

Il sanguinamento oscuro gastrointestinale

Le innovazioni tecnologiche dell'ultimo decennio hanno permesso di migliorare la diagnosi nei pazienti con sanguinamento oscuro gastro-intestinale e di offrire loro nuove possibilità terapeutiche. Tale percorso diagnostico-terapeutico va però inquadrato ed ottimizzato per ciascun paziente, a seconda della presentazione clinica e del setting ospedaliero in cui ci si trova.

Alessandro Mussetto

Giovanna Venezia

Daniilo Consalvo

Angelo Milano

Dipartimento di Gastroenterologia e Malattie Metaboliche, Ospedale Santa Maria delle Croci di Ravenna

S.C. di Gastroenterologia ed Endoscopia Digestiva Azienda Ospedaliera S. Croce e Carle di Cuneo Delegato GLS<35 regione Sicilia

U. O. C. di Gastroenterologia ed Endoscopia Digestiva Ospedali Riuniti di Trieste Delegato GLS<35 regione Friuli Venezia Giulia

U.O.S.D. di Gastroenterologia ed Endoscopia Digestiva Ospedale Clinicizzato "SS. Annunziata" ASL Lanciano-Vasto, Chieti Università G. D'Annunzio Chieti-Pescara. Delegato GLS<35 regioni Abruzzo e Molise

Articolo Commissionato dal GLS<35

Revisione della Letteratura

> rassegna biennale

Introduzione

Il **Sanguinamento Gastro-intestinale Oscuro (OGIB)** è un sanguinamento a partenza gastro-enterica ed eziologia non nota che persiste o recidiva dopo una iniziale valutazione endoscopica negativa (comprendente sia gastroscopia che colonscopia). L'OGIB rende conto di circa il 5% di tutti i sanguinamenti digestivi e può essere classificato in:

- Sanguinamento oscuro-occulto, in presenza di anemia sideropenica e/o sangue occulto fecale persistentemente positivo ma in assenza di segni clinici di sanguinamento gastro-intestinale macroscopicamente visibile;
- Sanguinamento oscuro-manifesto, in presenza di sanguinamento macroscopicamente visibile che può manifestarsi come melena, ematochezia o ematemesi.

L'OGIB può a sua volta essere distinto in attivo o inattivo-pregresso a seconda che il sanguinamento sia in corso o risolto al momento della valutazione diagnostica iniziale (1,2).

In una percentuale che può raggiungere il 25% dei pazienti, le lesioni che si associano a sanguinamento oscuro sono localizzate nello stomaco, nell'esofago, nel duodeno o nel colon e non vengono identificate dalla valutazione endoscopica iniziale (2) (**tabella 1**).

In considerazione del significativo *miss rate iniziale* e della resa diagnostica attesa (35-75% in pazienti sottoposti a nuova gastroscopia e 6% in quelli sottoposti a seconda colonscopia), prima di procedere alla valutazione del piccolo intestino, potrebbe essere opportuno ripetere gastroscopia e/o colonscopia (1,2).

Nei pazienti con sanguinamento massivo e/o emodinamicamente instabili, non candidabili all'endoscopia, il primo *step* diagnostico è invece rappresentato dall'angiografia mesenterica (1,2) anche per le importanti possibilità terapeutiche che la tecnica offre, compresa l'embolizzazione mesenterica superselettiva.

tab. 1: le lesioni che si associano a sanguinamento oscuro. Modificato da (2)

Missed lesions del tratto GI superiore e inferiore	Lesioni del piccolo intestino
Lesioni del tratto GI superiore	< 40 anni
Erosioni di Cameron Varici del fondo gastrico Ulcere peptiche Angiodisplasie Lesioni di Dieulafoy Ectasie vascolari antrali (GAVE)	Neoplasie Diverticolo di Meckel Lesioni di Dieulafoy Malattia celiaca Malattia di Crohn
Lesioni del tratto GI inferiore	> 40 anni
Angiodisplasie Neoplasie	Angiodisplasie Enteropatia da FANS Malattia celiaca
	Rare
	Emobilia Emosucco pancreatico Fistola aorto-enterica

- **PillCam SB** (Given Imaging, Yoqneam, Israel);
- **MiroCam** (IntroMedic Co., Seoul, Republic of Korea);
- **EndoCapsule** (Olympus, Tokyo, Japan);
- **OMOM capsule endoscopy** (Jinshan Science and Technology Company, Chongqing, China).

Per quanto riguarda le indicazioni all'uso della CE, una recente revisione sistematica di *Liao e colleghi* (3) comprendente 227 articoli in lingua inglese e circa 23.000 procedure, conferma come il sanguinamento oscuro gastro-intestinale resti quella più frequente, presentandosi nel 66% dei casi. Le altre indicazioni sono la malattia di Crohn (10.4%), la celiachia (1.7%), la ricerca di lesioni neoplastiche (10.6%) e miscelanea di indicazioni minori (circa il 12%). Per quanto riguarda la capacità diagnostica della capsula nell'OGIB, essa raggiunge in questa revisione il 60.5%, riconoscendo come causa principale del sanguinamento oscuro le angiodisplasie (50% dei casi, vedi **figura 2**). Infine, l'articolo evidenziava un buon tasso di completamento dello studio del tenue (83.6%) ed un basso tasso di ritenzione della capsula (1.2%) nella popolazione di pazienti con OGIB. Recentemente è stato inoltre ribadito il ruolo e l'utilità della CE anche in pazienti con anemia sideropenica (IDA), in assenza di segni macroscopici di sanguinamento digestivo, e negatività di gastroscopia e colonoscopia. Nello studio condotto da *Riccioni e colleghi* (4), in cui venivano analizzati retrospettivamente i dati di 138 pazienti consecutivi sottoposti a CE per IDA, risultavano positivi per lesioni 91 studi su 138 (ancora una volta, le angiodisplasie erano il reperto più frequente, presentandosi in 51/91 casi). La completa risoluzione dell'anemia si osservava in oltre il 96% dei pazienti con positività della CE, dopo adeguato trattamento. Grande attenzione, negli ultimi anni, è stata dedicata ai pazienti con OGIB ed esame enterocapsulare negativo. Studi precedenti evidenziavano come i pazienti con OGIB e CE negativa avessero una bassa percentuale di probabilità di sanguinare nuovamente (tra il 6 e l'11%), mentre un recente studio condotto da *Park et al* (5) ha documentato come la negatività alla CE non assicurasse una bassa probabilità di sanguinamento nei pazienti che non ricevevano uno specifico trattamento dopo la capsula. Non si osservava infatti differenza statisticamente significativa nel tasso di ri-sanguinamento dei pazienti con CE positiva e quello dei pazienti con CE negativa (34.8% vs 35.7%, rispettivamente; P = 0.989). L'esecuzione di uno specifico trattamento (possibile in 11/23 pazienti con CE positiva e in 2/26 pazienti con CE negativa) diminuiva il rischio di ri-sanguinamento rispetto ai pazienti in cui non veniva intrapreso o non

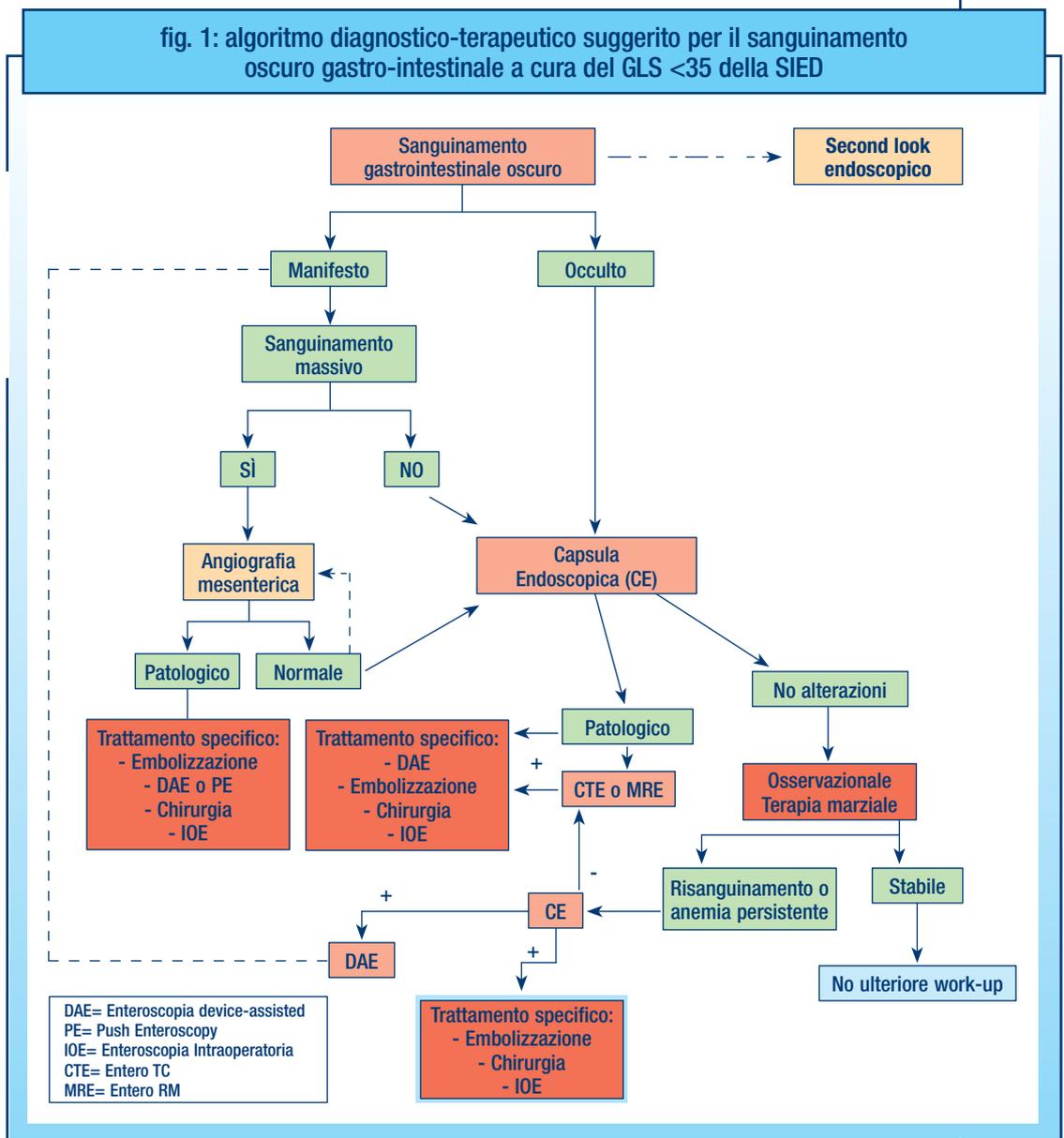
Nell'OGIB l'identificazione della sede e la definizione eziologica del sanguinamento rappresenta un importante challenge, anche per la difficoltà di un approccio terapeutico definitivo ed efficace. Per tale motivo il *work-up* diagnostico nella valutazione del piccolo intestino non può basarsi sull'applicazione di una singola tecnica o procedura ma in ogni singolo paziente dovrebbe essere definito dall'iniziale presentazione clinica, dal *setting* clinico, dall'*expertise* locale, dalla disponibilità delle singole tecnologie e dalla loro corretta integrazione. Questa revisione ha l'obiettivo di fornire un update della performance diagnostica e terapeutica delle tecniche endoscopiche e radiologiche disponibili per la valutazione dei pazienti con OGIB:

- la capsula endoscopica
- l'enteroscopia
- le tecniche radiologiche per lo studio del piccolo intestino.

Capsula endoscopica

La capsula endoscopica (CE) è stata introdotta all'inizio di questo secolo ed è ormai una metodologia ben affermata per quanto riguarda la valutazione dell'intero intestino tenue e delle patologie ad esso correlate; essa ha un ruolo centrale nell'algoritmo diagnostico del sanguinamento oscuro gastro-intestinale (**figura 1**). Per comprendere quanto sia diffuso il suo uso, basti pensare che una recente stima abbia evidenziato come più di un milione di capsule al mondo siano state ingerite da quando la tecnica è in uso e che più di 1.000 pubblicazioni in letteratura sono ad essa inerenti. Attualmente i sistemi videocapsulari in commercio sono 4, ed in particolare:

fig. 1: algoritmo diagnostico-terapeutico suggerito per il sanguinamento oscuro gastro-intestinale a cura del GLS <35 della SIED



era possibile alcun trattamento specifico (hazard ratio, 0.111; 95% CI, 0.013-0.980; P= 0.043). Sulla scorta di questi dati gli autori concludevano con l'indicazione ad uno stretto follow-up dei pazienti con CE negativa, suggerendo eventualmente in questa sottopopolazione un percorso diagnostico più aggressivo successivo alla CE, che preveda l'impiego anche di enteroscopia, con l'obiettivo di evitare il rischio di perdere lesioni significative ed un futuro, possibile, ri-sanguinamento.

Nel continuo dibattito per stabilire quale sia il modo migliore per investigare un paziente con OGIB si inserisce una recente metanalisi di *Teshima e colleghi* (6), in cui sono stati selezionati 10 studi comparativi tra CE ed **enteroscopia**

a doppio pallone (DBE) in pazienti con OGIB. La capacità diagnostica della CE è risultata essere 62%, quella del DBE 56%. Dato molto interessante, la capacità diagnostica dell'enteroscopia a doppio pallone raggiunge il 75% se preceduta da positività alla CE, mentre diminuisce fino al 27.5% se preceduta da capsula negativa. Questa metanalisi confermerebbe che l'algoritmo diagnostico dell'OGIB dovrebbe nella maggior parte dei casi prevedere una valutazione iniziale con CE e l'eventuale successivo impiego di enteroscopia CE-guided per l'ottimizzazione della sua performance diagnostico-terapeutica.

D'altronde, alla prossima generazione di capsula si chiede, da una parte, di aumentare la qualità delle immagini ed una più rapida scansione delle immagini ma dall'altra di possedere capacità diagnostiche maggiori e terapeutiche (biopsie, aspirazione di liquido, rilascio di farmaci) e possibilmente di poter essere controllata dall'esterno nel suo movimento.

fig. 2: angiodisplasia



Enteroscopia

L'endoscopia dell'intestino tenue, nonostante l'avvento della capsula endoscopica e di numerose metodiche di imaging, rimane a tutt'oggi l'unico esame strumentale che permette campionamenti biotici, polipectomie, emostasi, dilatazioni ed estrazione di corpi estranei.

Dal 1990 circa si è diffuso l'impiego della push-enteroscopia che, mediante endoscopi lunghi 220-250 cm e con l'ausilio di un overtube, ha permesso esplorazioni fino a 50-150 cm oltre il Treitz. In una recente analisi cumulativa degli studi disponibili in letteratura, la resa diagnostica di questa metodica è del 44%, la sensibilità del 45%, l'applicazione di un intervento terapeutico estremamente eterogenea e raggiungibile in una percentuale variabile dal 12% al 100% dei casi (7), l'arresto del sanguinamento ottenuto nel 27% all'85% dei casi.

Anche l'enteroscopia intraoperatoria (IOE) offre la possibilità di visualizzare l'intero tenue, ma attraverso una enterotomia del tenue, con una resa diagnostica del $76 \pm 9.7\%$, simile alla capsula endoscopica, a fronte di una mortalità del $5 \pm 6\%$ ed un sanguinamento ricorrente dal 12 al 60% dei casi (7).

Nel 2003 è stata introdotta negli Stati Uniti da *Yamamoto* l'**enteroscopia a doppio pallone**, caratterizzata dall'impiego di un enteroscopio e un overtube con, alle loro estremità distali, dei palloni, che consentono l'avanzamento dello strumento attraverso un meccanismo di "push and pull" e la insufflazione/desufflazione dei palloncini. La via d'accesso può essere sia orale (anterograda) che anale (retrograda) con durata media dell'indagine dai 50 ai 120 min. La resa diagnostica è del $67 \pm 14\%$ e l'enteroscopia è completa nel 14-86% dei casi a seconda degli studi. Il tasso di complicità è di 0.8-3% per i risanguinamenti e 0.2-1.2% per le perforazioni soprattutto nelle enteroscopie operative e di 0.2-0.3% per le pancreatiti da compressione della papilla (7).

Nel 2007 si sono diffuse l'**enteroscopia a singolo pallone (SBE)** e l'**enteroscopia a spirale**. La prima si avvale di un overtube con un unico pallone montato alla sua estremità ed avanzamento con tecnica "push and pull". La resa diagnostica è del 30-55% con studio completo del tenue nel 10-25% dei casi, per una durata media per singola procedura variabile dai 40 ai 90 minuti. La seconda prevede un enteroscopio ed un overtube lungo 118 cm, con, all'estremità distale, una spirale di 22 cm, e a quella prossimale un dispositivo di bloccaggio; l'avanzamento è guidato da un movimento orario e la fuoriuscita da un movimento antiorario. La resa diagnostica è del 24-33% con una profondità media di inserzione di 176-262 cm dal Treitz in un tempo di 26-39 min. Il tasso di complicità è dello 0.3% con 0.27% di perforazioni. Sono necessari ulteriori studi per una valutazione completa della procedura (7-9).

Ultimamente molta enfasi è stata posta sulla possibilità di impiego precoce dell'enteroscopia ("d'emergenza") nella valutazione dei pazienti con OGIB manifesto. Nello studio retrospettivo di *Monkemuller e colleghi* (10) era stato possibile giungere ad una diagnosi in 16/17 pazienti con OGIB che avevano eseguito DBE entro 24 ore dalla presentazione clinica; in 10 casi erano state eseguite terapie endoscopiche efficaci.

Tecniche radiologiche

Le tecniche radiologiche inizialmente utilizzate nello studio del piccolo intestino sono state l'enteroclistma ed il RX seriato del tenue. Esse tuttavia si sono mostrate poco utili sia nel caso di sospetta patologia neoplastica che nella malattia di Crohn o quando utilizzate nel paziente con OGIB. Infatti, lo RX seriato del tenue non raggiunge una percentuale diagnostica del 10% di lesioni clinicamente significative (11).

L'**enteroclistma-TC** e l'**enteroclisti-TC** sono due metodiche radiologiche sviluppate recentemente per lo studio della parete intestinale. In breve, la distensione intestinale ottenuta con introduzione di mezzo contrasto neutro enterale (es. acqua), per os o attraverso tubo naso-digiunale, insieme all'infusione di m.d.c. e.v. mette ben in risalto la parete intestinale che viene studiata mediante TC-multistrato ad alta risoluzione.

Sebbene tali metodiche radiologiche mostrino in assoluto un potere diagnostico inferiore alla CE in pazienti con OGIB esse offrono un valido aiuto sia nel distinguere tra bulging e lesione neoplastica, non sempre chiaramente differenziabili all'esame con videocapsula, sia nell'evidenziare lesioni misconosciute alla CE (12).

Un recente studio (13) retrospettivo in pazienti con OGIB ha mostrato un potere diagnostico dell'enteroclistma-TC 64-strati del 34% vs 53% della CE considerando tutte le lesioni. Inoltre la entero-TC evidenziava 2 neoplasie non rinvenute alla CE mentre ne escludeva altre 3 erroneamente diagnosticate con videocapsula. Gli autori sottolineavano pertanto sia la utilità della CE come esame di prima istanza nei pazienti con OGIB ma anche la complementarietà della entero-TC in caso di CE negativa o dubbia. La superiorità della entero-TC vs CE nella diagnosi delle neoplasie intramurali è stata anche confermata in un recente studio condotto su pazienti con anemia sideropenica (14).

Pur in assenza di definitivi ed esaustivi dati, tali iniziali risultati configurerebbero un ruolo della entero-TC nella diagnostica dell'OGIB. Infatti, vista la maggior frequenza delle lesioni mucose (es. angiodisplasie, erosioni, ulcere) quale causa di sanguinamento gastro-intestinale la CE è indubbiamente l'esame più sensibile. Di contro

le neoplasie del piccolo intestino, seppur rara causa di sanguinamento oscuro (3%-12%), sembrano essere la principale causa di sanguinamento in pazienti di età < 50 anni. Tale scenario sembrerebbe suggerire un maggior utilizzo della entero-TC in questa categoria di pazienti e comunque dopo CE risultata negativa o dubbia. Gli svantaggi relativi alla entero-TC sono l'esposizione del paziente a radiazioni, l'impossibilità di avere tempi di scansione sufficientemente lunghi (sanguinamenti intermittenti) e l'impossibilità di effettuare manovre terapeutiche. D'altra parte, un altro vantaggio è quello di ottenere con un solo esame anche una valutazione di tutti gli organi addominali, permettendo contemporaneamente di effettuare diagnosi e stadiazione della lesione utili per le terapie successive.

La angiografia-TC è simile per tecnica di esecuzione alla entero-TC ma con differenti fasi di scansione. Essa è rapida e semplice da eseguire in confronto alla angiografia classica verso cui mostra una maggiore sensibilità soprattutto per sanguinamenti a bassa portata (< 0.5mL/min) è risultata utile soprattutto nei sanguinamenti digestivi bassi e colici. Tuttavia, ad oggi, non sembra poter avere un ruolo nei sanguinamenti oscuri.

La scintigrafia con emazie marcate mostra una buona sensibilità per sanguinamenti di 0.1 mL/min. La possibilità di ottenere scansioni anche per tempi prolungati la rende molto utile nei sanguinamenti intermittenti, anche a bassa portata. Le caratteristiche intrinseche alla metodica la rendono però poco utile in caso di OGI B silente. Inoltre offre scarsa sensibilità nella definizione della sede e della causa del sanguinamento (15).

La Entero-RM è una metodica ad oggi ancora sperimentale maggiormente utilizzata nella valutazione della Malattia di Crohn e ancor più in ambiente pediatrico. Si attendono studi esaustivi per la sua applicabilità nell'OGIB anche alla luce dell'impiego di strumentazioni di nuova generazione (3 TI).

Conclusioni

Le nuove tecniche endoscopiche hanno migliorato la valutazione del piccolo intestino, potenziando le possibilità di diagnosi e terapia delle lesioni a potenziale emorragiparo. L'algoritmo diagnostico terapeutico del sanguinamento oscuro gastroenteriale si è arricchito enormemente, offrendo l'opportunità di gestire il paziente a seconda della sua presentazione clinica. Il futuro in questo campo promette ulteriore sviluppo in particolare nella tecnologia "senza fili".

Corrispondenza

Alessandro Mussetto
 Dipartimento di Gastroenterologia
 e Malattie Metaboliche
 Ospedale Santa Maria delle Croci
 Viale Randi, 5 - 48100 Ravenna
 Tel. + 39 0544 285554
 Fax + 39 0544 285325
 e-mail: alessandromussetto@gmail.com

Bibliografia

1. **The role of endoscopy in the management of obscure GI bleeding.** *Gastrointest Endoscopy* 2010;72(3):471-478.
2. Raju GS, Gerson L, Das A, Lewis B. American Gastroenterological Association. American Gastroenterological Association (AGA) Institute medical position statement on obscure gastrointestinal bleeding. *Gastroenterology* 2007;133:1697-1717.
3. **Liao Z, Gao R, Xu C, Li ZS. Indications and detection, completion, and retention rates of small-bowel capsule endoscopy: a systematic review.** *Gastrointest Endosc* 2010;71(2):280-6.
4. Riccioni ME, Urgesi R, Spada C. Unexplained iron deficiency anaemia: is it worthwhile to perform capsule endoscopy? *Digestive and Liver Disease* 2010;42:560-566.
5. Park JJ, Cheon JH, Kim HM et al. Negative capsule endoscopy without subsequent enteroscopy does not predict lower long-term rebleeding rates in patients with obscure GI bleeding. *Gastrointest Endosc.* 2010;71(6):990-7.
6. Teshima CW, Kuipers EJ, van Zanten SV, Mensink PB. Double balloon enteroscopy and capsule endoscopy for obscure gastrointestinal bleeding: an updated meta-analysis. *J Gastroenterol Hepatol* 2011;26:796-801.
7. Gerson LB. Outcomes associated with deep enteroscopy. *Gastrointest Endoscopy Clin N Am* 2009;19:481-96.
8. **Rockey DC. Occult and obscure gastrointestinal bleeding: causes and clinical management.** *Nat Rev Gastroenterol Hepatol* 2010;7:265-79.
9. **Leighton JA. The role of endoscopic imaging of the small bowel in clinical practice.** *The Am J Gastroenterol* 2011;106:27-36.
10. Mönkemüller K et al. A retrospective analysis of emergency DBE for small-bowel bleeding. *Endoscopy* 2009;41:715-17.
11. Singh V, Alexander JA. The evaluation and management of obscure and occult gastrointestinal bleeding. *Abdom Imaging* 2009 34:311-319.
12. Kamaoui I, De-Luca V, Ficarella S et al. Value of CT enteroclysis in suspected small-bowel carcinoid tumors. *Am J Roentgenol* 2010 194:629-633.
13. **Khalife S, Soyer P, Alatawi A et al. Obscure gastrointestinal bleeding: preliminary comparison of 64-section CT enteroclysis with video capsule endoscopy.** *Eur Radiol* 2011 21:79-86.
14. Milano A, Balatsinou C, Filippone A et al. A prospective evaluation of iron deficiency anemia in the GI endoscopy setting: role of standard endoscopy, videocapsule endoscopy, and CT-enteroclysis. *Gastrointest Endosc* 2011 May;73(5):1002-8.
15. Graça BM, Freire PA, Brito JB et al. Gastroenterologic and radiologic approach to obscure gastrointestinal bleeding: how, why, and when? *RadioGraphics* 2010;30:235-252.