

## Gastroenterologia: oggi e domani

Giorgio Dobrilla

**Riassunto.** Tra le attualità più significative in gastroenterologia, vanno certamente incluse la capsula endoscopica, la colonscopia virtuale o colografia virtuale e le nuove acquisizioni in tema di colite ischemica. Principali indicazioni all'uso della capsula endoscopica sono la diagnosi delle angiodisplasie e l'accertamento di lesioni sospette Crohn-correlate o tumorali, presenti soprattutto nel piccolo intestino. L'inconveniente principale è rappresentato dalla ritenzione della capsula causata da eventuali stenosi e dall'esaurirsi delle batterie prima che essa raggiunga la valvola ileocecale. Una possibile soluzione del primo inconveniente è il pre-uso di una capsula autodigeribile, grazie alla quale si può stabilire *a priori* se esistono tratti intestinali stenotici. Si sta anche affermando l'uso di una capsula adatta a valutare specificamente l'esofago.

La colografia virtuale costituisce una procedura promettente, non invasiva a differenza della colonscopia, nella diagnostica dei polipi e dei tumori del grosso intestino. Il suo specifico ruolo come metodo di screening, o per la valutazioni di pazienti con sintomi sospetti, è ancora oggetto di dibattito e deve essere meglio definito. Nel prossimo futuro è probabile che una toilette intestinale più agevole per il paziente, una migliore specifica esperienza degli esaminatori e prevedibili progressi nel tipo di software usato per la valutazione computerizzata, consentiranno di definire con precisione il potenziale diagnostico della procedura.

La colite ischemica rappresenta ancora una difficile sfida diagnostica e terapeutica per il gastroenterologo ed il chirurgo. Il suo pronto riconoscimento, almeno per quanto attiene alle meno frequenti lesioni gangrenose, si traduce in un significativo vantaggio terapeutico. A prescindere dagli aspetti diagnostici e terapeutici, recenti acquisizioni sono affiorate per quanto concerne la patogenesi della colite ischemica. Le informazioni forse più salienti si sono paradossalmente ottenute analizzando gli effetti collaterali degli antagonisti 5-HT<sub>3</sub> e degli agonisti 5-HT<sub>4</sub> impiegati nella terapia dei pazienti con sindrome dell'intestino irritabile.

**Parole chiave.** Angiodisplasie intestinali, capsula endoscopica, colite ischemica, colonscopia virtuale, polipi intestinali, tumori del grosso intestino.

**Summary.** *Gastroenterology: recent advances and perspectives.*

Among the significant current topics in gastroenterology, the endoscopic capsule, virtual colonography, and ischaemic colitis deserve special considerations. Main indications of the endoscopic capsule are the diagnosis of small intestinal (bleeding) angiodysplasias, Crohn's lesions and tumours. The main drawbacks are gastrointestinal blockage of the capsule due to stenosis and flat batteries before the capsule reaches the distal small intestine. Future advantages may stem from a wider pre-use of an autodigestible capsule capable of precautionarily excluding stenotic gastrointestinal segments and the pill-cam for the evaluation of the oesophagus. Virtual colonography is a promising and attractive non-invasive alternative for the detection of tumoral colonic lesions (polyps and cancers). Its specific role as a screening procedure or investigation of symptomatic patients has to be better established. In a near future development of patients-friendly bowel preparation, high standard level of the evaluators and advances in computed software should likely allow a better definition of its overall potential. Ischaemic colitis is still a very difficult proposition for gastroenterologists and surgeons from any point of view. Its prompt recognition is a very significant advantage for the therapy. In addition to the advances in diagnostics and therapy, recent data have been reported as far as the pathogenesis of ischaemic colitis is concerned. Useful information has paradoxically come from the side effects of the 5-HT<sub>3</sub> antagonists and 5-HT<sub>4</sub> agonists used in treatment of irritable bowel syndrome patients.

**Key words.** Intestinal angiodysplasias, endoscopic capsule, colonic lesions, ischaemic colitis, virtual colonography.

### Doveroso preambolo

Parecchi anni fa l'editore di un importante giornale scientifico era costretto ad ammettere che se per sbaglio il pacco contenente i lavori respinti fosse stato scambiato con quello dei lavori accettati da lui o dai referees, probabilmente non sarebbe successo niente di catastrofico. Inoltre, è destino di ogni scelta quello di lasciar fuori qualcosa che meritava invece di essere inclusa e viceversa. Questo richiamo per dire che nella scelta di alcuni argomenti d'attualità in gastroenterologia per festeggiare i sessant'anni di questa prestigiosa rivista, ho sicuramente fatto errori di omissione. Un errore legato pure all'inevitabile soggettivismo, allo spazio necessariamente limitato ed alla ricchezza delle problematiche di una disciplina così poliedrica come la gastroenterologia. Ben conscio di queste riserve autocritiche, **la scelta – alla fine – è caduta sulla videocapsula endoscopica, sulla colografia virtuale e sulla patologia ischemica del colon.**

### La videocapsula endoscopica

Da circa 5 anni la videocapsula endoscopica è entrata a far parte del bagaglio diagnostico di gastroenterologi, internisti e chirurghi<sup>1</sup>, dopo l'approvazione nel 2001 da parte della FDA. La videocapsula ha dimensioni piuttosto contenute (11x26 mm) e contiene una microtelecamera che trasmette immagini televisive ad un registratore fissato alla cintura del paziente. Il registratore è collegato ad un computer che consente di analizzare le immagini registrate. Solitamente inghiottita senza troppe difficoltà dalla maggioranza dei pazienti, la capsula, grazie ai normali movimenti peristaltici, transita lungo tutto il tubo digerente per essere poi espulsa con le feci entro 1-2 giorni. Tutto il canale alimentare è visualizzabile con la capsula, ma la visualizzazione è utile ed ottimale soltanto nell'intestino tenue e in questo ambito i gastroenterologi italiani hanno dato un contributo significativo<sup>2,3</sup>. In esofago, il tempo di transito è troppo breve e nello stomaco la permanenza della capsula è troppo variabile (minuti-ore), ciò che (pure a causa dell'ampiezza della cavità gastrica) rende aleatoria l'informazione ottenuta. Anche nel colon, in cui il diametro è maggiore di quello del tenue, e specialmente a causa della torbidità dovuta al contenuto fecale più o meno denso, la visualizzazione non può essere sistematica e soddisfacente, nonostante un'adeguata toilette intestinale. L'uso della videocapsula per valutare esofago, stomaco e colon non può quindi essere raccomandato e certamente essa non può sostituire né l'esofagogastroscoopia né la colonscopia. Nel tenue, invece, risultati attendibili si ottengono in più del 70% dei casi. Nella percentuale restante, uno dei motivi di insuccesso può essere l'esaurimento delle batterie della capsula prima che questa sia pervenuta in zona ileocecale. Come per il colon, anche nel tenue distale una certa torbidità del contenuto intestinale può causare immagini meno nitide.

La videocapsula endoscopica permette di visualizzare la mucosa in modo dettagliato, evidenziando i villi ed eventuali afte, ulcere, angioectasie, emorragie in atto, polipi e tumori, anche quando queste alterazioni non sono state individuate con i normali esami radiologici.



**La principale indicazione** all'impiego della videocapsula è in ogni modo rappresentata da un sospetto sanguinamento del tenue, la cui causa viene scoperta in circa il 70% dei pazienti esaminati. Si tratta per lo più di una o più angioectasie o, meno frequentemente, di una neoplasia o di una lesione rapportabile al morbo di Crohn. In una minoranza dei casi la fonte di sanguinamento non viene identificata. **Una seconda indicazione** è costituita dal sospetto di morbo di Crohn in soggetti con endoscopie e radiografie non dirimenti nei quali si registrano calo di peso, dolori addominali ed esami di laboratorio suggestivi di una base organica. **Una terza indicazione** può essere il sospetto di un tumore digiunoileale, tumore che risulta in effetti presente nel 7-8% degli esami effettuati con tale dispositivo. In questo caso, tuttavia, è quasi sempre impossibile differenziare il tumore benigno dal maligno. La malattia celiaca o un approfondimento semplicemente prudenziale in soggetti con sintomatologia intestinale non inquadrabile possono costituire un'altra indicazione all'uso della videocapsula endoscopica. Un maggiore impiego futuro del dispositivo può essere ipotizzato al fine di cogliere l'eventuale rigetto di un tenue trapiantato e per stabilire grado di attività ed estensione della malattia di Crohn. Una recentissima esperienza a conferma del potenziale diagnostico della videocapsula nei pazienti con patologia del tenue è stata riportata in uno studio bicentrico italiano<sup>4</sup>.

#### PROBLEMI NELL'USO DELLA VIDEOCAPSULA ENDOSCOPICA

Le complicazioni in corso d'uso della videocamera endoscopica sono infrequenti e solitamente non gravi.

In casistiche superiori a 100.000 soggetti esaminati non si è registrato alcun caso letale. Tuttavia, in circa un quarto dei pazienti sottoposti all'esame si va incontro a inconvenienti, quali transito rallentato della capsula con conseguente esaurimento delle batterie prima che la stessa raggiunga la valvola ileocecale, ritenzione della capsula per tempi prolungati a causa di ridotta peristalsi o di tratti intestinali stenotici.

In alcuni casi si è registrato anche il rigurgito della capsula dal duodeno nello stomaco. Se dopo una settimana circa la capsula risulta non escreta, anche in assenza di disturbi, è necessario eseguire un esame in bianco dell'addome. Anche se in meno dell'1% degli esami, è comunque necessario rimuovere chirurgicamente il dispositivo<sup>5</sup>.

L'esperienza relativamente limitata con la videocapsula endoscopica nella maggioranza dei Centri che la usano fa sì che non manchino problemi interpretativi, ma le dimensioni di questa possibile misinterpretazione non sono ben definite. Difficile risulta, ad esempio, il riconoscimento di masse sottomuose e altrettanto non agevole è stabilire se alle lesioni "red spot" eventualmente visualizzate debba attribuirsi un significato clinico. È pure impossibile attuare un prelievo biotico.

#### E DOMANI?



Possibili futuri accorgimenti migliorativi sono l'uso di una videocapsula pilota in grado di autodigerirsi e di una videocapsula modificata in modo peculiare per la visualizzazione dell'esofago.

Si tratta – nel primo caso – di una capsula "finta", delle dimensioni identiche a quella vera che, però, se trattenuta a livello di un tratto stenotico non previsto, si dissolve nel giro di qualche giorno, mentre si elimina normalmente se il transito intestinale non è ostacolato. L'uso di questa capsula come "test di pervietà" potrà diffondersi e precedere l'introduzione della vera videocapsula per evitare il rischio di occlusione e di intervento chirurgico, in particolare nella valutazione di pazienti con morbo di Crohn.

**La videocapsula specifica per l'esofago** ("pill cam", approvata dal FDA nel novembre 2004) progettata specialmente ma non solo per pazienti con patologia da reflusso gastroesofageo, è una semplificazione della precedente (batterie e registratore riuniti assieme) che si propone di ottimizzare la visualizzazione dell'esofago con minore disagio per il paziente. Recentissima è la segnalazione di uno studio comparativo con pill cam *versus* esofagoscopia convenzionale dimostrante i vantaggi della capsula<sup>6</sup>. In 15 minuti l'esame potrebbe essere eseguito anche nell'ambulatorio del medico. L'impatto di questo esame, attuato anche da non specialisti, non è al momento quantificabile, ma certamente l'esperienza dell'esaminatore è ritenuta un elemento cruciale dall'American Society of Gastrointestinal Endoscopy<sup>7</sup>.

#### Bibliografia

1. Lewis B, Swain P. Capsule endoscopy in the evaluation of patients with suspected small intestinal bleeding, a blinded analysis: the results of the first clinical trial. *Gastrointestinal Endoscopy* 2001; 53: AB70.
2. Costamagna G, Shah SK, Riccioni ME, et al. A prospective trial comparing small bowel radiographs and

video capsule endoscopy for suspected small bowel disease. *Gastroenterology* 2002; 123: 999-1005.

3. Pennazio M, Santucci R, Rondonotti E, et al. Outcome of patients with obscure gastrointestinal bleeding after capsule endoscopy: report of 100 consecutive cases. *Gastroenterology* 2004; 126: 643-53.
4. Sturniolo GC, Di Leo V, Vettorato MG, et al. Small bowel exploration by wireless capsule endoscopy: results from 314 procedures. *Am J Med* 2006; 119: 341-7.
5. Cave DR. Capsule endoscopy. In: Spechler ST, ed. *AGA Postgraduate Course* 2005 (14-15 May): 297-303.
6. Eisen GM, Eliakim R, Zaman A, et al. The accuracy of PillCam ESO capsule endoscopy versus conventional upper endoscopy for the diagnosis esophageal varices: a prospective three center pilot study. *Endoscopy* 2006; 38: 1-5.
7. American Society for Gastrointestinal Endoscopy. ASGE guideline: guidelines for credentialing and grantig privileges for capsule endoscopy. *Gastrointestinal Endosc* 2005; 61: 503-5.

#### Colonscopia virtuale e cancro del colon

Il cancro coloretale (CCR) è la seconda causa di morte in Europa. La prevalenza di questo tumore, raro sotto i 45 anni, cresce con il progredire dell'età; ciò che ha determinato la progettazione di politiche di screening a partire dai 50 anni al fine di individuare il più precocemente possibile il CCR e, ancor più, la lesione che nella stragrande maggioranza dei casi ne rappresenta il presupposto.



La sequenza polipo-cancro è infatti ormai ben documentata e per questo la polipectomia è considerata una strategia preventiva essenziale.

La degenerazione maligna del polipo varia sensibilmente a seconda della grandezza del polipo e della sua caratteristica istologica, mentre la sopravvivenza a 5 anni dei pazienti con CCR varia a seconda del grado di interessamento della parete intestinale. Per tumori confinati alla parete, infatti, la sopravvivenza a 5 anni può essere anche del 90%, mentre in fase di metastatizzazione essa è inferiore al 5%. Anche su questa base, l'opportunità di uno screening che miri alla massima precocità di individuazione di polipi e CCR si propone con forza. **In effetti il CCR, proprio per i motivi appena accennati, è un tumore che si presta molto ad una politica di screening (tabella 1 a pagina seguente).**

In base a questi presupposti, ogni procedura di screening che risulti altamente affidabile e minimamente invasiva solleva interesse giustificato. Quanto più semplice risulta infatti un test diagnostico tanto più plausibile è l'accettazione da parte dei pazienti e, in definitiva, il successo concreto di uno screening. Questo è uno dei motivi di interesse per la cosiddetta **colonscopia virtuale** (CV) descritta per la prima volta da Vining nel 1996<sup>1</sup>.

Questa tecnica consente di ottenere una immagine computer-simulata del lume del colon adeguatamente disteso mediante insufflazione di aria. La tecnica si avvale di una spirale o di una risonanza magnetica TC le cui "sezioni" di pochi mm, grazie a un sofisticato software, vengono "processate" fino a fornire una immagine complessiva tridimensionale (e da qualsiasi angolatura) del colon.

Tabella 1. - *Fattori a favore di una politica di screening per la prevenzione del cancro coloretale.*

- Alta prevalenza e incidenza del tumore
- Intervallo temporale molto ampio perché un polipo cresce e degenera in cancro
- Agevole rimozione in tempo reale del polipo individuato per via endoscopica
- Agevole ripetitività di periodici controlli endoscopici eventualmente necessari
- Significativo guadagno in sopravvivenza quando la individuazione del polipo è precoce
- Buona accettazione dell'esame anche da parte di soggetti ultracinquantenni asintomatici, quando informati debitamente dei possibili vantaggi dello screening

#### PREPARAZIONE DEI PAZIENTI

La toilette del colon deve essere ottimale anche per il paziente candidato alla colonscopia virtuale. Residui fecali o di qualsiasi altra natura possono infatti essere scambiati per polipi e questo è un rischio che va ridotto al minimo, perché un risultato dubbio comporterebbe l'attuazione di una colonscopia di fatto non necessaria e di una seconda toilette intestinale assai poco gradita per il paziente. Alcuni Centri utilizzano strategie per differenziare i residui fecali dai polipi quali l'iniezione di un mezzo di contrasto (le feci non vanno soggette ad enhancement), analisi densitometriche o mezzi di contrasto assunti oralmente. L'insufflazione è necessaria, ma se è eccessiva o troppo rapida l'aria può risalire anche nel tenue, ciò che, poi, ostacola in qualche misura la visualizzazione virtuale del colon. Gli esaminatori usano abitualmente variare la posizione del paziente da supina a prona per favorire una diversa distribuzione di gas e liquidi eventuali e per facilitare così la individuazione di lesioni polipose che – ovviamente – restano fisse. Diverse possono essere le tec-

niche di scansione e di acquisizione dei dati<sup>2,3</sup>; ciò che contribuisce alla variabilità dei risultati ottenuti dai vari Centri. Altri fattori di variabilità sono rappresentati dal tipo di popolazione testata e dall'esperienza dell'esaminatore, che per la colonscopia virtuale è un fattore particolarmente importante.

**L'indice di gradimento del paziente è molto variabile:** alcuni pazienti si dichiarano meno disturbati dalla CV, mentre altri preferiscono la colonscopia. La maggioranza tuttavia confessa che il disagio è pressappoco equivalente<sup>4</sup>. Nell'intento di migliorare l'accettabilità del paziente, non mancano tentativi di attuare una CV senza preparazione preliminare. In questo caso, viene aggiunto a ciascuno dei 5 pasti principali del soggetto un mezzo di contrasto (gastrografin, bario diluito) a partire dalle 48 ore precedenti l'esame, per poter discriminare tra residui fecali e mucosa circostante anche con l'aiuto di tecniche di sottrazione digitale.

#### VALUTAZIONI COMPARATIVE

L'elemento più saliente è la notevole eterogeneità dei dati desumibili dagli studi pubblicati riguardanti il confronto tra colonscopia virtuale e colonscopia convenzionale assunta come gold standard (tabella 2).

Mentre la specificità (risultati negativi in soggetti senza polipi del grosso intestino) risulta non brillante solo in qualche trial e solo per polipi inferiori ai 6 mm di diametro, la sensibilità (risultati positivi in soggetti con polipi) mostra una variabilità notevole e talora sconcertante, sia tra i diversi studi, sia nello stesso studio tra diversi esaminatori.

Tabella 2. - *Sensibilità e specificità della colonscopia virtuale nei più importanti studi comparativi.*

Studio	N° adulti	Sensibilità	Specificità	Dimensioni polipo
1 <sup>5</sup>	A rischio medio: 1223	96%	88%	≥1 cm
2 <sup>6</sup>	A rischio medio: 703	33-73% 35-57%	95-98% 86-95%	≥1 cm 5-9 mm
3 <sup>7</sup>	A rischio medio: 205	62% 84% 90%	71% 83% 95%	<6 mm >6 mm ≥1 cm
4 <sup>8</sup>	A rischio medio: 600	39% 55%	91%	<1 cm >1 cm
5 <sup>9</sup> (metanalisi)	A rischio medio: 6393	48% 85%	92% 97%	<6 mm >9 mm
6 <sup>10</sup>	Ad alto rischio	59%		Varie
7 <sup>11</sup>	249	84%	92%	
8 <sup>12</sup> senza pulizia intest.	203	90%	92%	≥0,8 mm
9 <sup>13</sup>	107 a rischio avanzato	36,1% 57,1% 71,4%	93% 96,8% 99%	<6 mm ≥6 mm ≥10 mm

In alcuni trial si può notare come la sensibilità sia poi scadente in assoluto, con falsi negativi che superano anche il 50%. Vi sono tuttavia anche segnalazioni di polipi o cancri sfuggiti alla colonscopia e “recuperati” dalla CV e la percentuale di queste “missed lesions” è del 12% in alcune esperienze<sup>14</sup>, una cifra superiore a quella calcolata confrontando due successive colonscopie. Mentre per alcuni gruppi la resa diagnostica è piuttosto equivalente<sup>5</sup>, per altri<sup>8</sup> la grande variabilità tra Centri non migliora con l’ampliamento del trial e col progredire dell’esperienza, per cui sarebbe in definitiva sconsigliabile il ricorso routinario alla CV come politica di screening per la prevenzione del cancro coloretale<sup>15</sup>. Anche nei pazienti a più alto rischio di CCR (storia personale o familiare di polipi o di CCR) la situazione è la stessa e pure in questi i polipi più piccoli e quelli sessili sfuggono più facilmente alla CV.

#### E DOMANI?

Una recente esperienza suggerisce che l’eterogeneità dei risultati pubblicati si ridurrebbe sensibilmente con alcune innovazioni e alcuni accorgimenti tecnici che potrebbero rendere adatta la CV anche a programmi di screening<sup>16</sup>.



Gli accorgimenti consisterebbero soprattutto nell’uso di più sofisticati software che consentono una visualizzazione diretta tridimensionale del polipo, nell’uso costante del mezzo di contrasto (bario diluito, gastrografin).

Altri fattori in grado di influenzare la precisione e/o l’interpretabilità della CV sono la cecità degli esaminatori, l’uso esclusivo di uno scanner “multidetector” capace di migliorare la risoluzione, la preparazione specifica del radiologo, la sua capacità e predisposizione all’aggiornamento tecnico continuo, la buona intesa tra radiologi. Infine, quando si confrontano i principali studi al riguardo, sarebbe consigliabile “collocarli in sequenza cronologica” in quanto i progressi della tecnica sono incessanti e l’eterogenea efficacia e precisione che mostra di avere la CV in parte potrebbe dipendere dalle diverse caratteristiche procedurali.

#### ANALISI DEI COSTI

##### E DEL RAPPORTO COSTO-EFFICACIA

Per quanto riguarda la CV, le valutazioni sono piuttosto incerte. Qualche rapporto<sup>17</sup> ne sottolinea il maggior costo complessivo, in quanto parte non trascurabile dei soggetti analizzati dovranno essere successivamente sottoposti a colonscopia. In definitiva, a meno che in futuro non si dimostri un significativo vantaggio della CV, per la maggioranza degli esperti le preferenze come test di screening, anche sotto il profilo dei costi, dovrebbero rimanere sulla colonscopia convenzionale (tabella 3).

Tabella 3. - *Perplexità circa l’uso della colonscopia virtuale come procedura di screening nella prevenzione del cancro coloretale.*

- Mancata standardizzazione della tecnica di attuazione della CV.
- L’esperienza di chi effettua e interpreta i risultati della CV è molto variabile.
- Anche le dimensioni del polipo evidenziato con la CV in base alle quali progettare una successiva colonscopia non sono state standardizzate.
- Attuare una colonscopia subito dopo una CV richiede un’organizzazione molto efficiente. In mancanza di questa, il candidato va sottoposto per due volte alla poco gradita toilette pre-esame.
- La CV attuata con la TC (e non con la RM) espone il soggetto ad un non trascurabile rischio radiologico che, in caso di ripetuti controlli, diverrebbe inappropriato.
- La CV rivela non di rado – casualmente – alterazioni extracoloniche che, se da un lato, possono favorire il riconoscimento precoce di patologie non sospettate, dall’altro possono indurre approfondimenti che potrebbero risultare di nessuna rilevanza ed il rapporto tra queste due evenienze non è chiaramente stabilito.
- Non è inequivocabilmente dimostrata sino ad oggi l’efficacia della CV come test di screening. È infatti discutibile il “trasferimento d’efficacia” automatico dalla endoscopia alla CV solo per il fatto che in alcuni trial comparativi la capacità di identificare un polipo si è dimostrata equivalente. È tuttavia possibile, ma deve essere comprovato, che la CV si riveli un test utile in sottogruppi di pazienti (per esempio nei soggetti a rischio maggiore).
- Non va infine trascurato che la stessa colonscopia convenzionale, considerata a tutt’oggi il gold standard, possa ulteriormente guadagnare in sensibilità e specificità grazie a tecniche innovative o aggiuntive (magnificazione, cromoendoscopia).

Nonostante le considerazioni di cui sopra, c’è chi ritiene che la riduzione delle colonscopie consentita da una preliminare buona colonscopia virtuale può essere invece molto consistente<sup>18</sup>.

#### CONCLUSIONE

La colonscopia virtuale costituisce un interessante progresso nella diagnostica per immagini del grosso intestino, contrassegnata dall’indiscutibile vantaggio di essere una tecnica non invasiva. Tuttavia, la preparazione del paziente, sostanzialmente non diversa da quella attuata dai pazienti candidati al clisma opaco a doppio contrasto e alla colonscopia convenzionale, e l’impossibilità di prelievi biotipici o di asportazione di eventuali lesioni rappresentano una concreta limitazione. Ne consegue che, in considerazione delle perplessità riassunte in tabella 3, al momento non sembra opportuno suggerire l’uso della CV come test di screening per la prevenzione del CCR<sup>19</sup>. La CV appare, invece, preziosa nei casi in cui la colonscopia non può essere attuata per intolleranza del paziente, per difficoltà di ordine tecnico o per la presenza di un tumore ostruente<sup>20</sup>.

Tuttavia, specie in questa eventualità, la CV può essere penalizzata da possibili perforazioni<sup>21,22</sup>, di cui è bene tenere conto.



In attesa dunque di una migliore definizione dell'impatto pratico della CV, andrà posta attenzione anche alla maggiore efficacia di più recenti test di ordine biochimico, tra i quali, *in primis*, i più recenti test per il sangue occulto (Hemocult Sensa ed Heme-Select) e l'analisi del DNA fecale<sup>15</sup>.

Di queste prospettive nell'ambito dello screening per il cancro coloretale si tratta ampiamente in una recente completa rassegna<sup>23</sup>. Va tuttavia tenuto presente che il sanguinamento sia di polipi che di CCR è comunque un fenomeno assai spesso intermittente, ciò che costituisce comunque un limite molto importante per questi test non-invasivi a prescindere dalla loro sensibilità e specificità<sup>24</sup>. Inoltre, in una revisione del 2006 ad opera di Moayyedi e Achkar, il reale impatto della ricerca del sangue occulto come test di screening per il cancro coloretale viene messo in discussione e si auspica una rivalutazione del suo ruolo, dato che la riduzione in mortalità risulta piuttosto incerta<sup>25</sup>.

#### Bibliografia

1. Vining DJ. Virtual endoscopy: is it a reality? *Radiology* 1996; 200: 30-1.
2. Kay CL, Evangelou HA. A review of the technical and clinical aspects of virtual colonoscopy. *Endoscopy* 1996; 28: 768-75.
3. Royster AP, Gupta AK, Fenlon HM, et al. Virtual colonoscopy: current status and future implications. *Acad Radiol* 1998; 5: 282-8.
4. Gluecker TM. Colorectal cancer screening with colonography, colonoscopy, and double contrast enema examination: prospective assessment of patient perceptions and preferences. *Radiology* 2003; 227: 378-84.
5. Pickhardt PJ, Choi JR. Computed tomographic virtual colonoscopy to screen for colorectal neoplasia in asymptomatic adults. *NEJM* 2003; 349: 2191-200.
6. Pineau BC, Paskett ED, Chen GL, et al. Virtual colonoscopy using oral contrast compared with colonoscopy for the detection of patients with colorectal polyps. *Gastroenterology* 2003; 125: 304-10.
7. Johnson CD, Harmsen WS, Wilson LA, et al. Prospective blinded evaluation of computed tomographic colonography for screen detection of colorectal polyps. *Gastroenterology* 2003; 125: 311-9.
8. Cotton PB, Durkalski VL, Pineau BC, et al. Computed tomographic colonography (virtual colonoscopy): a multicenter comparison with standard colonoscopy for detection of colorectal neoplasia. *JAMA* 2004; 291: 1713-9.
9. Mulhall BP, Veerappan GR, Jackson JL. Meta-analysis computed tomographic colonography. *Ann Intern Med* 2005; 142: 635-50.
10. Rockey DC, Paulson E, Niedzwiecki D, et al. Analysis of air contrast barium enema, computed tomographic colonography, and colonoscopy: prospective comparison. *Lancet* 2005; 365: 305-11.

11. van Gelder RE, Nio CH, Florie J, et al. Computed tomographic colonography compared with colonoscopy in patients at increased risk for colorectal cancer. *Gastroenterology* 2004; 127: 41-8.
12. Iannaccone R, Laghi A, Ctalano C, et al. Computed tomographic colonography without cathartic preparation for the detection of colorectal polyps. *Gastroenterology* 2004; 127: 1300-11.
13. Regge D. Servizio di Radiologia-IRCC, Candiolo (Torino). Comunicazione personale 2006, per il cortese tramite del prof. Giovanni Gandini, Università di Torino
14. Pickhardt PJ, Nugent PA, Mysliwiec PA, et al. Location of adenomas missed by optical colonoscopy. *Ann Intern Med* 2004; 141: 352-9.
15. Labianca R, Beretta GD, Mosconi L, et al. Colorectal cancer: screening. *Ann Oncol* 2005; 16 (S2): 127-132.
16. Pickhardt PJ. Virtual colonoscopy: the radiologist's perspective. In Spechler ST, ed. *AGA Postgraduate Course* 2005 (May 14-15): 305-7.
17. Ladabaum U, Song K, Fendrick AM. Colorectal neoplasia screening with virtual colonoscopy: when, at what cost, and with national impact? *Clin Gastroenterol Hepatol* 2004; 2: 554-63.
18. Hur C, Gazelle GS, Zalis ME, et al. An analysis of the potential impact of computed tomographic colonography (virtual colonoscopy) on colonoscopy demand. *Gastroenterology* 2004; 127: 1312-21.
19. Imperiale TF. Can computed tomographic colonography become a "good" screening test? *Ann Intern Med* 2005; 142: 669-70.
20. Fenlon HM, McAneny DB, Nunes DP, et al. Occlusive colon carcinoma: virtual colonoscopy in the preoperative evaluation of the proximal colon. *Radiology* 1999; 210: 423-8.
21. Kamar M, Portnoy O, Bar-Dayyan A, et al. Actual colonic perforation in virtual colonoscopy: report of a case. *Dis Colon Rectum* 2004; 47: 1242-44.
22. Coady-Fariborzian L, Angel P, Procaccino IA, et al. Perforated colon secondary to virtual colonoscopy: report of a case. *Dis Colon Rectum* 2004; 47: 1247-9.
23. Flechter RH. Screening for colorectal cancer. In: Rose BD. *UpToDate* 13.3, Wellesley, 2006.
24. Dobrilla G, Benvenuti S. Vecchi problemi e recenti acquisizioni in tema di screening per il cancro coloretale. *Gastroenterology International* 1994; 5: 79-87.
25. Moayyedi P, Achkar E. Does fecal occult blood testing really reduce mortality? A reanalysis of systematic review data. *Am J Gastroenterol* 2006; 101: 380-4.

#### Colite ischemica: recenti acquisizioni etiopatogenetiche

**La ischemia del colon**, impropriamente ma comunemente indicata con il termine di colite ischemica (CI), è un'ischemia mesenterica più frequente di quella del tenue. Ne sono prevalentemente affetti i soggetti anziani. La CI è un evento transitorio o ricorrente a risoluzione spontanea in più dell'80% dei pazienti, ma nei restanti si registrano alcune sequele croniche (stenosi, colite segmentaria) e in pochi casi anche una gangrena potenzialmente letale. Le cause riconosciute di CI sono più di una (tabella 1, a pagina seguente), ma non di rado qualcuna rimane ipotetica.

Tabella 1. - Fattori etiopatogenetici di colite ischemica.

- Trombosi arteriosa mesenterica (stati ipercoagulativi, compressioni varie).
- Trombosi venosa mesenterica (stati ipercoagulativi, flebite, ipertensione portale).
- Malattie dei piccoli vasi (diabete, vasculiti varie, anticorpi antifosfolipidi, amiloidosi, radioterapie).
- Shock (anafilassi, scompenso cardiaco, emodialisi).
- Cause meccaniche (emboli, aderenze, ernia strozzata, prolasso rettale, fecaloma).
- Cause iatrogeniche (legatura della arteria mesenterica in corso di colectomia, ricostruzione aortica, trapianto renale).
- Farmaci (aloseptron, tegaserod, sumatriptan, estrogeni, diuretici, digitale, statine).
- Varie (viaggi aerei, protratti esercizi fisici, disidratazione).

Il quadro clinico varia a seconda dell'estensione e dalla durata dell'ischemia. Nella fase più acuta immediatamente successiva alla ipoperfusione/occlusione vascolare il paziente avverte dolori addominali più o meno intensi (meno forti di quelli che caratterizzano l'ischemia del tenue) con scariche di feci molli e/o sangue rosso vivo. La perdita ematica è modesta e non richiede solitamente trattamento trasfusionale. In più dell'80% dei pazienti le lesioni sono confinate alla mucosa/sottomucosa e la situazione si risolve spontaneamente. Subito dopo la fase acuta si registra una fase paralitica in cui cessano le scariche e l'ascoltazione dell'addome risulta muta per l'assenza di peristalsi. Solo in una minoranza l'ischemia è così grave da determinare gangrena, disidratazione, acidosi e shock e il paziente si salva solo con un pronto intervento chirurgico. In questa minoranza di pazienti, i dolori addominali associati ad alti livelli di CPK, LDH amilasi insieme con leucocitosi e acidosi metabolica fanno sospettare un infarto intestinale.

#### RICHIAMI DI FISILOGIA

Il colon è un bersaglio privilegiato dell'ischemia intestinale perché, già di base, il grosso intestino ha il più basso tasso di irrorazione sanguigna per grammo tra tutti gli altri organi gastrointestinali, irrorazione che risulta inoltre molto sensibile a una serie di variazioni fisiologiche. Anche sotto il profilo anatomico il plesso microvascolare del colon è meno sviluppato di quello del tenue. La circolazione splancnica assorbe circa 1/5 e rispettivamente 1/3 dell'output cardiaco, a seconda della fase di digiuno o postprandiale. L'estrazione di ossigeno è relativamente bassa benché risulti aumentare in caso di ipoperfusione. Perché si realizzi un'ischemia con conseguenze cliniche<sup>1</sup>, il flusso ematico intestinale deve ridursi del 50%. Basta un'ora di ipossia perché si sviluppino lesioni mucosali superficiali, mentre per lo sviluppo di una necrosi mucosale e di un infarto transmurale l'ischemia deve persistere per 8-16 ore<sup>2</sup>.

Il vasospasmo, che determina l'ischemia o vi concorre sicuramente, è un evento cui i vasi splancnici vanno incontro molto facilmente, come dimostra la vivace risposta a numerosi composti vasoattivi<sup>3</sup>. Infine, ogni situazione in grado di ridurre il volume ematico (disidratazione, scompenso cardiaco, sepsi, emorragia, terapia diuretica) può favorire l'ischemia del colon.

#### RECENTI ACQUISIZIONI

Recenti acquisizioni in tema di patogenesi della CI si sono paradossalmente raccolte in virtù degli effetti collaterali di alcuni farmaci proposti per la terapia del colon irritabile caratterizzato da predominante diarrea, in particolare: **il 5-HT3 antagonista alosetron e l'agonista 5HT4 tegaserod**. La correlazione tra questi farmaci e ischemia non è tuttavia chiara, in quanto i recettori recettori 5-HT3 e 5-HT4 non sono stati individuati sulle pareti dei vasi, nonostante sia stata documentata, anche se non confermata in tutti gli studi, una riduzione di flusso mesenterico in ratti trattati con alosetron (e cilansetron)<sup>4</sup>. Il tegaserod risulta avere affinità per i recettori 5-HT1B che sono espressi nei vasi sanguigni ed è noto che altri farmaci attivi sullo stesso tipo di recettore, quali sumatriptan ed ergotamina, possono pure causare vasocostrizione<sup>5</sup>.

Le ipotesi per spiegare l'effetto ischemizzante dell'aloetron, pur in assenza di specifici recettori vascolari, sono più di una. In primo luogo recettori 5-HT3 esistono sulle terminazioni nervose perivascolari e la loro attivazione può modulare la liberazione di neurotrasmettitori capaci di provocare vasocostrizione<sup>5</sup>. In secondo luogo, la serotonina non fissata sul specifico recettore già bloccato dall'antagonista, rimane libera di agire su altri recettori<sup>6,7</sup>. Tale effetto risulta esagerato in presenza di aterosclerosi e diabete mellito<sup>8</sup>, condizioni nelle quali i pazienti risultano effettivamente più suscettibili di vasocostrizione localizzata<sup>6</sup>.

Non va infine trascurata la possibilità che l'aloetron, inducendo stipsi e quindi coprostasi, determini un aumento di pressione intraluminale anch'essa possibile fattore di ipoperfusione e di shuntaggio ematico dalla mucosa alla sierosa.

È dunque da ritenere che i meccanismi che stanno alla base della ischemia localizzata che contrassegna la ischemia del colon siano molteplici, alcuni più grossolani come lesioni aterosclerotiche o trombosi venose causanti occlusioni parziali ma persistenti, e altri meccanismi più sottili e spesso ricorrenti, sostenuti da un gioco ormonale/recettoriale, responsabili di spasmi vascolari e conseguente vasocostrizione.

Che il solo meccanismo ormonale/recettoriale non basti lo si può desumere anche dal numero relativamente basso (ma clinicamente rilevante!) di pazienti colpiti da colite ischemica in corso di trattamento con alosetron (farmaco ritirato dal commercio in un primo tempo dalla GlaxoSmithKline e poi riammesso con indicazioni più restrittive e prudenti). Le cifre fornite dall'azienda nei 14 mesi successivi alla reintroduzione dell'alosetron nel giugno del 2002 danno una incidenza di CI dello 0,8% per un totale di 34.000 prescrizioni<sup>5</sup>, una incidenza più bassa di quella fornita in precedenza e, soprattutto, di quella registrata – indipendentemente – dalla FDA. Circa il tegaserod, 32 casi di possibile CI sono stati registrati nella “post-marketing surveillance” (2 sicuri, 21 probabili, incerti o improbabili gli altri) ma nessun caso è riportato nei trial controllati. Per la azienda farmaceutica Novartis l'incidenza risulterebbe di 12 casi per 100.000 pazienti/anno.

#### CONCLUSIONI

La colite ischemica è la più frequente tra le ischemie mesenteriche e colpisce soprattutto l'anziano. L'ischemia si instaura spesso in modo subdolo e la vera causa non viene identificata. Il meccanismo che sta alla base della ischemia è complesso e multifattoriale. I recettori 5-HT<sub>3</sub> e 5-HT<sub>4</sub> dell'istamina sono certamente coinvolti nella patogenesi, ma la correlazione non è ben definita. La diagnosi (molto difficile nei soggetti non vigili ricoverati in rianimazione) è formulata solitamente su base clinica e con il contributo di indagini radiologiche e colonscopiche, anche se mancano stigmati (incluso il carattere segmentario delle lesioni) assolutamente specifiche. Raramente si deve ricorrere ad accertamenti angiografici o laparoscopici che, inoltre, possono essere non dirimenti. L'angiografia virtuale mediante RM o la Duplex ecografia, più utili forse nell'ischemia del tenue, sono raramente necessarie nella ischemia del colon. Nella diagnosi differenziale si dovrà considerare la colite “vera” infettiva, le coliti infiammatorie, quelle da raggi e il cancro coloretale. Il laboratorio aiuta poco nelle forme lievi di CI e solo in una minoranza dei casi si riesce a dimostrare il sussistere di significativi disturbi emocoagulativi. La CI non gangrenosa ha un'alta percentuale di risoluzione spontanea, favorita da terapia di supporto (infusione di liquidi, “riposo” intestinale, prudenziali antibiotici) e la mortalità riportata è del 6% circa. Se una causa precisa o un fattore favorente vengono identificati, si dovrà provvedere a rimuoverli. Nelle forme gangrenose (mortalità del 50-75%) la terapia è sempre chirurgica e va attuata prima possibile.

#### Bibliografia

1. Bulkley GB, Kvyetis PR, Parks DA, et al. Relationship of blood flow and oxygen consumption to ischemic injury in the canine small intestine. *Gastroenterology* 1985; 89: 852-7.
2. Haglund U, Bulkley GB, Granger DN. On the pathophysiology of the intestinal ischemic injury. *Acta Chir Scand* 1987; 153: 321-4.
3. Rosenblum JD, Boyle CM, Schwartz LB. The mesenteric circulation. *Anatomy and physiology. Surg Clin North Amer* 1997; 77: 289-306.
4. Holzer P, Painsipp E, Weber E, et al. 5-HT<sub>3</sub> receptor antagonists, alosetron and cilansetron impair mesenteric blood flow in rats. *Gastroenterology* 2003; 124: A148-9.
5. Brandt LJ. Ischemic bowel. In Spechler ST (ed): *AGA Postgraduate Course 2005 (May 14-15): 275-81.*
6. Beck IT. Possible mechanisms for ischemic colitis during alosetron therapy. *Gastroenterology* 2003; 121: 231-2.
7. Martin GR. Vascular receptors for 5-hydroxytryptamine: distribution, function, and classification. *Pharmacol Ther* 1994; 62: 283-324.
8. Lopez JA, Brown BP, Armstrong ML, et al. Response of the mesenteric circulation to serotonin in normal and atherosclerotic monkeys: implications for the pathogenesis of non occlusive intestinal ischemia. *Cardiovasc Res* 1989; 23: 117-24.

#### Addendum

[Il lettore può trovare ulteriori dati in recentissime pubblicazioni apparse quando l'articolo era già in corso di stampa:](#)

1. Essen GM, Eliakim R, Zaman A, et al. The accuracy of PillCam ESO capsule endoscopy versus conventional upper endoscopy for the diagnosis of esophageal varices: a prospective three Center pilot study. *Endoscopy* 2006; 38: 31-35.
2. Lapalus MG, Dumartier J, Fumex F et al. Esophageal capsule endoscopy versus esophagogastroduodenoscopy for evaluating portal hypertension: a prospective comparative study of performance and tolerance. *Endoscopy* 2006; 38: 36-41.
3. Wenner J, Johnsson F, Johansson J, et al. Acid reflux immediately above the squamocolumnar junction and in the distal esophagus: simultaneous pH monitoring using the wireless capsule pH system. *Am J Gastroenterol* 2006; 101: 1734-1741.
4. Lay LH, Wong GLH, Chow DKL, et al. Long term follow up of patients with obscure gastrointestinal bleeding after negative capsule endoscopy. *Am J Gastroenterol* 2006; 101: 1224-1228.
5. Boueille A, Jarry M, D'Halluin PN, et al. Wireless capsule endoscopy versus ileocolonoscopy for the diagnosis of postoperative recurrence of Crohn's disease: a prospective study. *Gut* 2006; 55: 978-982.
6. Rex DK, Lieberman D. ACG colorectal cancer prevention: update on CT-colonography. *Am J Gastroenterol* 2006; 101: 1410-1413.
7. Lefere P, Gryspeerdt S. *Virtual colonoscopy.* Berlin: Springer Verlag 2006.