un miglioramento della resa diagnostica nei pazienti sottoposti a CE previo somministrazione di lassativi (13). Ancora, la presenza di lesioni, in particolare di masse, in sede retro e/o interplicale o il capovolgimento della capsula nel lume intestinale in sede di stenosi sono evenienze in grado di dare falsi negativi per lesioni significative con una frequenza stimata intorno al 20% (14).

In queste circostanze, la mancata progressione della

Figura 1: difficoltà diagnostica differenziale tra (A) bulge innocente e (B) massa sottomucosa (GIST)



capsula per più di 10 minuti durante la lettura del filmato-video deve insospettire l'endoscopista sulla possibilità di una di queste evenienze e suggerire ulteriori approfondimenti con metodiche radiologiche di imaging complementari (15). A questo proposito, uno studio retrospettivo della Mayo Clinic su 17 pazienti con documentata neoplasia del tenue sottoposti sia ad enterografia-TC che a CE, ha documentato una superiore sensibilità della metodica radiologica (94.1% vs 35.3%, $P=0.004$) (16). Infine, un'altra possibile ragione di CE falsamente negativa deriva dalla difficoltà nel differenziare una massa sottomucosa da un bulge innocente, quest'ultimo determinato da un'impronta estrinseca da un'ansa adiacente (**Figura 1**). Il nostro gruppo ha validato 4 criteri morfo-temporali, denominati SPICE (Smooth Protruding lesion Index on Capsule Endoscopy), generando un punteggio formulato (i) sulla durata superiore ai 10 minuti dell'immagine sospetta, (ii) sulla altezza della lesione superiore alla sua larghezza, (iii) sui margini netti della lesione rispetto alla mucosa circostante e (iv) sulla visualizzazione del lume durante il rilevamento della lesione; la presenza di almeno 3 di questi criteri aveva una sensibilità ed una specificità rispettivamente dell'83.3 % e dell'89.4 % per la presenza di una massa sottomucosa (GIST e neoplasie neuroendocrine) (17). In un prossimo futuro, l'ipotetica evoluzione del software di lettura con la possibilità di ricostruire immagini tridimensionali potrebbe essere di aiuto nell'interpretazione endoscopica di queste immagini equivocate (18), anche se i risultati preliminari più interessanti delle immagini tridimensionali sembrano

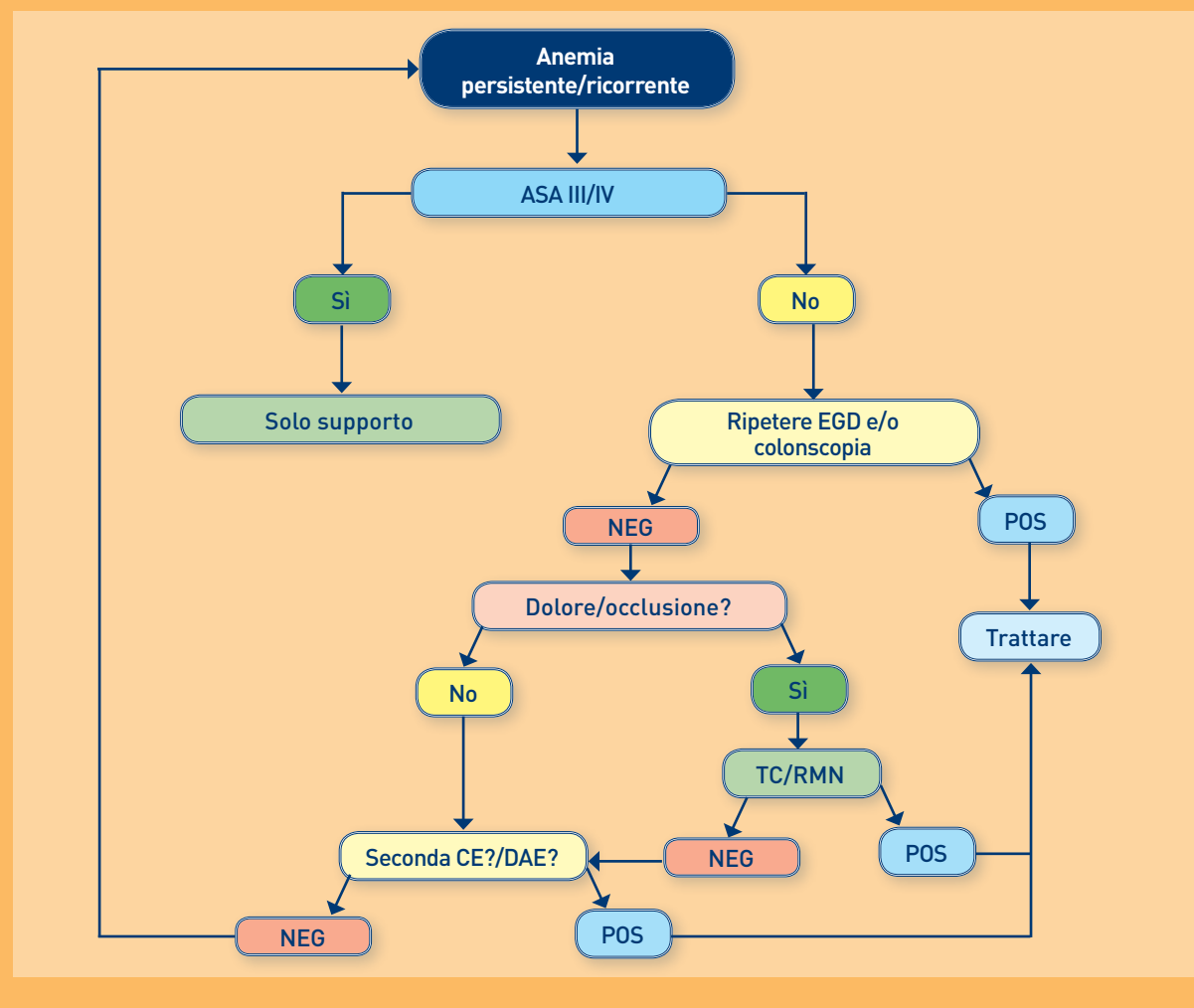
essere relativi alle lesioni piatte, piuttosto che a quelle protrudenti (Emanuele Rondonotti, comunicazione personale). Infine, la CE a visione laterale a 360°, recentemente approvata in Europa (Capsocam®, Capsovision Saratoga, U.S.), potrebbe avere un ruolo complementare in questo contesto (19).

RISANGUINAMENTO, COSA FARE?

Dai vari studi pubblicati, la frequenza di risanguinamento dopo una CE negativa è complessivamente del 5-35% e di fronte a questa eventualità, in particolare dopo una CE completa e di buona qualità, abbiamo più domande che risposte, mancando studi prospettici disegnati ad hoc. Le alternative a disposizione del clinico per affrontare questo difficile dilemma sono: (i) l'osservazione clinica con trattamento sostitutivo sintomatico, (ii) la ripetizione di esofagogastroduodenoscopia e colonscopia per ricerca di eventuali lesioni sfuggite alla prima indagine, (iii) l'esecuzione di una metodica radiologica ad alta definizione (entero-TC, entero-RMN), (iv) la ripetizione di una seconda CE, e (v) l'esecuzione di un'enteroscopia assistita da device (DAE) e intra-operatoria. La scelta deve tenere in considerazione principalmente l'età del paziente, la presenza di co-morbidità, il rischio anestesilogico, la severità dell'anemia, l'elevato fabbisogno trasfusionale, la presenza di sintomi come dolore addominale ed episodi anamnestici sub-occlusivi. Tra queste alternative ci sentiremmo di escludere l'enteroscopia intra-operatoria a fini diagnostici che, a nostro avviso, può avere ancora un

IMPLICAZIONI DIAGNOSTICHE NEI PAZIENTI CON ANEMIA SIDEROPENICA PERSISTENTE E VIDEOCAPSULA NEGATIVA

Figura 2: algoritmo diagnostico suggerito in caso di anemia sideropenica persistente e/o ricorrente e capsula endoscopica negativa



ruolo solamente nel contesto delle emorragie oscure-manifeste. I pazienti con insufficienza renale cronica, malattia di fegato terminale o comunque con rischio anestesiológico elevato sono più adatti ad una osservazione clinica con trattamento di supporto. Per l'elevata frequenza (10-50%) di lesioni sfuggite al primo approccio endoscopico, potrebbe esser raccomandata la ripetizione di un'esofagogastroduodenoscopia e di una colonscopia, soprattutto se le condizioni di pulizia intestinale di quest'ultima sono riferite scadenti.

La presenza di dolore addominale e/o di episodi sub-occlusivi potrebbe insospettire sulla presenza di una lesione a massa del tenue sfuggita alla CE e potrebbe essere indicata una metodica di imaging radiologica.

Anche la ripetizione di una CE potrebbe essere indicata, in particolare se vi è un cambiamento clinico dell'emorragia, da oscura-occulta ad oscura-manifesta e/o una caduta dei valori di emoglobina di almeno 4g/dL (20). L'opzione della DAE, avendo la potenzialità dell'opzione terapeutica, è attraente, anche se il favorevole profilo costo/efficacia è più chiaro nel contesto dell'emorragia oscura-manifesta (21). Tra i relativi svantaggi della DAE

nei confronti di una seconda CE consideriamo la sua invasività, una resa diagnostica sovrapponibile alla CE e la discreta concordanza con la CE con valori di k compresi tra 0.46 e 0.76 negli studi di agreement (22, 23). Sfortunatamente, non essendo stati condotti studi prospettici, randomizzati di confronto tra CE e DAE, non è agevole esprimere una scelta tra le due metodiche in questo contesto clinico e, pertanto, riteniamo che essa dovrà essere guidata dalla locale esperienza e disponibilità di mezzi.

La **Figura 2** riporta un algoritmo riassuntivo sull'approccio all'anemia sideropenica persistente e/o ricorrente e videocapsula negativa.

CONCLUSIONI

L'anemia sideropenica persistente e/o ricorrente dopo una CE negativa è una sfida diagnostica e un dilemma clinico. Può esser prevenuta selezionando accuratamente i pazienti da sottoporre a CE, includendo solo pazienti con anemia sideropenica vera, a rischio anestesiológico medio-basso, con bassa probabilità pre-test di fallimento e/o incompletezza dell'esame, dopo aver escluso le cause più frequenti

di anemia sideropenica, come la malattia celiaca e probabilmente l'infezione cronica da *Helicobacter pylori*. I falsi negativi della CE devono essere minimizzati sottoponendo i pazienti ad una preparazione intestinale, valutando attentamente quei tratti di filmato-video che presentano un'anormalità regionale del transito, considerando i criteri SPICE nell'evenienza di protrusioni lisce della mucosa, e richiedendo una metodica di imaging radiologica complementare nei casi dubbi. La miglior strategia diagnostica nei pazienti con anemia sideropenica persistente e/o ricorrente dopo una CE negativa deve essere ancora stabilita per l'assenza di studi comparativi, soprattutto tra CE e DAE, in questo contesto.

Corrispondenza

Carlo Maria Girelli

Servizio di Gastroenterologia ed Endoscopia Digestiva
A.O. "Ospedale di Circolo di Busto Arsizio"
Presidio Ospedaliero di Busto Arsizio
Via Arnaldo da Brescia, 1 - 21052 Busto Arsizio (VA)
Tel. + 39 0331 699261
Fax + 39 0331 699265
email: cargirel@vodafone.it

BIBLIOGRAFIA

1. WHO. Worldwide prevalence of anaemia. 1993-2005. WHO global database on anaemia. Geneva. World Health Organization, 2008.
2. Clark SF. Iron deficiency anemia: diagnosis and management. *Eur J Gastroenterol Hepatol* 2009;25:122-8.
3. Rockey DC, Cello JP. Evaluation of the gastrointestinal tract in patients with iron-deficiency anemia. *N Engl J Med* 1993;329:1691-5.
4. Goddard AF, James MW, McIntyre AS, Scott BB; **British Society of Gastroenterology. Guidelines for the management of iron deficiency anaemia.** *Gut* 2011;60:1309-16.
5. Levi Z, Gal E, Vilkin A, Chonen Y, Belfer RG, Fraser G, Niv Y. Fecal immunochemical test and small bowel lesions detected on capsule endoscopy: results of a prospective study in patients with obscure occult gastrointestinal bleeding. *Eur J Gastroenterol Hepatol* 2011;23:1024-8.
6. Raju GS, Gerson L, Das A, Lewis B; American Gastroenterological Association. American Gastroenterological Association (AGA) Institute technical review on obscure gastrointestinal bleeding. *Gastroenterology* 2007; 133: 1697-717.
7. Pennazio M, Santucci R, Rondonotti E, Abbiati C, Beccari G, Rossini FP, De Franchis R. Outcome of patients with obscure gastrointestinal bleeding after capsule endoscopy: report of 100 consecutive cases. *Gastroenterology* 2004;126:643-53.
8. Viazis N, Papaxoinis K, Theodoropoulos I, Sgouros S, Vlachogiannakos J, Pipis P, Markoglou C, Avgerinos A. Impact of capsule endoscopy in obscure small-bowel bleeding: defining strict diagnostic criteria for a favorable outcome. *Gastrointest Endosc* 2005;62:717-22.
9. Park JJ, Cheon JH, Kim HM, Park HS, Moon CM, Lee JH, Hong SP, Kim TI, Kim WH. Negative capsule endoscopy without subsequent enteroscopy does not predict lower long-term rebleeding rates in patients with obscure GI bleeding. *Gastrointest Endosc* 2010;71:990-7.
10. Lorenceau-Savale C, Ben-Soussan E, Ramirez S, Antonietti M, Lerebours E, Ducrotte P. Outcome of patients with obscure gastrointestinal bleeding after negative capsule endoscopy: results of one-year follow-up study. *Gastroenterol Clin Biol* 2010;34:606-11.
11. Girelli CM, Maiero S, Porta P, Cannizzaro R. Small bowel capsule endoscopy performance in octogenarians: a case-control study. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci* 2011;66:68-73.
12. Westerhof J, Weersma RK, Koornstra JJ. **Risk factors for incomplete small-bowel capsule endoscopy.** *Gastrointest Endosc* 2009;69:74-80.
13. Rokkas T, Papaxoinis K, Triantafyllou K, Pistolas D, Ladas SD. Does purgative preparation influence the diagnostic yield of small bowel video capsule endoscopy? A meta-analysis. *Am J Gastroenterol* 2009;104:219-27.
14. Lewis BS, Eisen GM, Friedman S. A pooled analysis to evaluate results of capsule endoscopy trials. *Endoscopy* 2005;37:960-5.
15. Tang SJ, Zanati S, Dubcenco E, Monkewich G, Arya N, Cirocco M, Kandel G, Kortan P, Haber GB, Marcon NE. Capsule endoscopy regional transit abnormality revisited. *Gastrointest Endosc* 2004; 60:1029-32.
16. Hakim FA, Alexander JA, Huprich JE, Grover M, Enders FT. CT-enterography may identify small bowel tumors not detected by capsule endoscopy: eight years experience at Mayo Clinic Rochester. *Dig Dis Sci* 2011;56:2914-9.
17. Girelli CM, Porta P, Colombo E, Lesinigo E, Bernasconi G. **Development of a novel index to discriminate bulge from mass on small-bowel capsule endoscopy.** *Gastrointest Endosc* 2011;74:1067-74.
18. Koulaouzidis A, Karargyris A. Three-dimensional image reconstruction in capsule endoscopy. *World J Gastroenterol* 2012;18:4086-90.
19. Fisher LR, Hasler WL. New vision in video capsule endoscopy: current status and future directions. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol* 2012;9:392-405.
20. Viazis N, Papaxoinis K, Vlachogiannakos J, Efthymiou A, Theodoropoulos I, Karamanolis DG. Is there a role for second-look capsule endoscopy in patients with obscure GI bleeding after a nondiagnostic first test? *Gastrointest Endosc* 2009;69:850-6.
21. Gerson L, Kamal A. Cost-effectiveness analysis of management strategies for obscure GI bleeding. *Gastrointest Endosc* 2008;68:920-36.
22. Marmo R, Rotondano G, Casetti T, Manes G, Chilovi F, Sprujevnik T, Bianco MA, Brancaccio ML, Imbesi V, Benvenuti S, Pennazio M. **Degree of concordance between double-balloon enteroscopy and capsule endoscopy in obscure gastrointestinal bleeding: a multicenter study.** *Endoscopy* 2009;41:587-92.
23. Fukumoto A, Tanaka S, Shishido T, Takemura Y, Oka S, Chayama K. Comparison of detectability of small-bowel lesions between capsule endoscopy and double-balloon endoscopy for patients with suspected small-bowel disease. *Gastrointest Endosc* 2009;69:857-65.